

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ :
«ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ»
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: «ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Μέτρηση των λιπαρών οξέων των μεμβρανών
των ερυθροκυττάρων
σε υγιείς εθελοντές και συσχέτιση με βιοχημικούς και διατροφικούς δείκτες**

Αλεπουδέα Ρενάτα

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:
Φραγκοπούλου Ελισάβετ, Λέκτορας

Τριμελής επιτροπή:
Φραγκοπούλου Ελισάβετ, Λέκτορας
Αντωνοπούλου Σμαραγδή, Καθηγήτρια
Καλογερόπουλος Νικόλαος, Επίκουρος Καθηγητής

ΑΘΗΝΑ 2010

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	ΠΕΡΙΛΗΨΗ	6
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ	8
1	Εισαγωγή	8
1.1	Σημασία της διατροφής-Ιστορική αναδρομή	8
1.2	Μεσογειακή διαίτα	9
1.2.1	Ορισμός και χαρακτηριστικά της μεσογειακής διατροφής	9
1.2.2	Οι ευεργετικές δράσεις της μεσογειακής διαίτας	12
1.2.2.1	Μεσογειακή διαίτα και καρδιαγγειακά	13
1.2.2.2	Μεσογειακή διαίτα και άλλες παθήσεις	18
1.2.3	Ω-6/Ω-3 και μεσογειακή διαίτα	20
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΔΟΜΗ ΛΙΠΟΕΙΔΩΝ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ	22
2	Εισαγωγή	22
2.1	Διάκριση λιποειδών	22
2.2	Λιπαρά οξέα	27
2.2.1	Ω λιπαρά οξέα-Ονοματολογία	29
2.2.2	Κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFA)	30
2.2.3	Ακόρεστα λιπαρά οξέα (UFA)	31
2.3	Πένψη και μεταβολισμός των λιπαρών οξέων	37
2.3.1	Πένψη	37
2.3.2	Απορρόφηση	39
2.3.3	Μεταφορά	39
2.3.4	Μεταβολισμός	41
2.4	Τοπολογία λιποειδών στον οργανισμό	47
2.4.1	Δομικά λιπίδια μεμβρανών	47
2.4.2	Αποθηκευτικά λιπίδια	48
2.4.3	Λιπίδια πλάσματος	49
2.5	Ερυθρά αιμοσφαίρια	49
2.5.1	Λιπαρά οξέα στη μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων	49
2.5.2	Μεταβολισμός των λιπαρών οξέων στα ερυθρά κύτταρα	50
2.6	Μέτρηση λιπαρών οξέων σε βιολογικά δείγματα	52
2.6.2	Περιοριστικοί παράγοντες-μέθοδοι διαιτητικής πρόσληψης και μέτρηση λιπαρών οξέων	52
2.6.3	Λιπαρά οξέα ως βιοχημικοί δείκτες	54
2.6.4	Αξιόπιστοι βιοχημικοί δείκτες	55
2.6.5	Βιολογικά δείγματα	55
2.6.5.A	Λιπαρά οξέα στο πλάσμα	56
2.6.5.B	Λιπαρά οξέα στο λιπώδη ιστό	56
2.6.5.Γ	Λιπαρά οξέα στα ερυθρά αιμοσφαίρια	57
2.6.6	Συσχέτιση λιπαρών οξέων που βρίσκονται στο αίμα	58
2.7	Επίδραση διατροφής στα λιπαρά οξέα του οργανισμού	59
2.7.1	Μελέτες παρατήρησης	59
2.7.2	Μελέτες παρέμβασης	61
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ	66
3.1	Εισαγωγή	66
3.2	Φλεγμονή	66
3.3	Φλεγμονή και Αθηροσκληρωτική διαδικασία	68
3.4	Προδιαθεσικοί παράγοντες για έναρξη φλεγμονής στην αθηροσκλήρωση	69

3.5	Δείκτες φλεγμονής	71
3.5.1	Δείκτες φλεγμονής και καρδιαγγειακά	71
3.6	Βιολογικές δράσεις λιπαρών οξέων	83
3.6.1	Λιπαρά οξέα και δράση στα καρδιαγγειακά νοσήματα	84
3.6.2	Λιπαρά οξέα και αντιαρρυθμική δράση	89
3.6.3	Λιπαρά οξέα και αντιθρομβωτική δράση	90
3.6.4	Λιπαρά οξέα και δράση στη σύνθεση τριγλυκεριδίων	91
3.6.5	Λιπαρά οξέα και επίδραση στην αρτηριακή πίεση	91
3.6.6	Λιπαρά οξέα και τροποποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης	92
3.6.7	Λιπαρά οξέα και δράση ινσουλίνης	99
3.6.8	Λιπαρά οξέα και εγκεφαλική λειτουργία	101
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΚΟΠΟΣ	103
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	104
5.1	Εθελοντές	104
5.2	Ερωτηματολόγια	104
5.2.1	Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών	104
5.2.2	Αξιολόγηση φυσικής δραστηριότητας	104
5.3	Ανθρωπομετρικές μετρήσεις	105
5.4	Αιμοληψία και βιοχημικές αναλύσεις	106
5.4.1	Δείκτες φλεγμονής	109
5.4.2	Δείκτες οξειδωσης	109
5.5	Μέτρηση λιπαρών οξέων	111
5.6	Ανάλυση με αέρια χρωματογραφία	112
5.7	Εφαρμογή συντελεστών απόκρισης	112
5.8	Βιοηθική	112
5.9	Στατιστική ανάλυση	112
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	114
6.1	Ανθρωπομετρικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού	114
6.2	Μέτρηση λιπαρών οξέων στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων	119
6.3	Συσχετίσεις που αφορούν τα λιπαρά οξέα που μετρήθηκαν στα ερυθρά κύτταρα	123
6.4	Πολυπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων που επηρεάζουν τα επίπεδα των λιπαρών οξέων στα ερυθροκύτταρα των εθελοντών	153
6.5	Πολυπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων που επηρεάζουν τα επίπεδα του PAF και τα ένζυμα του μεταβολισμού του	158
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	163
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	170

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θεωρώ αναγκαίο στην αρχή της εργασίας μου να ευχαριστήσω κάποια άτομα, χωρίς την συμβολή των οποίων η εκπόνηση της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής θα ήταν αδύνατη.

Επιβλέπουσα καθηγήτρια ήταν η Λέκτορας κ. Φραγκοπούλου Ελισάβετ και μέλη της τριμελούς επιτροπής, η Καθηγήτρια κ. Αντωνοπούλου Σμαραγδή και ο Επίκουρος καθηγητής κ. Καλογερόπουλος Νικόλαος.

Με την αποπεράτωση της εργασίας αυτής θέλω να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κ Φραγκοπούλου Ελισάβετ για την πολύτιμη παροχή επιστημονικών γνώσεων και την συμπαράσταση που μου προσέφερε κατά την διεξαγωγή των πειραμάτων και την συγγραφή της διατριβής.

Θα ήθελα ακόμα να ευχαριστήσω την κ. Ντετοπούλου Παρασκευή για την παροχή απαραίτητων πληροφοριών και δεδομένων και την συνεχή βοήθειά της ώστε να μπορέσω να ολοκληρώσω την εργασία μου.

Ακόμα θα ήθελα να ευχαριστήσω και τον κ Καλογερόπουλο Νικόλαο για την βοήθεια που μου προσέφερε κατά την διεξαγωγή των πειραματικών διεργασιών και στη μεθοδολογία της μέτρησης των λιπαρών οξέων στα ερυθρά κύτταρα.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

Σύντμηση	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
PUFA	Polyunsaturated fatty acids	Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα
MUFA	Monounsaturated fatty acids	Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα
SFA	Saturated fatty acids	Κορεσμένα λιπαρά οξέα
HUFA	High unsaturated fatty acids	Πολύ μακριάς αλύσου πολυακόρεστα
EFA	Essential fatty acids	Απαραίτητα λιπαρά οξέα
AAG	Alkyl-acetyl-glycerol	Αλκυλοακετυλογλυκερόλη
AAGPC	1-O-alkyl-2-acyl-sn-glycerol-3-phosphocholine	1-O-αλκυλο-2-ακυλο-sn-γλυκερυλο-3-φωσφοχολίνη
AAPA	1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphate	1-O-αλκυλο-2-ακετυλο-sn-γλυκερυλο-3-φωσφορικό οξύ
AG	Alkylglycerols	Αλκυλογλυκερόλες
CPT	DTT- insensitive alkylacetyl-glycerol:CDP-choline-phosphotransferase	DTT- ανεξάρτητη αλκυλοακετυλογλυκερόλη: CDP χολίνη φωσφοχολινοτρανσφεράση
CRP	C-Reactive Protein	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
DHA	Docosahexaenoic acid	Εικοσιδυεξανοϊκό οξύ
EGF	Epidermal Growth Factor	Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας
EPA	Eicosapentaenoic acid	Εικοσιπενταενοϊκό οξύ
DPA	Docosapentaenoic acid	Εικοσιδυπενταενοϊκό
AA	Arachidonate acid	Αραχιδονικό οξύ
ALA	a-linolenic acid	Α-λινολενικό οξύ
LA	Linoleate acid	Λινελαϊκό οξύ
18:1ω-9	Oleic acid	Ελαϊκό οξύ
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule	Διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης
IL	Interleukin	Ιντερλευκίνη
TG	Triacylglycerol	Τριακυλογλυκερόλη
LDL	Low Density Lipoprotein	Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
Lp-PLA₂	Lipoprotein- associated phospholipase A ₂	Φωσφολιπάση A ₂ συνδεόμενη με λιποπρωτεΐνες
PAF	Platelet-Activating Factor	Παράγοντας Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων
PAF-AH	PAF-Acetylhydrolase	PAF Ακετυλουδρολάση
PAF-AT	PAF-Acetyltransferase	PAF Ακετυλοτρανσφεράση
PLA₂	Phospholipase A ₂	Φωσφολιπάση A ₂
RIA	Radio-ImmunoAssay	Ραδιοανοσολογική δοκιμασία
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-α	Παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α
TXA₂	Thromboxane A ₂	Θρομβοξανόιο A ₂
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1,	Αγγειακό κυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι ευεργετικές δράσεις της Μεσογειακής διαίτας έχουν μελετηθεί ιδιαίτερος τα τελευταία χρόνια εξαιτίας της προστασίας που φαίνεται να παρέχει έναντι διαφόρων παθολογικών καταστάσεων όπως τα καρδιαγγειακά και ο καρκίνος. Ο χαμηλός λόγος κορεσμένα/ μονοακόρεστα λιπαρά οξέα φαίνεται να συμβάλλει σε αυτήν την προστατευτική δράση.

Σκοπός: Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν η μέτρηση των λιπαρών οξέων στη μεμβράνη των ερυθρών κυττάρων υγιών εθελοντών και η διερεύνηση της σχέσης της σύστασης των λιπαρών οξέων στα ερυθρά των εθελοντών με τις διατροφικές τους συνήθειες και με δείκτες φλεγμονής και οξειδωσης. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στην επίδρασή τους στα επίπεδα του PAF και στα ένζυμα του μεταβολισμού του.

Μεθοδολογία: Η επιλογή του δείγματος αφορούσε 103 φαινομενικά υγιείς άνδρες και γυναίκες. Η αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης των εθελοντών έγινε με τη χρήση κατάλληλων ερωτηματολογίων. Απομονώθηκαν οι μεμβράνες των ερυθρών, εκχυλίστηκαν τα λιπαρά οξέα και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε μεθυλεστεροποίηση των λιπαρών οξέων και ποσοτικός προσδιορισμός τους με αέρια χρωματογραφία.

Αποτελέσματα: Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών στην σύσταση παρατηρήθηκαν μόνο στα εξής λιπαρά οξέα 14:0, 18:1 trans, 20:0, 18:4 ω3, 22:0 με αυξημένες τιμές στις γυναίκες ενώ μόνο το 18:1ω9 εμφανίζεται περισσότερο στους άνδρες ($p=0,079$). Συσχέτιση μεταξύ των συνολικών SFA, MUFA, PUFA και συνολικού λίπους από τη διατροφή με τα μετρούμενα % SFA, MUFA, PUFA, ω-3 και ω-6 στα ερυθρά δεν παρατηρήθηκε. Ωστόσο, η μηνιαία κατανάλωση ψαριού και η συνέπεια στη μεσογειακή διατροφή για το σύνολο του πληθυσμού φάνηκε να αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες για τα επίπεδα των ω-3 λιπαρών οξέων και για το EPA και το DHA. Η ηλικία συσχετίστηκε θετικά με τα συνολικά ω-3 και αρνητικά με τα συνολικά ω-6 στα ερυθρά κύτταρα. Καθοριστικό παράγοντα για τα επίπεδα του PAF φάνηκε να αποτελούν τα ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (αρνητική συσχέτιση). Τα συνολικά μονοακόρεστα φάνηκε να συσχετίζονται με την LpPLA₂ (θετική συσχέτιση) και αρνητικά με την PAF-AT και CPT, ενώ τα ω-6 παρουσίασαν τις αντίθετες συσχετίσεις.

Συμπεράσματα: Η σύσταση των ερυθρών κυττάρων σε EPA και DHA αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της κατανάλωσης ψαριού και σχετίζεται με αυξημένη συμμόρφωση με Μεσογειακού τύπου διαίτα. Η σύσταση των ερυθρών κυττάρων σε λιπαρά οξέα φαίνεται να σχετίζεται με τον μεταβολισμό του PAF ανεξάρτητα από διάφορους κλασικούς παράγοντες σε φαινομενικά υγιείς εθελοντές.

Background: The Mediterranean diet has been studied a lot the recent years because of its healthy effects. The low SFA/MUFA of its foods seems to be partly the reason for its protective role.

Purpose: The scope of the present study was the measurment of fatty acids in erythrocytes membranes of healthy volunteers and the investigation of their possible correlation with the dietary habits and also with inflammatory and oxidative biomarkers of healthy volunteers.

Methods: 103 healthy volunteers were enrolled in the study. All volunteers were asked about the frequency of their food intake through a Food Frequency Questionnaire (FFQ). The red blood cell (RBC) membranes were isolated, their fatty acids were extracted and convert to methylesters and then fatty acids were measured by gas chromatography.

Results: Between men and women there were statistically differences in the composition of the 14:0, 18:1 trans, 20:0, 18:4 ω 3, 22:0 fatty acids, with women having higher levels and only 18:1 ω -9 was higher in men. There was no correlation between total SFA, MUFA, PUFA from the diet and the % composition of SFA, MUFA, PUFA, n-3, n-6 fatty acids in RBC membranes. However, the monthly fish intake and the adherence to the Mediterranean diet seemed to be the predominant factors for the level of total n-3, EPA and DHA in erythrocytes. Total n-3 fatty acids and n-6 fatty acids content in RBC membranes was positively and negatively correlated with age, respectively. Total n-6 content in RBC membranes (negative correlation) seemed to be one of the predominant factors for PAF levels and monounsaturated fatty acids in RBC membranes were positively correlated with LpPLA₂ and negatively with PAF-AT and CPT, while n-6 had the inverse correlations.

Conclusions: The composition of EPA and DHA in red blood cell membranes is a reliable marker of fish intake and is positively correlated with the adherence to Mediterannean diet. The content of fatty acids in erythrocytes seems to be correlated with the PAF metabolism independently of several confounders (age, sex, BMI) in healthy subjects.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Σημασία της διατροφής-Ιστορική αναδρομή

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας έχει στραφεί στα θέματα της διατροφής και κυρίως στη σχέση της διατροφής με την υγεία. Μία πρώτη συσχέτιση των δύο εννοιών δόθηκε από τον Ιπποκράτη το 460 π.Χ που είπε ότι «Η σωστή διατροφή είναι θεμέλιο υγείας και φάρμακο κάθε ασθένειας»

Έρευνες σε θέματα αιτιολογίας των χρόνιων νοσημάτων εξετάζουν όλο και περισσότερο τις διατροφικές συνήθειες των ασθενών. Η διατροφή του ανθρώπου αποτελεί έναν πολύπλοκο και ιδιαίτερο τομέα, σκοπός του οποίου είναι ο τρόπος με τον οποίο η τροφή παρέχει τα απαραίτητα ζωτικά συστατικά για τη διατήρηση της ζωής. Ο συνδυασμός και οι ποσότητες των θρεπτικών συστατικών [1] που περιέχονται στα τρόφιμα καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό την υγεία.

Γίνεται κατανοητό ότι η διατροφή του ανθρώπου είναι συνδεδεμένη με όλο το φάσμα των κοινωνικών, οικονομικών, πολιτικών και πολιτισμικών εξελίξεων.

Το πρώτο μισό του 20ου αιώνα, η διατροφή και η υγεία συνδέονταν εξαιτίας των διατροφικών ανεπαρειών και των ασθενειών από ανεπαρκείς προσλήψεις μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών. Η πρόοδος που επήλθε στη διάρκεια του 20ου αιώνα στην παραγωγή της τροφής σε συνδυασμό με την ανάπτυξη των βιολογικών επιστημών οδήγησαν σε αύξηση της παραγωγής ζωικού λίπους και πρωτεΐνης καθώς και σε σημαντική μείωση της θνησιμότητας και αύξηση του προσδόκιμου όρου ζωής. Έτσι, το πρόβλημα των διατροφικών ανεπαρειών λύθηκε στις αναπτυγμένες χώρες, ενώ η γενικότερη κατάσταση θρέψης οδήγησε στη μείωση της θνησιμότητας και συντέλεσε στην πρόληψη αλλά και στην αντιμετώπιση των ασθενειών [2].

Η απότομη πρόοδος που συντελέστηκε στις αρχές του 21ου αιώνα στην διοχέτευση και διανομή των τροφίμων αύξησε τους ρυθμούς κατανάλωσης τροφής περισσότερο από ποτέ, κάνοντας πλέον να μιλάμε για μια «πανδημία παχυσαρκίας». Το συγκεκριμένο φαινόμενο διαμόρφωσε νέα διαιτητικά πρότυπα και άλλαξε τη σχέση του ανθρώπου με την τροφή του [2].

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), τα τρόφιμα και η διατροφή μαζί με τις αλλαγές του τρόπου ζωής αποτελούν βασικούς παράγοντες για την δημόσια υγεία, αφού επηρεάζουν μία μεγάλη ομάδα νοσημάτων. Τα νοσήματα αυτά αντανακλούν τις αλληλεπιδράσεις

μεταξύ θρεπτικών συστατικών και γονιδίων και εμφανίζονται συχνότερα στις εξής καταστάσεις: παχυσαρκία, καρδιαγγειακή νόσος, μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης, γαστρεντερικές διαταραχές, βλάβες του νευρικού σωλήνα, ορισμένοι τύποι καρκίνου [3].

1.2.ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΙΤΑ

1.2.1 Ορισμός και χαρακτηριστικά της Μεσογειακής διαίτας

Η Μεσογειακή κουλτούρα, περισσότερο από κάθε άλλη, ενώνει το παρελθόν με το παρόν. Περίπου 20 χώρες μπορούν να θεωρηθούν ως Μεσογειακές έχοντας διατροφικά πρότυπα με πολλά κοινά χαρακτηριστικά. Τα περισσότερα απορρέουν από το γεγονός ότι το ελαιόλαδο κατέχει την κεντρική θέση. Η Μεσογειακή διαίτα θα μπορούσε να οριστεί ως το διατροφικό πρότυπο που επικρατούσε στις ελαιοπαραγωγές περιοχές της Μεσογείου για τη χρονική περίοδο τέλη 1950 και αρχές 1960. Τη χρονική αυτή περίοδο οι επιπτώσεις του 2^{ου} Παγκοσμίου Πολέμου είχαν παρέλθει στις Μεσογειακές χώρες, αλλά δεν είχε επικρατήσει ακόμα στην περιοχή η κουλτούρα των “fast-food”[4]. Τα κυριότερα συστατικά του διατροφικού αυτού προτύπου είναι το ελαιόλαδο (ελιές), το σιτάρι, τα σταφύλια καθώς και τα διάφορα προϊόντα τους (ψωμί, σταφίδες, κρασί). Αν και συναντάται ευρύτερα στην περιοχή της Μεσογείου, δεν αντιπροσωπεύει μια ενιαία διαίτα για όλες τις μεσογειακές χώρες [5]. Η Μεσόγειος θάλασσα συνορεύει με 18 χώρες οι οποίες έχουν διαφορετική διατροφή, θρησκεία και κουλτούρα γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την ύπαρξη πολλών παραλλαγών της Μεσογειακής διαίτας. Για παράδειγμα υπάρχει η Ιταλική παραλλαγή που χαρακτηρίζεται από μέτρια κατανάλωση ελαιολάδου και υψηλή κατανάλωση δημητριακών και ζυμαρικών, η Ισπανική όπου το ελαιόλαδο και τα ψάρια αποτελούν τα δημοφιλέστερα φαγητά καθώς και η Ελληνική όπου χρησιμοποιείται πολύ περισσότερο το λάδι και τα φρούτα [6].

Σύμφωνα με μία εκδοχή, η Μεσογειακή διαίτα είναι μια μη-αυστηρή διατροφή χορτοφαγίας πλούσια σε ελαϊκό οξύ, ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, φυτικές ίνες, βιταμίνες της ομάδας Β και διάφορα αντιοξειδωτικά, αλλά χαμηλή σε κορεσμένα και πολυακόρεστα λίπη τα οποία προσλαμβάνει κανείς περισσότερο από γαλακτοκομικά προϊόντα και λιγότερο από κρέας και ψάρια. Συγκεκριμένα η Ελληνική εκδοχή της Μεσογειακής διαίτας διέπεται από την κατανάλωση ελαιολάδου και από μια μεγάλη κατανάλωση λαχανικών και φρούτων [7] ενώ συχνά ταυτίζεται με την Κρητική παραδοσιακή διατροφή περιλαμβάνοντας τα εξής 8 χαρακτηριστικά [4] :

- Υψηλός λόγος μονοακόρεστων προς κορεσμένων λιπαρών
- Μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, κυρίως με τη μορφή του κρασιού
- Υψηλή κατανάλωση οσπρίων
- Υψηλή κατανάλωση δημητριακών (συμπεριλαμβάνεται και το ψωμί)

- Υψηλή κατανάλωση φρούτων
- Υψηλή κατανάλωση λαχανικών
- Χαμηλή κατανάλωση κρέατος και προϊόντων του
- Μέτρια κατανάλωση γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων

Η κατανάλωση ψαριού είναι επίσης ένα επιθυμητό χαρακτηριστικό της Μεσογειακής διαίτας, αλλά εξαρτάται από την πρόσβαση στη θάλασσα.

Συγκεκριμένα στην παραδοσιακή Μεσογειακή διαίτα η συνολική κατανάλωση λίπους είναι υψηλή στο 30-40% της συνολικής ενέργειας ανάλογα με την περιοχή, ενώ η κύρια πηγή λίπους είναι το ελαιόλαδο που συνοδεύει την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων λαχανικών (ωμών ή βρασμένων) και οσπρίων. Το ποσοστό των μονοακόρεστων κυμαίνεται στο ~15% του συνολικού λίπους ενώ των κορεσμένων στο 7-8% δημιουργώντας υψηλό λόγο μονοακόρεστα/κορεσμένα (>2) σε σύγκριση με περιοχές όπως η Β. Ευρώπη και η Β. Αμερική.

Επιπλέον οι υδατάνθρακες αποτελούν το 40-50% της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης και προέρχονται από την κατανάλωση άρτου ολικής άλεσης, διαφόρων δημητριακών, λαχανικών, φρούτων φρέσκων ή αποξηραμένων. Το κρασί καταναλώνεται σε μέτριες ποσότητες και κυρίως κατά τη διάρκεια των γευμάτων. Έτσι λοιπόν εξασφαλίζεται και μια επαρκής πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών όπως προβιταμίνης Α, βιταμίνης C, β-καροτένιου, διαιτητικών ινών, ιχνοστοιχείων, πολυφαινόλων που φαίνεται να σχετίζονται με την προστασία έναντι διαφόρων μορφών καρκίνου και της καρδιαγγειακής νόσου.

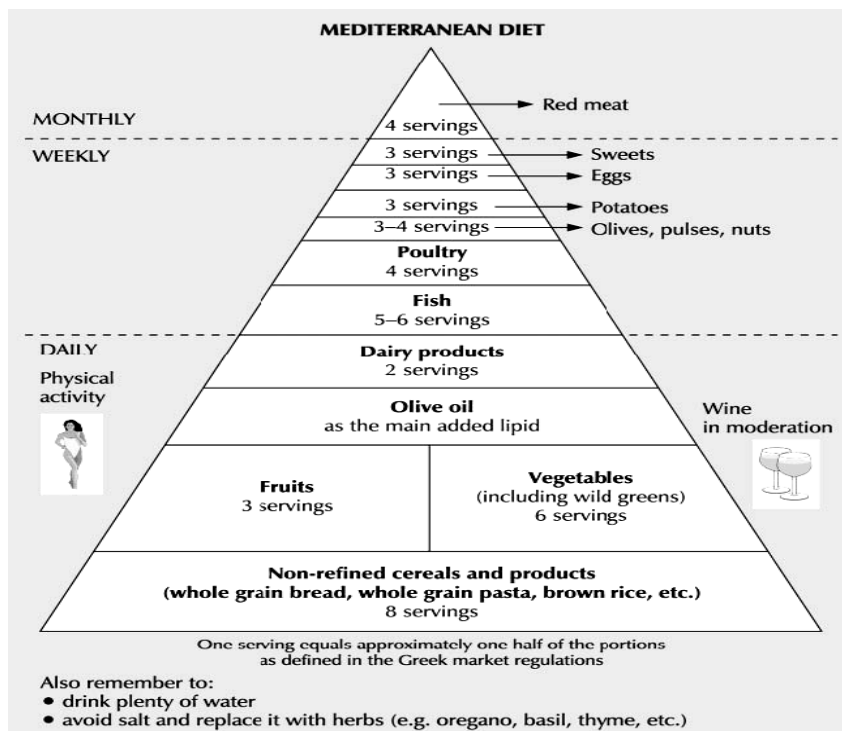
Οι πρωτεΐνες αποτελούν το 10% της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης με το μεγαλύτερο μέρος να είναι πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης. Το γάλα καταναλώνεται σε μέτριες ποσότητες, ενώ η κατανάλωση τυριού και γιαουρτιού είναι υψηλότερη. Το τυρί φέτα προστίθεται και καταναλώνεται συνήθως με σαλάτες, ενώ το κρέας σπάνια καταναλώνεται και αντικαθίσταται με ψάρι στις παραθαλάσσιες κυρίως περιοχές.

Όσον αφορά την παραδοσιακή Μεσογειακή διαίτα, το 1993 στη Βοστώνη στο Διεθνές Συνέδριο των Μεσογειακών Διαιτών, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, σε συνεργασία με το τμήμα δημόσιας υγείας του Harvard και τον οργανισμό “Oldways Preservation and Exchange Trust” ανέπτυξαν μια πυραμίδα παρόμοια με αυτή του USDA, την πυραμίδα της Παραδοσιακής Μεσογειακής Δίαιτας όπως φαίνεται στην εικόνα 1.1 Ήταν ένας οδηγός για τον γενικό (ενήλικο) πληθυσμό που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί από κάθε κοινωνία, ενώ έδινε έμφαση και στη σωματική δραστηριότητα ως μέσο προώθησης της υγείας [4].



Εικόνα 1.1 Παραδοσιακή Μεσογειακή Δίαιτα (International Conference on the Diets of the Mediterranean, 1993)[4]

Αντίστοιχα, το 1996, αναπτύχθηκε η Ελληνική εκδοχή της πυραμίδας της Παραδοσιακής Μεσογειακής Δίαιτας από το Hellenic National Center for Nutrition και εκδόθηκε από το Ελληνικό Υπουργείο Υγείας. Σ' αυτήν την πυραμίδα, η οποία διαμορφώθηκε για τον Ελληνικό πληθυσμό, δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην κατανάλωση προϊόντων ολικής άλεσης λόγω της περιεκτικότητάς τους σε διαιτητικές ίνες, μικροθρεπτικών καθώς και λόγω του χαμηλού γλυκαιμικού τους δείκτη. Προτείνεται η εβδομαδιαία κατανάλωση πατάτας λόγω υψηλού γλυκαιμικού δείκτη, ενθαρρύνεται η κατανάλωση άγριων χόρτων, ελαιολάδου στις παρασκευές ωμών και μαγειρευμένων γευμάτων, η μέτρια κατανάλωση κρασιού μαζί με τα γεύματα καθώς και η σωματική δραστηριότητα. Τέλος καθορίζονται και οι συνιστώμενες μερίδες κατανάλωσης για κάθε τρόφιμο όπως φαίνεται στην εικόνα 1.2 [4,8]



Εικόνα 1.1 Η Πυραμίδα της Μεσογειακής Δίαιτας όπως εμφανίζεται στις επίσημες Διαιτητικές Συστάσεις για τον Ελληνικό πληθυσμό(Πηγή: Ανώτατο Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας, Ελληνικό Υπουργείο Υγείας, 1996)[9]

1.2.2 Οι ευεργετικές δράσεις της μεσογειακής διαίτας [4,10-12]

Είναι γεγονός ότι οι ευεργετικές δράσεις της μεσογειακής διατροφής εστιάζονται κυρίως στις καρδιαγγειακές παθήσεις. Υπάρχουν πολυάριθμες ενδείξεις ότι η υιοθέτηση μιας Μεσογειακού τύπου διαίτας σχετίζεται με μακροζωία, χαμηλά επίπεδα θνησιμότητας από καρδιαγγειακά και από διάφορους τύπους καρκίνου. Στοιχεία από τη βάση δεδομένων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας κατά την περίοδο 1960-1990, έδειξαν ότι οι Μεσογειακοί πληθυσμοί παρά το κατώτερο σύστημα υγείας και το υψηλότερο ποσοστό καπνίσματος σε σχέση με τη Β. Ευρώπη και Β. Αμερική, είχαν χαμηλότερους δείκτες θνησιμότητας από καρδιαγγειακά, καρκίνο και άλλες ασθένειες και υψηλότερο προσδόκιμο επιβίωσης σε σχέση με τις οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες της Β. Ευρώπης και Β. Αμερικής. Οι δείκτες καρδιακής θνησιμότητας το διάστημα 1970-1995 κυμαίνονταν από 180 έως 270 ανά 100.000 κατοίκους για το Ηνωμένο Βασίλειο, ενώ για την Ελλάδα και την Ιταλία από 50 έως 100 ανά 100.000 κατοίκους. Από το γεγονός αυτό, ότι δηλαδή η θνησιμότητα στη νότια Ευρώπη ήταν χαμηλότερη από αυτή στη βόρεια Ευρώπη, προέκυψε το ενδιαφέρον για την έννοια της Μεσογειακής διαίτας. Οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν για τη Μεσογειακή διαίτα ήταν τόσο επιδημιολογικές όσο και παρεμβατικές.

1.2.2.1 Μεσογειακή διαίτα και καρδιαγγειακά νοσήματα

Επιδημιολογικές Μελέτες

Στο σημείο αυτό, πολλές επιδημιολογικές μελέτες έρχονται να αναγνωρίσουν τον προστατευτικό ρόλο της Μεσογειακής διαίτας σε άτομα που πάσχουν από καρδιακή νόσο, μεταβολικά νοσήματα, διάφορα είδη καρκίνου[13].

Η Μεσογειακή διαίτα έγινε ευρέως γνωστή για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1970 από τη “Μελέτη των Επτά Χωρών”. Ήταν η πρώτη συστηματική επιδημιολογική μελέτη η οποία άρχισε το 1960 υπό την καθοδήγηση του καθηγητή Ancel Keys του Πανεπιστημίου της Μινεσότα. Οι συμμετέχοντες ήταν 12.763 άνδρες ηλικίας 40 με 59 ετών από επτά ευρωπαϊκές χώρες. Η μελέτη συσχέτισε την επίπτωση των καρδιαγγειακών με τον τρόπο ζωής στις παρακάτω χώρες: Η.Π.Α, Ολλανδία, Φινλανδία, Ιαπωνία, Γιουγκοσλαβία, Ιταλία και Ελλάδα. Το κυριότερο εύρημα της “Μελέτης των Επτά Χωρών” ήταν το γεγονός ότι ο ελληνικός πληθυσμός της Κρήτης είχε υψηλότερα επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος αλλά πολύ χαμηλότερους δείκτες νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά (CHD) σε σχέση με τους πληθυσμούς των υπόλοιπων χωρών όπως φαίνεται και στον πίνακα 1 μετά από 15ετή παρακολούθηση. Μάλιστα οι δείκτες νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά διατηρήθηκαν χαμηλοί ακόμα και 25 χρόνια μετά, που πραγματοποιήθηκε επανεξέταση. Συγκεκριμένα ο Keys υποστήριξε ότι η χαμηλή πρόσληψη κορεσμένου λίπους και η αυξημένη πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων που χαρακτήριζαν τη διαίτα των Κρητών ευθύνονται για τη χαμηλή θνησιμότητα. Έτσι, το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξε η “Μελέτη των Επτά Χωρών” ήταν ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης CHD διέφερε από χώρα σε χώρα, ακόμα και για άτομα με παρόμοια επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος (ο κίνδυνος ήταν ανεξάρτητος της χοληστερόλης) και ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η διαίτα και τα συστατικά της μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης CHD.

Πίνακας 1.1: Ποσοστά θνησιμότητας μετά από δεκαπενταετή παρακολούθηση σύμφωνα με τη Μελέτη των επτά χωρών

<i>Ανά 1000</i>	<i>Στεφανιαία</i>	<i>Καρκίνος</i>	<i>Γενική θνησιμότητα</i>
<i>Φιλανδία</i>	972	613	2169
<i>Ηνωμένες Πολιτείες</i>	773	384	1575
<i>Zutphen(Ολλανδία)</i>	636	781	1825
<i>Ιταλία</i>	462	622	1874
<i>Γιουγκοσλαβία</i>	242	394	1712
<i>Κέρκυρα(Ελλάδα)</i>	202	338	1317
<i>Ιαπωνία</i>	136	623	1766
<i>Κρήτη</i>	<u>38</u>	<u>317</u>	<u>855</u>

Προσαρμογή: A.Keys και συν., 1986.

Γι' αυτό το λόγο η κρητική διαίτα με όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά και κυρίως με τη χαμηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένο λίπος και πλούσια σε ελαιόλαδο μειώνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου. Επομένως, διατροφή που στηρίζεται σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως το ελαϊκό οξύ του ελαιολάδου και είναι χαμηλή σε κορεσμένα λίπη οδηγεί επιπλέον και σε μείωση των επιπέδων χοληστερόλης [14].

Επίσης, αρκετές έρευνες συστήνουν το ελαιόλαδο εξαιτίας της ευεργετικής του δράσης σε φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες παθήσεις, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα [15]. Πολλές ακόμα κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι δίαιτες πλούσιες σε ελαιόλαδο προστατεύουν την LDL από λιποξειδική υπεροξειδωση. Σε αυτό συμβάλλουν και τα φαινολικά συστατικά που υπάρχουν στο ελαιόλαδο και συντελούν στην αντιοξειδωτική ικανότητα των μορίων της LDL[16].

Επιπρόσθετα μελέτες της Τριχοπούλου και συνεργατών[17-19], επιβεβαιώνουν τη σύνδεση της Μεσογειακής διαίτας με τη μακροζωία και τους χαμηλούς δείκτες νοσηρότητας και θνησιμότητας από CHD, αλλά και από νεοπλασματικές ασθένειες. Οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν στην Ελλάδα (The Greek study), στη Δανία (The Danish study), στην Ισπανία (The Spanish study) και στην Αυστραλία (The Australian study) σε πληθυσμούς ηλικιωμένων ανδρών και γυναικών. Η υπόθεση ήταν ότι μια διαίτα με τα περισσότερα από τα 8 χαρακτηριστικά της μεσογειακής έχει ευεργετικά οφέλη και είναι περισσότερο υγιεινή. Με ένα διατροφικό σκορ εύρους 0(κακή)-8(εξαιρετική) κατέγραφαν την προσκόλληση των ατόμων στην παραδοσιακή διαίτα. Παρατηρήθηκε ότι αύξηση

κατά ένα βαθμό στο μεσογειακό σκορ επέφερε μείωση στην ολική θνησιμότητα κατά 17% στην Ελλάδα, 21% στη Δανία, 31% στην Ισπανία καθώς και 17% στους Έλληνες και τους Άγγλο-Κέλτες της Αυστραλίας (μια μη-Μεσογειακή χώρα). Το συμπέρασμα των μελετών ήταν ότι η προσκόλληση στην παραδοσιακή Μεσογειακή δίαιτα σχετίζεται θετικά με τη μακροζωία σε ηλικιωμένα άτομα [17]. Όμοια με την παραπάνω μελέτη (Greek study) η οποία πραγματοποιήθηκε σε ηλικιωμένους από 3 ελληνικά χωριά, η Α.Τριχοπούλου και συν, στα πλαίσια της μελέτης EPIC, συγκέντρωσαν δεδομένα από 28.572 άτομα, ηλικίας 20-86 ετών από όλη την Ελλάδα. Σε αυτή τη μεγάλη προοπτική μελέτη παρατήρησε ότι η προσαύξηση 2 βαθμών στο μεσογειακό σκορ επέφερε μείωση στην ολική θνησιμότητα κατά 25% [18].

Σύμφωνα με προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ενηλίκους στην Ελλάδα βρέθηκε ότι η υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής συνδέεται αντίστροφα με την θνησιμότητα λόγω στεφανιαίων καρδιακών παθήσεων και καρκίνου του μαστού και επιπλέον με μείωση της συνολικής θνησιμότητας γενικότερα [20,21].

Ένα από τα βασικά συστατικά της μεσογειακής διατροφής είναι το ελαιόλαδο, το οποίο αποτελεί πλούσια πηγή μονοακόρεστων λιπαρών οξέων και αντιοξειδωτικών ουσιών. Επιστημονικά δεδομένα [5] συγκλίνουν στην προστασία του ελαιόλαδου από τη στεφανιαία νόσο και τη μείωση που προκαλεί στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και την αύξηση στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης.

Τέλος, στα πλαίσια της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, που πραγματοποιήθηκε το 2001-2002 στην περιοχή της Αττικής περιλαμβάνοντας 3042 συμμετέχοντες ηλικίας 18-89 ετών, αναπτύχθηκε ένα διατροφικό σκορ εύρους 0-55 το οποίο αξιολογούσε την προσκόλληση στη Μεσογειακή δίαιτα. Η κατανάλωση τροφίμων που ήταν κοντά στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο όπως ακατέργαστα δημητριακά, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ελαιόλαδο, ψάρι, πατάτες, προσδιορίστηκε με σκορ εύρους 0-5 (καθόλου, σπάνια, συχνά, πολύ συχνά, εβδομαδιαία, καθημερινά) ενώ η κατανάλωση τροφίμων που ήταν μακριά από το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο όπως κόκκινο κρέας και προϊόντα του, πουλερικά και πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα, προσδιορίστηκε με σκορ αντίστροφης κλιμάκωσης. Αφού εκτιμήθηκε ο 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος βάση εξισώσεων της μελέτης Framingham, παρατηρήθηκε ότι μια αύξηση 10 μονάδων στο παραπάνω διατροφικό σκορ συσχετιζόταν με 4% μικρότερο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο ($\pm 0.1\%$, $p < 0.001$) [22].

Παρεμβατικές Μελέτες

Επιπρόσθετα, υπάρχουν παρεμβατικές έρευνες που μελέτησαν τα επιμέρους συστατικά της Μεσογειακής δίαιτας και έχουν αποδείξει τη σημασία τους στην πρόληψη των καρδιαγγειακών

αλλά και τη μείωση των παραγόντων κινδύνου όπως λιποειδή αίματος, αρτηριακή πίεση και άλλα. Η μελέτη Physician's Health Study, οι Marckmann και Gronaek και άλλοι, βρήκαν ότι η κατανάλωση ψαριού μειώνει τη θνησιμότητα από CHD. Επιπλέον στη μελέτη Women's Health Study φάνηκε σημαντική αντίστροφη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης φρούτων και των καρδιαγγειακών. Πολλές μελέτες δείχνουν ότι η βιταμίνη E και κυρίως η τοκοφερόλη παίζει σημαντικό ρόλο στην αντίσταση της λιποπρωτεΐνης LDL στην οξείδωση, ενώ πολλά μικροσυστατικά όπως το σελήνιο, το λυκοπένιο και οι φαινολικές ενώσεις, όπως τα φλαβονοειδή, η ρεσβερατρόλη κ.α. προστατεύουν από την εμφάνιση καρκίνου και CHD νοσημάτων [23].

Μια από τις σημαντικότερες μελέτες, είναι η μελέτη με τη δίαιτα της Lyon (Lyon Diet Heart Study) [14,24,25] Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη δοκιμή δευτεροβάθμιας πρόληψης στην οποία οι 605 ασθενείς-συμμετέχοντες που είχαν υποστεί έμφραγμα μυοκαρδίου, τυχαιοποιήθηκαν για να ακολουθήσουν είτε μια "Μεσογειακού τύπου δίαιτα", είτε μια δίαιτα "Δυτικού τύπου"(NCEP Step I Diet). Η παρακολούθησή τους διήρκεσε 27 μήνες. Η μελέτη σχεδιάστηκε για να ελέγξει εάν μια δίαιτα Μεσογειακού τύπου πλούσια σε α-λινολενικό οξύ (ALA) μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση ασθενών που επέζησαν από ένα πρώτο μυοκαρδιακό έμφραγμα. Η προστατευτική δράση της Μεσογειακής διαίτας φάνηκε από την εκπληκτική μείωση κατά 50% με 70% του κινδύνου καρδιαγγειακών επιπλοκών και επανεμφάνισης της CHD μετά από 4 χρόνια επανεξέτασης. Από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε ότι μια τροποποιημένη Κρητική Μεσογειακή Δίαιτα πλούσια σε α-λινολενικό οξύ, είναι πιο αποτελεσματική στην πρόληψη των αιφνίδιων καρδιακών και ολικών θανάτων σε σχέση με μια δίαιτα πλούσια σε λινελαϊκό οξύ[25]. Έτσι η συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ξεκάθαρα τον καρδιοπροστατευτικό αλλά και αντικαρκινικό ρόλο μιας διαίτας χαμηλής σε ζωικό βούτυρο και κρέας, πλούσιας σε ψάρι και προϊόντα φυτικής προέλευσης που είναι καλές πηγές α-λινολενικού οξέος.

Η ισχυρή αυτή προστατευτική επίδραση επιβεβαιώθηκε σε μια δοκιμή στην Ιταλία [26] όπου ο κίνδυνος θανάτου σε ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις που ακολουθούσαν μια παραδοσιακή Μεσογειακή δίαιτα, ήταν τρεις φορές χαμηλότερος από αυτόν μεταξύ ασθενών που ακολουθούσαν δυτικού τύπου δίαιτα [7].

Επιπλέον στη μελέτη Singh et al, όπως και στη μελέτη της Lyon (Lyon Diet Heart Study), δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στη δίαιτα πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα που βασίζεται στα φυτικής προέλευσης προϊόντα, και στα ψάρια. Στη μελέτη συμμετείχαν 406 ασθενείς με διαγνωσμένο ή πιθανό οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ασταθή στηθάγχη που τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες. Και οι 2 ομάδες ακολούθησαν δίαιτα χαμηλή σε λίπος, ενώ η μια από αυτές συμβουλευτήκε επιπρόσθετα να καταναλώνει περισσότερα λαχανικά, φρούτα, ξηρούς καρπούς, δημητριακά και ψάρι. Στην ομάδα

αυτή μετά από 1 χρόνο παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στα καρδιακά επεισόδια (50 έναντι 82, $p\text{-value}<0,001$) και την ολική θνησιμότητα (21 έναντι 38, $p\text{-value}<0,01$) [23].

Η μελέτη CARDIO2000, μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων, περιελάμβανε 661 ασθενείς μέσης ηλικίας που είχαν υποστεί το πρώτο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή είχαν ασταθή στηθάγχη και 661 άτομα ως μάρτυρες από διάφορες περιοχές της Ελλάδας (εξομοιωμένους ως προς την ηλικία και το φύλο). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η υιοθέτηση μιας Μεσογειακής διαίτας σχετίζεται με μείωση κατά 16% του κινδύνου εμφάνισης ενός πρώτου επεισοδίου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ενώ στα πλαίσια της ίδιας μελέτης βρέθηκε ότι η προσκόλληση αυτή μπορεί να μειώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και σε υπερτασικά άτομα [27,28]. Τέλος, η παραπάνω μελέτη σε δείγμα Ελληνικού πληθυσμού, ερευνώντας την επίδραση συγκεκριμένων συστατικών της Μεσογειακής διαίτας, κατέληξε στα συμπεράσματα ότι η αποκλειστική κατανάλωση ελαιολάδου στην προετοιμασία των γευμάτων, η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, γαλακτοκομικών, η μέτρια κατανάλωση ψαριού (από καπνιστές κυρίως), καθώς και η κατανάλωση λευκού κρέατος (αντίθετα από το κόκκινο), φαίνεται ότι προσφέρουν σημαντική προστασία έναντι της CHD, ανεξάρτητα από κλινικά χαρακτηριστικά, χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής και άλλα [29-33].

Ακόμα, μελέτες όπως η DASH study αποδεικνύουν ότι ένα διατροφικό πρότυπο πλούσιο σε φρούτα, λαχανικά, ημίπαχα γαλακτοκομικά, με περιορισμένο αλάτι, μειωμένα κορεσμένα και ολικό λίπος (δηλαδή μια μεσογειακού τύπου διαίτα) έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για CVD, ενώ μπορεί να μειώσει τη νοσηρότητα και θνησιμότητα από CHD [23].

Στοιχεία από πρόσφατη παρεμβατική μελέτη σε άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου τα οποία, είτε ακολουθούσαν διαίτα χαμηλών λιπαρών, είτε μία εκ των δύο Μεσογειακού τύπου (i. πλούσια σε ελαιόλαδο, ii. 30g καρύδια /ημ) έδειξαν σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα γλυκόζης, στη συστολική αρτηριακή πίεση και στο λόγο ολικής/HDL χοληστερόλη. Ακόμα, μείωση στα επίπεδα της CRP έδειξε η διαίτα πλούσια σε ελαιόλαδο [34].

Θετικές επιπτώσεις του Μεσογειακού μοντέλου διατροφής στους μηχανισμούς και στα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής φέρνει μία παρεμβατική μελέτη των Esposito et al σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Σε αυτήν τα άτομα χωρίστηκαν στην ομάδα που ακολουθούσε Μεσογειακή διατροφή και στην ομάδα με τη συνιστώμενη ευεργετική διαίτα (50-60% C, 15-20% P, <30% F). Τα αποτελέσματα έδειξαν μεγαλύτερη μείωση στους φλεγμονώδεις δείκτες CRP, ιντερλευκίνη-6, ιντερλευκίνη-7, ιντερλευκίνη-18, στο Σωματικό Βάρος, στο BMI, στα επίπεδα γλυκόζης,

ινσουλίνης, χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων αίματος και του λόγου ω-6/ω-3 λιπαρά οξέα στο πλάσμα στην πρώτη ομάδα σε σχέση με τη δεύτερη [35].

Τέλος η Μεσογειακή διατροφή φαίνεται να έχει προστατευτικές δράσεις έναντι νεοπλασματικών νοσημάτων [5], καθώς περιλαμβάνει αυξημένες ποσότητες λαχανικών, φρούτων, δημητριακών, τα οποία είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικά και αντικαρκινικές ουσίες. Ανερχόμενες επιδημιολογικές ενδείξεις υποδεικνύουν και μια ευνοϊκή επίδρασή της στην παχυσαρκία, το διαβήτη και το μεταβολικό σύνδρομο. Συγκεκριμένα έχει προταθεί ότι οι παραδοσιακές Μεσογειακές δίαιτες ίσως εντείνουν την απώλεια βάρους καθώς παρέχουν ένα διατροφικό πρότυπο που προσφέρει μια ποικιλία από υγιεινά, εύγεστα τρόφιμα των οποίων οι μερίδες είναι εύκολο να ελεγχθούν [36].

Την μεγάλη σπουδαιότητα της Μεσογειακής διατροφής εξαιτίας της υψηλής κατανάλωσης λαχανικών, ελαιολάδου, ξηρών καρπών και ψαριών που αποτελούν πηγές κυρίως των ω-3 λιπαρών οξέων εκθειάζουν άρθρα στη βιβλιογραφία [37,38,39] λόγω της καρδιοπροστατευτικής τους δράσης.

1.2.2 ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Σύμφωνα με τα παραπάνω και λαμβάνοντας υπόψη πληθώρα επιδημιολογικών και κλινικών μελετών, η μεσογειακή διατροφή διαδραματίζει ένα σπουδαίο ρόλο στην ζωή και στην έκβαση της υγείας του ανθρώπου. Στη βιβλιογραφία συναντούμε πολλές έρευνες που συνδέουν την Μεσογειακή διατροφή με την υγεία και τον τρόπο που η πρώτη επηρεάζει τη δεύτερη μέσω της δράσης διαφόρων διατροφικών συστατικών.

Στη συνέχεια, ακολουθούν στοιχεία που προκύπτουν από έρευνες και συνδέουν την διατροφή με τα διάφορα νοσήματα.

Μεσογειακή διατροφή και καρκίνος

Όλο και περισσότερα περιστατικά που σχετίζονται με κακοήθεις νεοπλασίες παρουσιάζονται στην εποχή μας και με τέτοιο ρυθμό που προκαλεί πλέον τεράστιο προβληματισμό. Αναλύσεις πολλών αποτελεσμάτων αποδίδουν, σε ένα σημαντικό ποσοστό, τα περισσότερα είδη καρκίνου, τόσο κατά την εμφάνισή του όσο και κατά την εξέλιξή του, στην κατανάλωση διαφόρων διατροφικών στοιχείων. Είναι γεγονός, ότι στις συχνότερες μορφές καρκίνου όπως μαστού, προστάτη, στομάχου, οισοφάγου η διατροφή συντελεί βασικό ρόλο στην εμφάνισή τους.

Σε πρόσφατη μελέτη των Klimczak et al, η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών που είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικά και βιταμίνες συμβάλλουν στην μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου λόγω της προστασίας που προσφέρουν στον οργανισμό από τις ελεύθερες ρίζες.[40]

Το οξειδωτικό στρες και η ανισορροπία στο λόγο ω-3/ω-6 λιπαρά οξέα αποτελούν καταστάσεις που συνδέονται απευθείας με την διατροφή και συμβάλλουν σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου [41].

Επιπλέον, η κατανάλωση διαιτητικού λίπους, ιδιαίτερα κορεσμένου, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, προστάτη και παχέος εντέρου λόγω της αύξησης που προκαλεί στα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα και επομένως του κινδύνου αθηροσκλήρωσης. Η υψηλή πρόσληψη λίπους, σε συνδυασμό με τα αυξημένα οιστρογόνα αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για τον καρκίνο του μαστού[42].

Επιδημιολογικές μελέτες σε ανθρώπους κατά τη διάρκεια των δύο προηγούμενων δεκαετιών υποδεικνύουν ότι η κατανάλωση ιχθυελαίων παρέχει προστατευτική δράση σε διάφορα είδη καρκίνου, κυρίως στους μαστικούς αδένες [43].

Οι Klein et al [44] έδειξαν ότι τα χαμηλά επίπεδα λινελαϊκού οξέος στο λιπώδη μαστικό ιστό σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες καθώς και σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη ύστερα από κατανάλωση ψαριού.

Σε όλα αυτά αξίζει να προστεθούν και στοιχεία σύμφωνα με τα οποία ορισμένες ουσίες χαρακτηρίζονται στη βιβλιογραφία καρκινογόνες όπως οι νιτροζαμίνες, οι αφλατοξίνες σε ορισμένους ξηρούς καρπούς, οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, καθώς και η παρουσία σε τρόφιμα φυτοφαρμάκων, ζιζανιοκτόνων, κλπ.

Μεσογειακή διατροφή και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελεί μία από τις συχνότερες νόσους της εποχής μας. Αν και τα αίτια δεν έχουν τελειώς αποσαφηνιστεί, ωστόσο επιβαρυντικό ρόλο φαίνεται να παίζουν η παχυσαρκία και ιδιαίτερα η κοιλιακή, το αυξημένο σωματικό βάρος, η αυξημένη πρόσληψη κορεσμένου λίπους και *trans* λιπαρών οξέων, η καθιστική ζωή και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα. Έρευνες αποκαλύπτουν ότι η κατανάλωση λαχανικών, φρούτων και τροφίμων πλούσιων σε φυτικές ίνες κρατάνε χαμηλά το γλυκαιμικό δείκτη και βοηθούν στη μείωση των λιπιδίων του πλάσματος στους διαβητικούς [45].

Η κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων και η μείωση του κορεσμένου λίπους, καθώς επίσης η πρόσληψη τροφών με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη, οι μη αμυλούχοι πολυσακχαρίτες και ο αποκλειστικός θηλασμός φαίνεται να μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου 2[46].

Μεσογειακή διατροφή και οδοντικές νόσοι

Η διατροφή κυρίως και η τήρηση των κανόνων υγιεινής της στοματικής κοιλότητας παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των οδοντικών ασθενειών. Σε περιπτώσεις υποσιτισμού δημιουργούνται περιοδοντικές και στοματικές μολύνσεις. Όμως, η πιο σοβαρή και χρόνια ασθένεια των δοντιών που οφείλεται στη διατροφή είναι η τερηδόνα και η καταστροφή της αδαμαντίνης. Η συχνότητα και το ποσό της κατανάλωσης των σακχάρων και κυρίως της σακχαρόζης είναι η κύρια αιτία της τερηδόνας. Τα οξέα των αναψυκτικών συντελούν επιπλέον στην ανάπτυξη της νόσου και την καταστροφή των δοντιών. Για την πρόληψη της ασθένειας θεωρείται απαραίτητη η χρήση φθορίου στις οδοντόπαστες, η διατροφή με μειωμένα σάκχαρα ,αναψυκτικά και ποτά για αποφυγή των διατροφικών οξέων καθώς και ο εμπλουτισμός του νερού με φθόριο [47].

Μεσογειακή διατροφή και μειωμένη γνωσιακή ικανότητα στην 3^η ηλικία.

Η Τρίτη ηλικία επιφέρει πολλές αλλαγές εξαιτίας της γήρανσης με πιο σημαντική την γήρανση του εγκεφάλου και τις επικείμενες εκφυλιστικές νόσους, όπως τη νόσο Alzheimer, τη μειωμένη γνωσιακή ικανότητα, απώλεια μνήμης, κλπ. Είναι σημαντικό όμως να διευκρινιστεί με ποιο τρόπο η διατροφή μπορεί να οδηγήσει σε υγιή γήρανση και σε αποτροπή των παραπάνω ασθενειών. Πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι η κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδη συστατικά, όπως αυτά που βρίσκονται στα φρούτα, λαχανικά, καρύδια, καρυκεύματα, καθώς και η μειωμένη θερμιδική πρόσληψη συντελούν στην καθυστέρηση εμφάνισης των μειωμένων γνωσιακών ικανοτήτων και των νευροασθενειών του εγκεφάλου[48].

1.2.3 ω-6/ω-3 και μεσογειακή διατροφή

Σε μελέτες που ερεύνησαν την διατροφή στην παλαιολιθική εποχή σε σχέση με τη σύγχρονη δυτική διαίτα παρατήρησαν ότι η πρώτη περιλάμβανε μικρές και ίσες ποσότητες ω-6 και ω-3 λιπαρών οξέων σε αναλογία 2:1 και ελάχιστες *trans* λιπαρών οξέων. Αντιθέτως σήμερα, κυριαρχούν τα ω-6 λιπαρά οξέα σε αναλογία 17:1 και η μειωμένη πρόσληψη ω-3 λιπαρών. Οξέων [49]. Επιπλέον, η μείωση στην κατανάλωση ψαριού σε συνδυασμό με την παραγωγή ζωικών τροφών από τη

βιομηχανία πλούσιων σε ω-6 λιπαρά οξέα, οδήγησε στην δημιουργία προϊόντων κρέατος, αυγών, ακόμα και εκτρεφόμενων ψαριών και καλλιεργούμενων λαχανικών φτωχών σε ω-3 λιπαρά οξέα.

Με τον τρόπο αυτό επήλθε σοβαρή διατάραξη της ισορροπίας ω-6 προς ω-3. Η κατάσταση αυτή είναι ιδιαίτερα σοβαρή, αφού έχει φανεί ότι επιφέρει σημαντικές διαταραχές στις λιποπρωτεΐνες της κυκλοφορίας, καθώς η ανεπάρκεια 20:5ω-3(EPA) και 22:6ω-3 (DHA) μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων των τριακυλογλυκερολών (TAG) στον ορό μέσω της υπερπαραγωγής ενδογενών TAG (VLDL) στο ήπαρ, καθώς και μέσω ανάπτυξης δυσανοχής στο διατροφικό (εξωγενές) λίπος.

Επιπλέον, οι υψηλές τιμές του λόγου ω-6/ω-3 στη σύγχρονη διατροφή, βρέθηκε ότι αποτελούν την αιτία παθογένειας διαφόρων ασθενειών, όπως καρδιαγγειακών, καρκίνου, οστεοπόρωσης καθώς και φλεγμονωδών και αυτοάνοσων νοσημάτων [50]. Η υψηλή πρόσληψη του ω-6 λινελαϊκού οξέος (LA) παρατήρησαν ότι οδηγεί σε οξείδωση της LDL, σε συσσώρευση αιμοπεταλίων και εμπλέκεται στην ενσωμάτωση των EFA στα φωσφολιποειδή των κυτταρικών μεμβρανών. Για το λόγο αυτό ο χαμηλός λόγος ω-6/ω-3 προτείνεται με σκοπό την πρόληψη και την μείωση του κινδύνου εμφάνισης των χρόνιων ασθενειών [50].

Η Ελληνική παραδοσιακή διατροφή με διατροφικό λόγο μεταξύ 2:1 και 1:1 πλησιάζει το λόγο των ω-6/ω-3 της παλαιολιθικής διατροφής και πολλές ευεργετικές επιδράσεις στα καρδιαγγειακά, στην υπέρταση, στο διαβήτη και σε άλλες ασθένειες έχουν αποδοθεί στο χαμηλό λόγο ω-6/ω-3 [51].

Ωστόσο, θεραπευτική δόση ω-3 λιπαρών οξέων και η ακριβής αναλογία δεν θα μπορούσε να προταθεί, αφού τα χρόνια νοσήματα έχουν πολυμορφικά και πολυπαραγοντικά αίτια. Σε μελέτες π.χ. για την δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών, αναλογία 4/1 σχετίστηκε με μείωση 70% της συνολικής θνητότητας, ενώ αναλογία 3/1 μείωσε την φλεγμονή σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και αναλογία 5/1 είχε ευεργετική επίδραση σε ασθματικούς ασθενείς. [52]. Έτσι, χαμηλός λόγος ω-6/ω-3 είναι επιθυμητός για την μείωση του κινδύνου χρόνιων ασθενειών με υψηλό επιπολασμό στις δυτικές κοινωνίες και στις αναπτυσσόμενες χώρες [53].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΔΟΜΗ ΛΙΠΟΕΙΔΩΝ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

Α ΜΕΡΟΣ

2.Εισαγωγή

Με τον όρο λιπίδια ή αλλιώς λιποειδή αναφερόμαστε σε μια ομάδα οργανικών μορίων, τα οποία είναι αδιάλυτα στο νερό, αλλά διαλύονται σε (μη πολικούς) οργανικούς διαλύτες, όπως το χλωροφόρμιο, το βενζόλιο, ή και μίγματα μη πολικών και πολικών οργανικών διαλυτών.

Εξαιτίας των σημαντικών διαφορών στη χημική δομή τους, τα λιπίδια έχουν κοινά σημεία και βιολογικές δράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό. Κάποιες από τις λειτουργίες τους είναι ότι αποτελούν πηγές ενέργειας (9 Kcal/gr) και αποθήκευσης, δομικά συστατικά της κυτταρικής μεμβράνης, δρουν ως θερμομονωτικό μέσο παρέχοντας προστασία σε όργανα και κύτταρα, η ορμονική τους δράση, ο ρόλος τους στην απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών καθώς και η συμμετοχή τους στην κυτταρική αναγνώριση, ιστική ανοσία, στις λιποπρωτεΐνες και επίσης στην πήξη του αίματος. Αυτή επιτελείται κυρίως με τη δράση του Παράγοντα Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (PAF), της βιταμίνης K και των φωσfolιποειδών.

Μέγιστης σημασίας δράσεις των λιποειδών είναι οι αλληλεπιδράσεις κυττάρου-κυττάρου, η αντίδραση του κυττάρου στους αγωνιστές καθώς και η μετάδοση-μεταγωγή σήματος. Αξιοσημείωτα πρόδρομα μόρια στην βιοσύνθεση των λιποειδών είναι το φωσφατιδικό και το λυσοφωσφατιδικό οξύ [54].

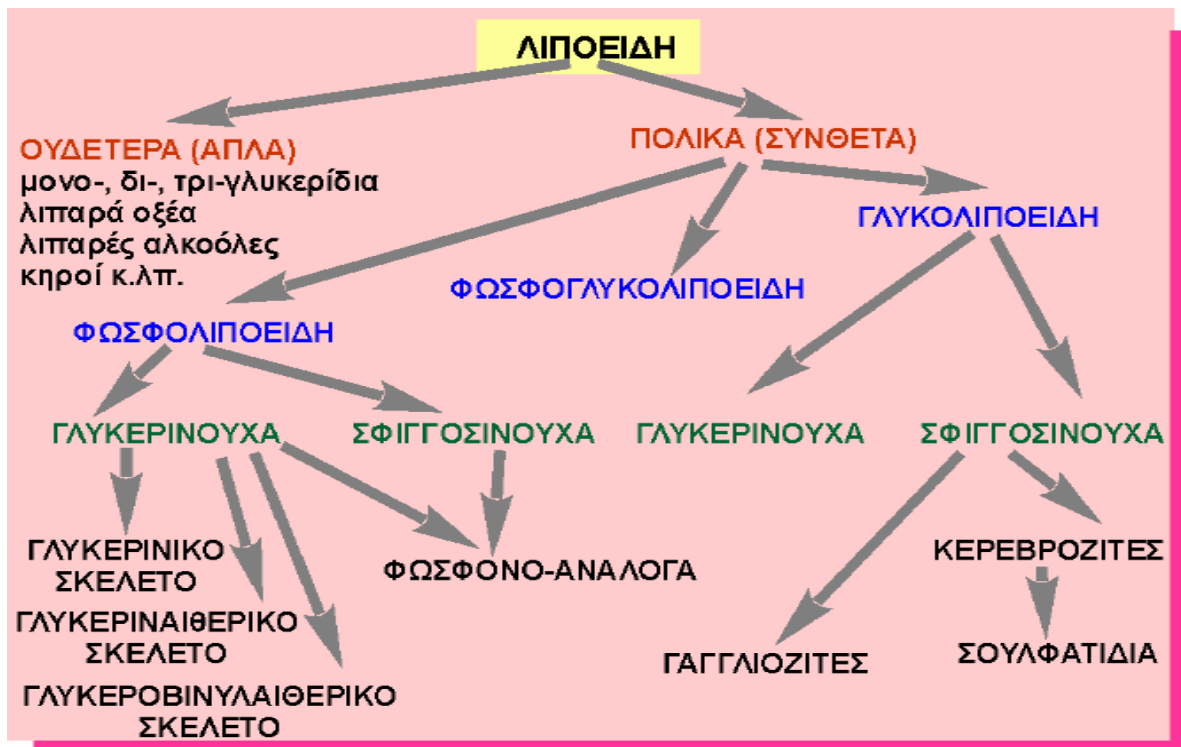
2.1 Διάκριση λιποειδών

Τα λιποειδή ανάλογα με τη δομή του σκελετού τους διακρίνονται σε:

- **Απλά ή ουδέτερα ή μη πολικά λιποειδή**, τα οποία συνίστανται από απλούς εστέρες (τριγλυκερίδια, εστέρες χοληστερόλης, κλπ) ή μη σαπωνοποιήσιμες ενώσεις (υδρογονάνθρακες, λιπαρά οξέα κ.α.)
- **Σύνθετα λιποειδή ή πολικά λιποειδή**, τα οποία όταν υδρολύονται δίνουν περισσότερα από δύο προϊόντα υδρόλυσης όπως π.χ. τα φωσfolιποειδή που δίνουν γλυκερόλη, λιπαρά οξέα, φωσφορικό οξύ και κάποια βάση.

Τα σύνθετα λιποειδή δεν βρίσκονται μόνα τους, αλλά ενωμένα με άλλες ενώσεις, όπως πρωτεΐνες ή υδατάνθρακες.

Η παρακάτω εικόνα δείχνει την κατάταξη των λιποειδών



Εικόνα 2.1 :Κατάταξη των λιποειδών[54]

ΑΠΛΑ (ΟΥΔΕΤΕΡΑ) ΛΙΠΟΕΙΔΗ

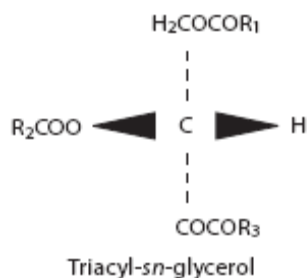
Α) Λιπαρά οξέα

Λόγω της σπουδαιότητάς τους στη μελέτη μας λεπτομερή περιγραφή τους θα γίνει πιο κάτω.

Β) Ακυλογλυκερόλες

Περιλαμβάνουν όλα τα μόρια γλυκερόλης που είναι συνδεδεμένα με λιπίδια. Τα πιο ευρέως διαδεδομένα είναι οι εστέρες γλυκερόλης (ακυλογλυκερόλες) που διακρίνονται σε μονο-δι-και τρι-ακυλογλυκερόλες ανάλογα με το αν είναι εστεροποιημένες με μία, δύο ή τρεις αλκοολικές ομάδες της γλυκερόλης.

Οι τελευταίες αποτελούν την κύρια ομάδα, από διατροφικής άποψης, αφού αποτελούν κύριο συστατικό των λιποκυττάρων. Βασική λειτουργία των τριακυλογλυκερολών είναι η αποθήκευση ενέργειας. Αυτό γίνεται όταν προσλαμβάνεται περισσότερο θερμιδικό περιεχόμενο από όσο απαιτείται για την κάλυψη των μεταβολικών διεργασιών, οπότε η περίσσεια μετατρέπεται σε ουδέτερα γλυκερινούχα λιποειδή και αποθηκεύεται με τη μορφή των τρι-ακυλο-γλυκερολών στα λιποκύτταρα του λιπώδους ιστού. Σε περίπτωση κατανάλωσης ενέργειας, οι τρι-ακυλο-γλυκερόλες μεταβολίζονται με απελευθέρωση της αποθηκευμένης ενέργειας που περιέχουν.



Εικόνα 2.2 Χημική δομή τριακυλογλυκερόλης (TG)[55]

Τα τρία άτομα άνθρακα του μορίου της γλυκερόλης αριθμούνται από επάνω προς τα κάτω. Η κατανομή των λιπαρών οξέων στις τρεις πιθανές θέσεις του μορίου της γλυκερόλης των τριακυλογλυκερολών έχει ιδιαίτερη διατροφική σημασία. Πιο συγκεκριμένα, η θέση sn-2 είναι σημαντική γιατί διευκολύνει την απορρόφηση αυτών των λιπαρών οξέων ως 2-μονοακυλο-sn-γλυκερολών και με αυτή τη μορφή χρησιμοποιούνται για την επανασύνθεση των TGs και των γλυκεροφωσφολιποειδών μετά την απορρόφηση του λίπους. Στα σπορέλαια, τα PUFA καταλαμβάνουν την θέση-2 ενώ τα SFA τις θέσεις-1 και -3 ενώ τα MUFA κατανέμονται σε όλες τις θέσεις. Στα περισσότερα ζωικά λίπη, τα κορεσμένα λιπαρά οξέα κατανέμονται στη θέση-1 παρά την σημαντική παρουσία του ελαϊκού οξέος. Στη θέση-2 βρίσκονται κυρίως πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, κυρίως το λινελαϊκό οξύ. Στο γάλα αγελάδας, το βουτυρικό (C4:0) και το εξανικό οξύ (C6:0) βρίσκονται στη θέση-3, ενώ τα μακράς αλύσου κορεσμένα C14:0, C16:0 και C18:0 κατανέμονται στις θέσεις 1 και 2. Στο ανθρώπινο γάλα, το C16:0 συναντάται κυρίως στη θέση-2 και το C18:0 στη θέση-1. Στα θαλασσινά, τα κορεσμένα και μονοακόρεστα προτιμούν τις θέσεις-1 και 3, ενώ τα πολυακόρεστα απαντώνται στη θέση-2 με σημαντικές ποσότητες να καταλαμβάνουν και τη θέση-1 [55].

Γ) Φωσφολιποειδή

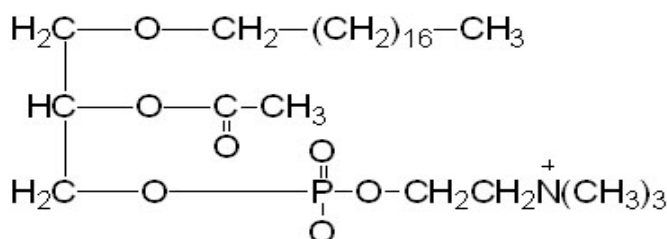
Τα φωσφολιποειδή έχουν είτε σκελετό γλυκερόλης οπότε ονομάζονται **γλυκερινούχα φωσφολιποειδή**, είτε σκελετό σφιγγοσίνης οπότε ονομάζονται **σφιγγοσινούχα φωσφολιποειδή**.

• Γλυκερινούχα

Τα γλυκερινούχα φωσφολιποειδή είναι παράγωγα του φωσφατιδικού οξέος που σχηματίζεται από την εστεροποίηση δύο λιπαρών οξέων στον άνθρακα-1 και στον άνθρακα-2 της γλυκερόλης και την εστεροποίηση του υδροξυλίου του άνθρακα-3 με το φωσφορικό οξύ. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τα γλυκεριναιθερικά και τα γλυκερο-βινυλαιθερικά ανάλογα των φωσφολιποειδών. Παρά το γεγονός ότι τα φωσφολιποειδή αποτελούν ένα μικρό ποσοστό του συνολικού διαιτητικού λίπους, ωστόσο αποδεικνύονται σημαντικές πηγές των απαραίτητων λιπαρών οξέων (essential fatty acids, EFAs).

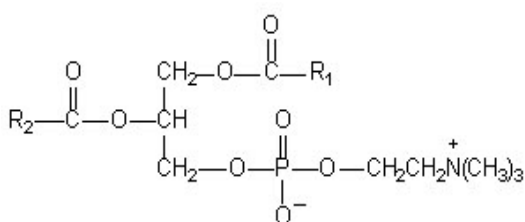
Τα φωσφολιποειδή αποτελούν μία ομάδα λιποειδών που περιέχουν φωσφορική ομάδα στο μόριό τους. Η φωσφορική ομάδα ευθύνεται για το σχηματισμό ενός μορίου με μία πολική κεφαλή (που περιλαμβάνει την φωσφορική ομάδα) και μια μη πολική ουρά (που αντιστοιχεί στις ακυλομάδες των λιπαρών οξέων). Η φωσφορική ομάδα ιοντίζεται στα διαλύματα και προκύπτει ένα φορτισμένο λιπίδιο. Έτσι, οι ενώσεις είναι σχετικά ισορροπημένα αμφιφιλικά λιπίδια και λόγω της ιδιότητάς τους αυτής αποτελούν σημαντικά συστατικά των βιολογικών μεμβρανών. Η υδρόλυση των φωσφολιποειδών πραγματοποιείται με ειδικά ένζυμα που λέγονται φωσφολιπάσες [54].

Η διάκριση των φωσφολιποειδών γίνεται με βάση την πολική ομάδα, η οποία μπορεί να είναι βάση (χολίνη, σερίνη, αιθανολαμίνη) ή σάκχαρο (ινοσιτόλη) ή μια αλκοόλη (γλυκερόλη). Παραδείγματα φωσφογλυκερινούχων λιποειδών αποτελούν η φωσφατιδυλοχολίνη, η φωσφατιδυλοσερίνη, η φωσφατιδυλαιθανολαμίνη, η φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη και ο PAF. Ο Παράγοντας Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (PAF) αποτελεί τον σημαντικότερο εκπρόσωπο των γλυκεριναιθερικών φωσφολιποειδών. Πρόκειται για μια πολύ δραστική ένωση, που λειτουργεί ως λιποειδικός μεσολαβητής με πολυποίκιλη βιολογική δράση, όπως συσσώρευση αιμοπεταλίων, πρόκληση αλλεργίας, πρωταρχικό ρόλο σε πολλές παθοφυσιολογικές καταστάσεις.

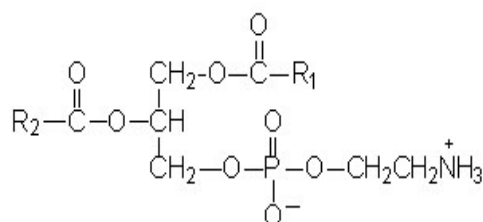


Εικόνα 2.3: Χημική δομή του PAF [56]

Οι χημικές δομές δύο τυπικών φωσφολιποειδών φαίνονται παρακάτω:



Εικόνα 2.4: Φωσφατιδυλοχολίνη



Εικόνα 2.5: Φωσφατιδυλαιθανολαμίνη

Η φωσφατιδυλοχολίνη είναι το φωσφολιπίδιο που βρίσκεται σε αφθονία στους ιστούς των ζώων, ενώ οι φωσφατιδυλογλυκερόλες κυρίως στα φυτικά λίπη. Ένα από τα χαρακτηριστικά που καθιστά τα φωσφολιπίδια κύρια συστατικά των μεμβρανών είναι ότι σε υδατικό περιβάλλον συσσωματώνονται για να σχηματίσουν σφαιρικά ή κωνικά λιποσώματα ή κυστίδια, με το υδρόφιλο

τμήμα να είναι στραμμένο προς τα έξω και το υδρόφοβο τμήμα να είναι στραμμένο προς το εσωτερικό του συσσωματώματος.

Η μετατροπή των ακυλομάδων από κορεσμένες σε πολυακόρεστες αλλάζει την ρευστότητα των μεμβρανών που τα περιέχουν και όσο πιο ακόρεστα είναι τα λιπαρά οξέα, τόσο μεγαλύτερο χώρο καταλαμβάνουν [57],[58].

- **Σφιγγοσινούχα**

Πρόκειται για λιποειδή που δεν έχουν σκελετό γλυκερόλης αλλά έχουν το σκελετό μιας από τις 30 και πλέον αμινοαλκοόλες, με μακρά ανθρακική αλυσίδα, με 16-20C, την σφιγγοσίνη. Στα σφιγγοσινούχα, η αμινομάδα της σφιγγοσίνης δεν είναι ελεύθερη αλλά συνδεδεμένη με ένα λιπαρό οξύ. Αυτή η ένωση καλείται κηραμίδιο και αποτελεί μητρική ένωση όλων των σφιγγολιποειδών.

Οι σφιγγομυελίνες αποτελούν σημαντική κατηγορία των σφιγγοσινούχων φωσφολιποειδών, οι οποίες βρίσκονται σε όλο τον οργανισμό, αλλά η κύρια λειτουργία τους ασκείται στον εγκέφαλο και το νευρικό ιστό.

Δ) Γλυκολιποειδή

Στα γλυκολιποειδή τα λιπαρά οξέα συνδέονται με ένα υδατανθρακικό συστατικό, σχηματίζοντας δομές αντίστοιχες των στοιβάδων των μεμβρανών[55].

Αν έχουν σκελετό γλυκερόλης λέγονται γλυκερινούχα γλυκολιποειδή και αν έχουν σκελετό σφιγγοσίνης, σφιγγοσινούχα γλυκολιποειδή[54]. Όπως τα φωσφολιποειδή, ο φυσιολογικός τους ρόλος είναι κυρίως δομικός, συνεισφέροντας λίγο ως πηγή ενέργειας. Βρίσκονται στα μυϊκά έλντρα των νεύρων και στον εγκεφαλικό ιστό.

Ε) Κηροί

Είναι εστέρες ανώτερων λιπαρών οξέων με ανώτερες λιπαρές αλκοόλες ή στερόλες. Βρίσκονται στην επιφάνεια των φύλλων και των φρούτων στα φυτά και στην επιφάνεια του δέρματος και του τριχώματος στα ζώα. Για μερικά είδη ψαριών αποτελούν ακόμα και αποθήκες ενέργειας.

Ζ) Στερόλες- Χοληστερόλη

Πρόκειται για μια κατηγορία λιποειδών που χαρακτηρίζεται από μια δομή ενός πυρήνα τεσσάρων δακτυλίων που ονομάζεται στεροειδής πυρήνας.

Στα ανώτερα ζώα, η σημαντικότερη στερόλη είναι η χοληστερόλη, αφού αποτελεί πρόδρομο όλων των στεροειδών ορμονών (οιστρογόνα, ανδρογόνα, προγεστερόνη, κ.λπ.) και των χολικών οξέων (απαραίτητα για την πέψη του λίπους), ενώ οι στερόλες φυτικής προέλευσης λέγονται φυτοστερόλες. Η χοληστερόλη βρίσκεται στις μεμβράνες των περισσότερων ζωικών κυττάρων και μπορεί να υπάρχει σε ελεύθερη μορφή ή εστεροποιημένη με κάποιο λιπαρό οξύ. Είναι ιδιαίτερα ευδιάλυτη στην υδρόφοβη περιοχή τους και γι' αυτό το λόγο παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ρευστότητάς τους. Το κρέας, ο κρόκος του αυγού και τα γαλακτοκομικά προϊόντα περιέχουν αρκετά υψηλά επίπεδα χοληστερόλης.

Η συγκέντρωση της χοληστερόλης στο πλάσμα και η εμφάνιση καρδιοπάθειας φαίνεται ότι συσχετίζονται άμεσα, κυρίως λόγω αρτηριοσκλήρυνσης [54].

Στον οργανισμό, η δεξαμενή χοληστερόλης τροφοδοτείται είτε από τη χοληστερόλη που απορροφάται από την τροφή, είτε από τη χοληστερόλη που βιοσυντίθεται στο ήπαρ και το λεπτό έντερο. Σε περίπτωση που μειωθεί η πρόσληψή της από την τροφή, τότε αυξάνεται η βιοσύνθεσή της και αντίστροφα.

2.2 Λιπαρά οξέα

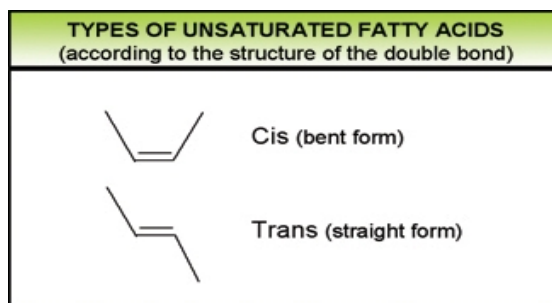
Τα λιπαρά οξέα βρίσκονται σε διάφορα λιπιδικά μόρια και αποτελούν τα κύρια συστατικά του διαιτητικού λίπους. Μπορούν να ενσωματωθούν στα λιπίδια του αίματος, στις αποθήκες λίπους του οργανισμού καθώς και στα δομικά λιπίδια των βιολογικών μεμβρανών. Τα λιπαρά οξέα από τη διατροφή προέρχονται από τις ακυλογλυκερόλες, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, τα φωσφολιπίδια και τους εστέρες στερολών. Οι τριακυλογλυκερόλες αποτελούν την κύρια πηγή λιπαρών οξέων, αφού 100 γραμμάρια TGs περιέχουν 95 γραμμάρια λιπαρών οξέων. Τα φυσικά και χημικά χαρακτηριστικά των λιπαρών οξέων, καθώς και οι διατροφικές επιδράσεις τους επηρεάζονται από το είδος και τη σύστασή τους στα διάφορα λιπιδικά μόρια [55].

Τα λιπαρά οξέα είναι αλειφατικά μονοκαρβονικά οξέα με μακριά αλυσίδα, που έχουν σχεδόν πάντα άρτιο αριθμό ατόμων άνθρακα. Αυτό πιθανώς εξηγείται λόγω του μηχανισμού βιοσύνθεσής τους. Τα περισσότερα λιπαρά οξέα έχουν ευθεία αλυσίδα, μπορούν να είναι κορεσμένα ή να περιέχουν διπλούς δεσμούς μεταξύ των ατόμων άνθρακα που συνήθως έχουν ζυγό αριθμό όπως προαναφέρθηκε.

Υπάρχουν κορεσμένα, ακόρεστα και σε μερικές περιπτώσεις, με διάφορους υποκαταστάτες (υδροξυλομάδες, μεθυλομάδες) ή διακλαδισμένη αλυσίδα λιπαρά οξέα. Η διαφορά των ακόρεστων

από τα κορεσμένα λιπαρά οξέα είναι ότι περιέχουν τουλάχιστον 1 διπλό δεσμό ή τριπλό δεσμό στο μόριό τους [59]. Αν τα ακόρεστα διαθέτουν ένα διπλό δεσμό ονομάζονται μονοακόρεστα (monounsaturated fatty acids, MUFA) και αν διαθέτουν δύο ή περισσότερους διπλούς ή τριπλό δεσμό ονομάζονται πολυακόρεστα (polyunsaturated fatty acids, PUFA). [54],[58].

Οι διπλοί δεσμοί που υπάρχουν σε όλα σχεδόν τα ακόρεστα λιπαρά οξέα στη φύση έχουν *cis* διαμόρφωση και καταλαμβάνουν συνήθως την τρίτη, έκτη και ένατη θέση των ατόμων άνθρακα από το άκρο της μεθυλομάδας. Η *cis* διαμόρφωση σημαίνει ότι τα άτομα υδρογόνου των ατόμων άνθρακα που συνδέονται με διπλό δεσμό βρίσκονται στην ίδια πλευρά. Στην περίπτωση που βρίσκονται σε αντίθετη διάταξη, η διαμόρφωση αυτή καλείται *trans*. Η θέση και η διαμόρφωση των διπλών δεσμών εξαρτάται από τα ένζυμα που καταλύουν την βιοσύνθεση των ακόρεστων λιπαρών οξέων.



Εικόνα 2.6: *cis* και *trans* διαμόρφωση των ακόρεστων λιπαρών οξέων[55]

Σε όλα σχεδόν τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που υπάρχουν στη φύση οι διπλοί δεσμοί διακόπτονται από επαναλαμβανόμενες ομάδες μεθυλενίου ($-\text{CH}_2-$). Το μήκος της αλυσίδας των λιπαρών οξέων ποικίλει από τέσσερα άτομα άνθρακα, όπως στο λίπος του γάλακτος, μέχρι τριάντα άτομα άνθρακα στο λίπος διαφόρων θαλασσινών [55].

Ορισμένα συνήθη κορεσμένα και ακόρεστα λιπαρά οξέα που συναντάμε στη φύση παραθέτονται στον παρακάτω πίνακα. [54].

Πίνακας 2.1: Συνήθη λιπαρά οξέα που βρίσκονται στη φύση[54]

ΜΕΡΙΚΑ ΑΠΟ ΤΑ ΣΥΝΗΘΗ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΟΥΝ ΣΤΗ ΦΥΣΗ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ		ΔΟΜΗ	ΣΥΜΒΟΛΙΣΜΟΣ
ΚΟΙΝΗ	ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ		
Λαυρικό	κ-Δωδεκανοϊκό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	12:0
Μυριστικό	κ-Δωδεκατεσσαερανοϊκό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	14:0
Παλμιτικό	κ-Δεκαεξανοϊκό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	16:0
Παλμιτελαϊκό	cis- Δ^9 -Δεκαεξανοϊκό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	16:1 ^{Δ9cis}
	trans- Δ^9 -Δεκαεξανοϊκό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	16:1 ^{Δ9trans}
Στεατικό	κ-Δεκαοκτανοϊκό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	18:0
Ελαϊκό	cis- Δ^9 -Δεκαοκτενοϊκό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	18:1 ^{Δ9cis}
Ελαϊδικό	trans- Δ^9 -Δεκαοκτενοϊκό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	18:1 ^{Δ9trans}
Ισοελαϊκό	cis- Δ^{12} -Δεκαοκτενοϊκό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	18:1 ^{Δ12cis}
Βακενικό	cis- Δ^{11} -Δεκαοκτενοϊκό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{COOH}$	18:1 ^{Δ11cis}
Λινελαϊκό	cis- Δ^9, Δ^{12} -Δεκαοκταδιενοϊκό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2)_2(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	18:2 ^{Δ9, Δ12}
α-Λινολενικό	cis- $\Delta^9, \Delta^{12}, \Delta^{15}$ -Δεκαοκτατριενοϊκό	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	18:3 ^{Δ9, Δ12, Δ15}
γ-Λινολενικό	cis- $\Delta^6, \Delta^9, \Delta^{12}$ -Δεκαοκτατριενοϊκό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_3\text{COOH}$	18:3 ^{Δ6, Δ9, Δ12}
Λακτοβακιλλικό		$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$ CH_2	19:0
Αραχιδικό	κ-Εικοσανοϊκό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{18}\text{COOH}$	20:0
Αραχιδονικό	cis- $\Delta^5, \Delta^8, \Delta^{11}, \Delta^{14}$ -Εικοσατετραενοϊκό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_4(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	20:4 ^{Δ5, Δ8, Δ11, Δ14}
Εικοσιπενταενοϊκό	cis- $\Delta^5, \Delta^8, \Delta^{11}, \Delta^{14}, \Delta^{17}$ -Εικοσαπενταενοϊκό	$\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}=\text{CHCH}_2)_5(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	20:5 ^{Δ5, Δ8, Δ11, Δ14, Δ17}
Βεχενικό	κ-Δοκοσανοϊκό (κ-Εικοσιδυανοϊκό)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{COOH}$	22:0
Λιγνοκερικό	κ-Εικοσιτεσσαερανοϊκό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$	24:0
Νευρονικό	κ-Εικοσιτεσσαερενοϊκό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{13}\text{COOH}$	24:1 ^{Δ15}
Κερεβρονικό	2-Υδροξυ-εικοσιτεσσαερανοϊκό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{21}\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$	24:0
Κεροτικό	κ-Εικοσιεξανοϊκό	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{24}\text{COOH}$	26:0

2.2.1 Ω λιπαρά οξέα-Ονοματολογία

Τα ακόρεστα και κυρίως τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα διακρίνονται με βάση τη θέση του πρώτου διπλού δεσμού, ξεκινώντας από το πιο απόμακρο άτομο άνθρακα (δηλαδή τον άνθρακα της τελικής μεθυλομάδας, $-\text{CH}_3$) σε σχέση με την καρβοξυλική ομάδα. Αυτός ο άνθρακας ονομάζεται ω-άνθρακας. Σύμφωνα με τα παραπάνω, ως ω-3 και ω-6 χαρακτηρίζονται τα λιπαρά οξέα, των οποίων ο διπλός δεσμός βρίσκεται στο 3^ο και στο 6^ο άτομο άνθρακα ξεκινώντας την αρίθμηση από τον άνθρακα της τελικής μεθυλομάδας. Αντί του ωμέγα, συχνά συναντάμε το λατινικό γράμμα n που είναι το ίδιο [60].

Έτσι, το λινελαϊκό (LA) που αποτυπώνεται ως 18:2ω-6 ή 18:2 n-6 έχει τον πρώτο διπλό δεσμό στο έκτο άτομο άνθρακα μετρώντας από τον άνθρακα της μεθυλομάδας. Η ονοματολογία αυτή εφαρμόζεται μόνο σε λιπαρά οξέα που υπάρχουν στη φύση, αφού οι διπλοί δεσμοί αυτών των ακόρεστων και πολυακόρεστων έχουν cis διαμόρφωση και παρεμβάλλονται από μεθυλενομάδες. Σύμφωνα με τα παραπάνω, γίνεται εύκολα κατανοητή η ονοματολογία των μεταβολικών σειρών

ω -9, ω -6, ω -3. Η ονοματολογία των κορεσμένων περιλαμβάνει τον αριθμό των ατόμων άνθρακα και τον αριθμό μηδέν μετά τις τελείες που υποδηλώνει ότι δεν υπάρχουν διπλοί δεσμοί.

2.2.2 Κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFA)

Τα λιπαρά οξέα που περιέχουν απλούς δεσμούς μεταξύ των ατόμων άνθρακα ονομάζονται κορεσμένα. Τα περισσότερα κορεσμένα που υπάρχουν στη φύση έχουν μη διακλαδισμένη δομή και ζυγό αριθμό ατόμων άνθρακα.

Ο γενικός τύπος των κορεσμένων λιπαρών οξέων είναι $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, όπου n είναι ένας ζυγός ακέραιος αριθμός με n συνήθως από 4-24 άτομα άνθρακα.

Με $n=14$ παίρνουμε ένα κορεσμένο λιπαρό οξύ με 16 άτομα άνθρακα, το παλμιτικό οξύ, με τον παρακάτω συντακτικό τύπο:



Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα δεν είναι ιδιαίτερα δραστικά μόρια και γι αυτό το λόγο είναι πιο σταθερά και με τη μεγαλύτερη διάρκεια ζωής σε σχέση με τα πολυακόρεστα. Το σημείο τήξης αυξάνεται με το μήκος της αλυσίδας τους και έτσι το δεκανοϊκό και τα κορεσμένα λιπαρά οξέα με μακρύτερη αλυσίδα είναι στερεά σε θερμοκρασία δωματίου.

Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα ταξινομούνται σε τέσσερις υποκατηγορίες ανάλογα με το μήκος της αλυσίδας τους:

- **Τα βραχείας αλύσου:** μεταξύ 3 και 7 ατόμων άνθρακα. Τα πιο σημαντικά αποτελούν το βουτυρικό (4:0) και το καπροϊκό (6:0) που υπάρχουν στο λίπος του γάλακτος και σε σπάνιες περιπτώσεις εστεροποιούνται σε λιπίδια στον οργανισμό, εκτός αν καταναλώνονται σε μεγάλες ποσότητες ως πηγές ενέργειας σε ιδιαίτερες κλινικές καταστάσεις.
- **Τα μέσης αλύσου:** μεταξύ 8 και 13 ατόμων άνθρακα. Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν το καπρυλικό (8:0), το καπρικό (10:0) και το λαυρικό (12:0). Τα δύο πρώτα υπάρχουν στο λίπος του γάλακτος ενώ το λαυρικό στο λάδι καρύδας και στο φοινικέλαιο.
- **Τα μακράς αλύσου:** μεταξύ 14 και 20 ατόμων άνθρακα. Το παλμιτικό (16:0) και το στεατικό (18:0) είναι τα πιο σημαντικά σε αυτήν την ομάδα και τα συνηθέστερα στον οργανισμό. Το πρώτο είναι το πιο ευρέως διαδεδομένο αφού βρίσκεται σε κάθε είδος λίπους όπως στα ιχθυέλαια, στο λίπος του γάλακτος, στα φυτικά λίπη και στις αποθήκες λίπους στα ζώα. Κύριες πηγές αποτελούν το φοινικέλαιο, το βαμβακέλαιο, το λαρδί και το λίπος των βοοειδών. Το στεατικό βρίσκεται στα περισσότερα φυτικά λίπη όπως στο βούτυρο του κακάο, καθώς και στα περισσότερα ζωικά λίπη όπως στο βούτυρο αιγοπροβάτων.

- **Τα πολύ μακράς αλύσου:** από 21 άτομα άνθρακα και πάνω. Το βεχενικό (22:0) και το λιγνοκερικό (24:0) είναι τα πιο γνωστά και βρίσκονται σε χαμηλά επίπεδα στα περισσότερα λίπη ενώ σε υψηλότερα επίπεδα απαντώνται στο φυστικέλαιο, στο ηλιέλαιο και στο κραμβέλαιο [55].

Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου είναι κύρια συστατικά του διαιτητικού λίπους. Το στεατικό και το παλμιτικό είναι δυνατόν να προέρχονται από τρεις πηγές: απευθείας από τη διατροφή, με πλήρη σύνθεση από το ακετυλοσυνένζυμο Α ή μέσω της επιμήκυνσης ενός βραχύτερου λιπαρού οξέος. Τα παραπάνω οξέα είναι βασικά συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών και περιέχονται στα περισσότερα φωσφολιπίδια των ιστών σε ποσοστό 20-40% των συνολικών λιπαρών οξέων. Τα επίπεδα των κορεσμένων λιπαρών οξέων μακράς αλύσου στον οργανισμό διατηρούνται και χωρίς αντίστοιχη πρόσληψη από την διατροφή[58].

2.2.3 Ακόρεστα λιπαρά οξέα (UFA)

Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: τα μονοακόρεστα (MUFA) και τα πολυακόρεστα (PUFA). Λόγω των διπλών δεσμών τα ακόρεστα λιπαρά οξέα είναι πιο δραστικά χημικά μόρια από τα κορεσμένα και η δραστηριότητα αυτή αυξάνεται με τον αριθμό των διπλών δεσμών.

Όπως τα κορεσμένα, έτσι και τα ακόρεστα λιπαρά οξέα ταξινομούνται σε υποκατηγορίες ανάλογα με το μήκος της αλυσίδας τους:

- **Τα βραχείας αλύσου:** με 19 ή λιγότερα άτομα άνθρακα
- **Τα μακράς αλύσου:** με 20-24 άτομα άνθρακα
- **Τα πολύ μακράς αλύσου:** με 25 ή περισσότερα άτομα άνθρακα

A) *Cis*-Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα

Τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν ζυγό αριθμό ατόμων άνθρακα από 14-24C και ο διπλός δεσμός τους βρίσκεται συνήθως στη θέση-9. Αυτά που βρίσκονται συνήθως στη διατροφή και στον ανθρώπινο οργανισμό είναι το ελαϊκό (18:1ω-9) και το παλμιτελαϊκό οξύ (16:1ω-7). Το πρώτο συναντάται περισσότερο τόσο στις αποθήκες του σώματος όσο και στα λιπίδια των μεμβρανών και το μεγαλύτερο ποσοστό του ελαϊκού οξέος στον οργανισμό φαίνεται ότι προέρχεται από τη διατροφή με το ελαιόλαδο. Το παλμιτελαϊκό οξύ βρίσκεται σε μικρά ποσοστά στα ζωικά και φυτικά λίπη, ενώ αποτελεί βασικό συστατικό των ιχθυελαίων και ορισμένων σπορελαίων.

Τα μονοακόρεστα με παραπάνω από 22 άτομα άνθρακα είναι ιδιαίτερα σπάνια στη διατροφή του ανθρώπου εκτός από το 24:1ω9, το οποίο βρίσκεται σε μικρό ποσοστό στα ιχθυέλαια. [55].

Ιδιαίτερα πλούσιες σε μονοακόρεστα είναι οι φυτικές τροφές όπως οι ξηροί καρποί και το αβοκάντο και φυσικά το ελαιόλαδο του οποίου αποτελούν το κύριο συστατικό του. Ιδιαίτερος λόγος γίνεται στην βιβλιογραφία, για τις θετικές επιπτώσεις των μονοακόρεστων στα επίπεδα της ολικής και της LDL χοληστερόλης [61].

B) Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που βρίσκονται στη φύση έχουν *cis* διαμόρφωση και μπορούν να χωριστούν σε δώδεκα διαφορετικές κατηγορίες ανάλογα με τη θέση των διπλών δεσμών από τη θέση-1 έως και τη θέση-12 μετρώντας από το τελικό άτομο άνθρακα της μεθυλομάδας [62].

Οι πιο σημαντικές κατηγορίες για την επίδραση που έχουν στην ανθρώπινη υγεία και διατροφή είναι τα ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα, εξαιτίας του λινελαϊκού (LA) και α-λινολενικού οξέος (ALA) αντίστοιχα. Ο οργανισμός μπορεί να κάνει αλληλομετατροπές των πολυακόρεστων, π.χ. το λινελαϊκό σε γ-λινολενικό και στη συνέχεια σε αραχιδονικό, όμως δεν μπορεί να συνθέσει εξ αρχής (*de novo*) το λινελαϊκό και το α-λινολενικό. Γι αυτό το λόγο αυτά τα λιπαρά οξέα πρέπει να λαμβάνονται από τη διατροφή και καλούνται **απαραίτητα λιπαρά οξέα** (Essential fatty acids).

Οι άνθρωποι και τα ζώα δεν μπορούν να συνθέσουν το λινελαϊκό και το λινολενικό οξύ, γιατί δεν διαθέτουν τα ένζυμα για να εισάγουν διπλό δεσμό μετά τον άνθρακα C-9 στην λιπαρή ανθρακική αλυσίδα και γι' αυτό το λόγο πρέπει να προσλαμβάνονται από την τροφή.

Αντίθετα, τα φυτά έχουν τα ένζυμα για να σχηματίζουν δεύτερο διπλό δεσμό μετά τον άνθρακα C-9, δηλαδή στις θέσεις C-12 και C-15 της λιπαρής ανθρακικής αλυσίδας.

Οι άνθρωποι χρειάζονται το LA και το ALA προκειμένου να συνθέσουν τα πολύ μακράς αλυσού (HUFAs) με 20 και 22 άτομα άνθρακα ω-6 και ω-3 λιπαρά οξέα. Το LA και το ALA μέσω των αντιδράσεων επιμήκυνσης και αποκορεσμού, μετατρέπονται σε μακρύτερα και πιο ακόρεστα πολυακόρεστα, όπως το αραχιδονικό οξύ (AA), το EPA ή το DHA. Τα παράγωγα αυτά μπορούν παρ' όλ' αυτά να παραληφθούν απευθείας από τη διατροφή, παρακάμπτοντας το μεταβολισμό του λινολεϊκού και του α-λινολενικού. Επιπλέον, αποτελούν πρόδρομα των εικοσανοειδών (προσταγλαδίνες, θρομβοξανές, λευκοτριένια), που ρυθμίζουν τον αγγειακό τόνο, τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και την φλεγμονώδη απάντηση. Αυτά τα πολυακόρεστα είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη του εγκεφάλου, των κυττάρων του αίματος (ερυθρών, λευκών, κλπ) και του δέρματος [63].

B.1) Ω-6 λιπαρά οξέα

Τα ω-6 λιπαρά οξέα βρίσκονται κυρίως στα φυτικά έλαια και ανήκουν και αυτά στα απαραίτητα συστατικά της διατροφής του ανθρώπου. Κύριοι εκπρόσωποι των ω-6 λιπαρών οξέων είναι το λινελαϊκό οξύ (18:2ω-6, LA) και το αραχιδονικό οξύ (20:4ω-6, AA). Όπως προαναφέρθηκε, το λινελαϊκό αποτελεί απαραίτητο λιπαρό οξύ, μπορεί όμως να αλληλομετατραπεί σε αραχιδονικό μέσω γ-λινολενικού.

Μαζί με το ALA αποτελούν τα βασικά πρόδρομα βιοσύνθεσης των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στους ζωικούς οργανισμούς. Επιπλέον, το LA είναι το λιπαρό οξύ που συναντάται σε μεγαλύτερο ποσοστό στον ανθρώπινο οργανισμό, αποτελώντας το 12-15% των λιπαρών οξέων του λιπώδους ιστού[64].

Η χημική δομή των σημαντικότερων ω-6 λιπαρών οξέων φαίνεται παρακάτω:

LA



GLA



AA



Εικόνα 2.7: Χημική δομή των ω-6 λιπαρών οξέων LA, GLA, AA [65]

Το LA βρίσκεται σε κάθε διαιτητικό λίπος αλλά κυρίως στα φυτικά έλαια όπως ηλιέλαιο, αραβοσιτέλαιο, σογιέλαιο. Αποτελεί κύριο συστατικό του λινέλαιου, γνωστό και ως flaxseed oil, και σε μικρό ποσοστό βρίσκεται σε φυτικά έλαια και κυρίως στο ηλιέλαιο. Αν και οι ζωικοί οργανισμοί δεν το παράγουν, ωστόσο το LA στο μεγαλύτερο ποσοστό του λαμβάνεται από το κρέας, αφού η διατροφή των ζώων είναι πλούσια σε λινελαϊκό οξύ.

Το **GLA** μπορεί να συντεθεί από το LA στον οργανισμό με αποκορεσμό και στη συνέχεια με επιμήκυνση, είτε να προσληφθεί από τα διάφορα σπορέλαια. Σε μικρά ποσοστά βρίσκεται στα φωσφολιπίδια των ζώων και στο λίπος των μυρηκαστικών.

Το **AA** και το διομο-γ-λινολενικό οξύ (DGLA, 20:3ω-6) είναι τα πιο σημαντικά παράγωγα του λινελαϊκού οξέος γιατί αποτελούν υπόστρωμα για την σύνθεση των εικοσανοειδών. Το AA είναι ιδιαίτερα πολύτιμο καθώς αποτελεί συστατικό των φωσφολιποειδών των κυτταρικών μεμβρανών (κυρίως στον εγκέφαλο, στο ήπαρ, στην καρδιά) και βρίσκεται άφθονο σε ζωικές τροφές, όπως κρέας, αυγά και γαλακτοκομικά προϊόντα [66]. Η παρουσία του στο φυτικό βασίλειο θεωρείται σπάνια, ωστόσο έχει αναφερθεί ότι υπάρχει και σε ορισμένα θαλασσινά φύκια. Εξαιτίας της περιορισμένης πρόσληψής του από τη διατροφή και των υψηλών απαιτήσεών του στον οργανισμό, το περισσότερο AA ενδογενώς προέρχεται από τη μετατροπή του LA. Το DGLA συναντάται σε μικρό ποσοστό στους ζωικούς ιστούς και αποτελεί πρόδρομο του AA. Η αντίχρευσή του στο πλάσμα και στα κύτταρα υποδηλώνει την παραγωγή AA από το LA.

Ο λόγος AA/DGLA στο πλάσμα και στα κύτταρα αποτελεί δείκτη της διαδικασίας αποκορεσμού με την παρουσία της Δ5 αποκορεσάσης [55]. Σε ορισμένες μελέτες σε ανθρώπους διαφορετικών ομάδων, τα υψηλά επίπεδα LA δεν σχετίζονται με υψηλά επίπεδα AA στα αιμοπετάλια και στα ερυθρά [67].

B.2) Ω-3 λιπαρά οξέα

Πρόκειται για πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, των οποίων οι φυσικοχημικές ιδιότητες αποδίδονται στην θέση του πρώτου διπλού δεσμού στην ανθρακική αλυσίδα. Η συγκεκριμένη θέση είναι αυτή που τα διαφοροποιεί από τα ω-6 λιπαρά οξέα.

Τα ω-3 ανήκουν στην οικογένεια των απαραίτητων λιπαρών οξέων με κυριότερο εκπρόσωπο το α-λινολενικό οξύ (18:3ω-3), το οποίο βρίσκεται στο έλαιο του λιναρόσπορου, στο σογιέλαιο, στο λάδι κάνολας, στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά. Εξίσου σημαντικά ω-3 αποτελούν και το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA, 20:5ω-3), το εικοσιδυοπενταενοϊκό οξύ (DPA, 22:5ω-3) και το εικοσιδυοεξαενοϊκό οξύ (DHA, 22:6ω-3), τα οποία λαμβάνουμε κυρίως από τα ιχθυέλαια, τα ψάρια και τα θαλασσινά [58][65]. Το σκουμπρί, ο σολωμός, η σαρδέλα και η ρέγγα θεωρούνται πλούσιες πηγές EPA και DHA [68].

Όταν καταναλώνονται αυτές οι τροφές, τα προσλαμβανόμενα EPA και DHA κατά ένα μέρος αντικαθιστούν τα ω-6 λιπαρά οξέα (κυρίως το AA) των κυτταρικών μεμβρανών των αιμοπεταλίων, των ερυθρών, των ουδετερόφιλων, των εγκεφαλικών, καρδιακών και των ηπατικών κυττάρων [64][69][70].

Το α-λινολενικό δεν έχει τις ίδιες επιδράσεις με τα μακράς αλύσου πολυακόρεστα EPA και DHA, τα οποία ενσωματώνονται άμεσα στα λιπίδια του πλάσματος και των μεμβρανών και δρουν πιο γρήγορα. Τα σχετικά μεγάλα αποθέματα του LA που βρίσκονται στο σωματικό λίπος συνήθως των φυτοφάγων φαίνεται να μειώνουν το σχηματισμό των ω-3 από το ALA.[64].

Ως κύριο λιπαρό οξύ των ψαριών, το EPA δεν παράγεται στα ψάρια μπορεί όμως να προέλθει από β-οξείδωση της ανθρακικής αλυσίδας του DHA. Ακόμα, φαίνεται να λειτουργεί ως ανταγωνιστής αναστολέας του μεταβολισμού του AA, καθώς επίσης και τα εικασανοειδή που προέρχονται από το EPA σε σχέση με τα προερχόμενα από το AA να εμφανίζουν ανταγωνιστική δράση.

Η ανάπτυξη του εγκεφάλου και της όρασης στα βρέφη εξαρτάται από την επαρκή συσσώρευση DHA. Ο εγκεφαλος και το σώμα των βρεφών, όταν η διαίτα περιέχει μόνο α-λινολενικό, κατακρατεί σαν σύνολο λιγότερη από την αναγκαία ποσότητα DHA. Επομένως για τα βρέφη το DHA αποτελεί ένα κατά συνθήκη απαραίτητο λιπαρό οξύ. Στους ηλικιωμένους, ανεπάρκεια DHA φαίνεται να συνδέεται με απόπτωση των νευρικών κυττάρων, γεγονός που παρατηρείται στην νόσο Alzheimer και στην απώλεια γνωσιακών ικανοτήτων [71].

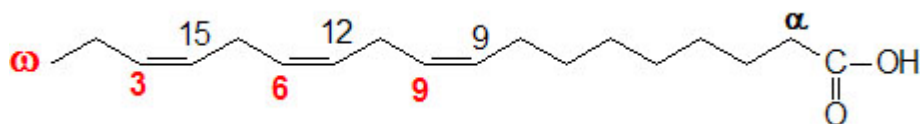
Από το α-λινολενικό, με διάφορες αντιδράσεις επιμήκυνσης και αποκορεσμού προκύπτουν άλλα μακρύτερα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως προαναφέρθηκε. Η αποτελεσματικότητα της μετατροπής αυτής ελαττώνεται παρουσία υψηλών επιπέδων λινολεϊκού οξέος, το οποίο ανταγωνίζεται το α-λινολενικό οξύ για τον αποκορεσμό [72].

Το DPA αποτελεί ενδιάμεσο μεσολαβητή για την μετατροπή από EPA σε DHA. Τα επίπεδά του στους ιστούς εξαρτώνται από την ισορροπία EPA σε DHA και γι' αυτό το λόγο θεωρούνται δείκτες της παραπάνω μεταβολικής διαδικασίας στο σώμα.

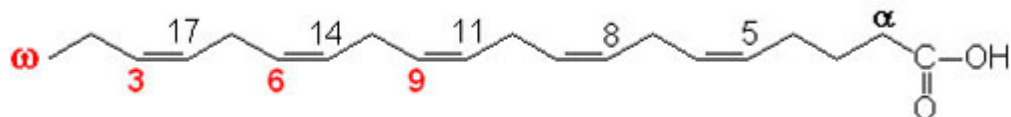
Τα ω-3 είναι ιδιαίτερα σημαντικά, αφού συμβάλλουν στην δόμηση κυτταρικών μεμβρανών, στη δόμηση της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου, την ανάπτυξη του αμφιβληστροειδούς χιτώνα αλλά και στη σύνθεση ειδικών ουσιών, όπως οι προσταγλαδίνες, οι θρομβοξάνες και οι λευκοτριένες [73].

Η χημική δομή των σημαντικότερων ω-3 λιπαρών οξέων φαίνεται παρακάτω:

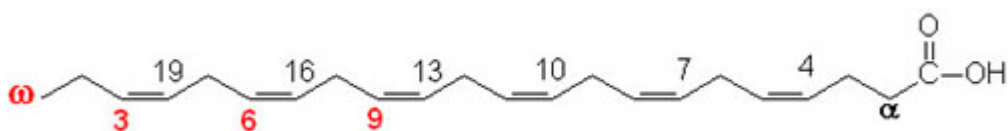
ALA



EPA



DHA



Εικόνα 2.8: Χημική δομή των λιπαρών οξέων ALA, EPA, DHA. [74]

Γ) *trans* λιπαρά οξέα

Η μερική υδρογόνωση των μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, ιδιαίτερα κατά την επεξεργασία των τροφών από τις βιομηχανίες με σκοπό τη στερεοποίηση των ακόρεστων λιπών, έχει σαν αποτέλεσμα το λιπαρό οξύ να αποκτά ευθεία διάταξη, την γνωστή *trans* διάταξη η οποία προσομοιάζει με αυτή των κορεσμένων λιπαρών οξέων. Η ομοιότητα αυτή ως προς τη χημική δομή με τα SFA πιστεύεται ότι αποτελεί την αιτία για τις όμοιες επιδράσεις που ασκούν τα *trans* στα λιπίδια του ορού [1].

Παρά το γεγονός ότι τα περισσότερα ακόρεστα λιπαρά οξέα στη φύση έχουν *cis* διαμόρφωση, υπάρχουν κάποια φυσικά ακόρεστα λιπαρά οξέα με *trans*- διπλούς δεσμούς. Τα μερικώς υδρογονωμένα φυτικά έλαια και ιχθυέλαια αποτελούν την κύρια πηγή των *trans* λιπαρών οξέων στη διατροφή του ανθρώπου. Τόσο η βιουδρογόνωση, όσο και η μερική υδρογόνωση από τη βιομηχανία οδηγούν στην ισομερίωση των φυσικών *cis* ακόρεστων λιπαρών οξέων σε *trans* ισομερή. Με τον τρόπο αυτό προκύπτουν νέα *cis* και *trans* ισομερή των MUFA και PUFA.

Το διατροφικό λίπος περιέχει σε μικρό ποσοστό γεωμετρικά ισομερή των ALA και LA τόσο στα υδρογονωμένα όσο και στα μη υδρογονωμένα λιπίδια της διατροφής. Αυτά τα ισομερή είναι το αποτέλεσμα της έκθεσης των πολυακόρεστων σε υψηλή θερμοκρασία όπως κατά την εξάτμιση υπό πίεση ή κατά το βαθύ τηγάνισμα [75].

Σε αυτές τις συνθήκες, οι διπλοί δεσμοί δεν αλλάζουν θέση, αλλά ισομεριώνονται από *cis* σε *trans*, οδηγώντας στο σχηματισμό μικρών ποσοτήτων γεωμετρικών *trans* ισομερών του ALA και του LA. Τα *trans* ισομερή χρησιμοποιούνται για παραγωγή ενέργειας, αλλά δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν όπως τα απαραίτητα λιπαρά οξέα, γεγονός που δεν προβληματίζει αφού τα απαραίτητα λιπαρά οξέα βρίσκονται σε αφθονία στα τρόφιμα [55]. Στον παρακάτω πίνακα ομαδοποιούνται οι συνήθεις διατροφικές πηγές των λιπιδίων.

Πίνακας 2.2: Συνήθεις διατροφικές πηγές λιπιδίων [1]

Χοληστερόλη	Αυγά, εντόσθια
Φυτοστερόλες	Προϊόντα σόγιας, ελαιόλαδο
Λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου(3-7 άνθρακες)	Λίπος γάλακτος
Λιπαρά οξέα μέσης αλύσου (8-13 άνθρακες)	Λίπος γάλακτος, λίπος καρύδας
Λιπαρά οξέα μακράς αλύσου	<u>Κορεσμένα:</u> ζωικό λίπος, βούτυρο, φοινικέλαιο, φυστίκια <u>Μονοακόρεστα:</u> ελαιόλαδο, έλαια κανόλας <u>Λινελαϊκό:</u> ηλιέλαιο, κραμβέλαιο, αραβοσιτέλαιο, σογιέλαιο. <u>α-Λινολενικό:</u> evening primrose oil, borage oil, έλαιο σπόρου σταφυλιών, φυτικά έλαια <u>Στεαριδονικό:</u> έλαιο σπόρων μαύρης σταφίδας <u>Αραχιδονικό:</u> άπαχο κρέας και εντόσθια <u>Εικοσαπεντανοϊκό (EPA):</u> ψάρια κρύων θαλασσών, οστρακοειδή, ορισμένα είδη φυκιών, ιχθυέλαια <u>Εικοσιδυοεξαενοϊκό (DHA):</u> ψάρια κρύων θαλασσών, οστρακοειδή, ιχθυέλαια <u>Trans-λιπαρά οξέα:</u> μερικώς υδρογονωμένα λίπη και έλαια

2.3 Πέψη και μεταβολισμός των λιπαρών οξέων

2.3.1 Πέψη

Η πέψη είναι μια διαδικασία κατά την οποία τα μεγάλα μόρια της τροφής διασπώνται σε μικρότερα συστατικά προκειμένου να απορροφηθούν από το γαστρεντερικό σωλήνα. Το λίπος της τροφής που συνίσταται κυρίως από τριακυλογλυκερόλες, περιέχει διάφορα μακριάς αλύσου κορεσμένα και ακόρεστα λιπαρά οξέα, καθώς και μικρό ποσοστό βραχέων και μέσης αλύσου λιπαρά οξέα. Επειδή τα λίπη είναι υδρόφοβα, η πέψη τους με τη βοήθεια των αντίστοιχων πεπτικών ενζύμων, τα οποία είναι υδρόφιλα, όπως όλες οι πρωτεΐνες και φυσιολογικά δρουν σε υδατικό περιβάλλον, δημιουργεί ένα σημαντικό πρόβλημα. Ωστόσο, με την διαδικασία της γαλακτοματοποίησης αυξάνεται η επιφανειακή περιοχή του διαιτητικού λίπους που προορίζεται για πέψη και επιτυγχάνεται η

διαδικασία, κυρίως με τη μεσολάβηση των χολικών αλάτων. Με αυτό τον τρόπο, οι προσλαμβανόμενες τριακυλογλυκερόλες γαλακτωματοποιούνται και υδρολύονται σε μονοακυλογλυκερόλες και ελεύθερα λιπαρά οξέα πριν την απορρόφηση. Συνήθως η διαδικασία πέψης και απορρόφησης του λίπους διαρκεί 16-24 ώρες χωρίς να καταναλωθεί άλλη τροφή μετά το γεύμα [76]. Τα πεπτικά ένζυμα που εμπλέκονται στη διάσπαση των διαιτητικών λιπιδίων στη γαστρεντερική οδό είναι εστεράσες που διασπούν τους εστερικούς δεσμούς μέσα στις τριακυλογλυκερόλες (λιπάση), στα φωσφολιποειδή (φωσφολιπάσες) και στους εστέρες της χοληστερόλης (εστεράση χοληστερόλης).

Η πέψη του διαιτητικού λίπους ξεκινάει με το μάσημα της τροφής και την ανάμειξη του περιεχομένου με τη γλωσσική λιπάση, ακολουθεί η υδρόλυση από τη γαστρική λιπάση στο στομάχι και ολοκληρώνεται με τη δράση της παγκρεατικής λιπάσης στον αυλό του λεπτού εντέρου. Η γλωσσική λιπάση μπορεί εύκολα να διαπεράσει τα σταγονίδια λίπους του γάλακτος, γεγονός που τη χαρακτηρίζει ιδιαίτερα σημαντική για την πέψη των λιπών στα βρέφη, των οποίων η παγκρεατική λειτουργία μπορεί να μην έχει αναπτυχθεί πλήρως. Την ίδια λειτουργία κάνει και μια λιπάση που υπάρχει στο ανθρώπινο γάλα [77].

Στα παιδιά και στους ενήλικες, οι τριακυλογλυκερόλες (TGs) υδρολύονται αρχικά από τη γαστρική λιπάση, η οποία δρα κατά προτίμηση στις TGs που περιέχουν μέτριου και μικρού μήκους αλυσίδας λιπαρά οξέα. Κατά προτίμηση υδρολύει λιπαρά οξέα στη sn-3 θέση απελευθερώνοντας λιπαρά οξέα και 1,2-διακυλογλυκερόλη. Η γαστρική λιπάση ευθύνεται για την υδρόλυση του 20% των συνολικών TG. Τα απελευθερούμενα λιπαρά οξέα βραχείας και μέσης αλύσου μεταβολίζονται πιο γρήγορα από τα μακριάς αλύσου, αφού εισέρχονται κατευθείαν στην κυκλοφορία από το στομάχι.

Ύστερα, στο στομάχι, το μερικώς υδρολυμένο λιποειδικό γαλάκτωμα εισέρχεται στο δωδεκαδάκτυλο με τη μορφή μικρών σταγονιδίων λίπους. Σε αυτή τη φάση ολοκληρώνεται η γαλακτωματοποίηση, διότι καθώς η μηχανική διάσπαση συνεχίζεται, συμπληρώνεται από τη χολή που απελευθερώνεται από τη χοληδόχο κύστη και τα χολικά άλατα. Τα τελευταία συντελούν στη μετατροπή του λίπους σε μικρά σταγονίδια με πολύ αυξημένη επιφανειακή περιοχή, τα οποία υφίστανται άμεσα τη δράση της παγκρεατικής λιπάσης.

Η εξειδίκευση της παγκρεατικής λιπάσης είναι αρχικά ως προς τα sn-1 συνδεδεμένα λιπαρά οξέα και δευτερευόντως ως προς τους sn-3 δεσμούς. Έτσι το ένζυμο αυτό οδηγεί από τις τριακυλογλυκερόλες στις 1,2 και 2,3-διακυλογλυκερόλες και στη συνέχεια στις 2-μονοακυλογλυκερόλες και στα ελεύθερα λιπαρά οξέα ως τελικά προϊόντα. Μόνο ένα μικρό ποσοστό των TG υδρολύεται πλήρως σε ελεύθερη γλυκερόλη [78].

Τα περισσότερα διαιτητικά λιπίδια έχουν τα πολυακόρεστα στην sn-2 θέση και γι' αυτό το λόγο ο σχηματισμός των 2-μονοακυλογλυκερολών διευκολύνει την απορρόφηση των PUFA που βρίσκονται στην sn-2 θέση. Η φωσφολιπάση A₂, υδrolύει τα λιπαρά οξέα στην sn-2 θέση των φωσφολιποειδών [79]. Οι εστέρες χοληστερόλης υφίστανται υδρόλυση σε ελεύθερη χοληστερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα στο δωδεκαδάκτυλο, μια αντίδραση που καταλύεται από το ένζυμο παγκρεατική εστεράση της χοληστερόλης [80].

2.3.2. Απορρόφηση

Τα προϊόντα της μερικής υδρόλυσης των λιποειδών, κυρίως τα λιπαρά οξέα μακρίας αλυσού, οι 2-μονοακυλογλυκερόλες, η λυσολεκιθίνη και η χοληστερόλη συνδέονται με τα χολικά άλατα και τη λεκιθίνη και σχηματίζουν πολυμοριακά συσσωματώματα που ονομάζονται μικκύλια. Αυτά έχουν πολύ μικρή διάμετρο, κάτι που τους επιτρέπει την πρόσβαση στα διάκενα μεταξύ των μικρολαχνών της εντερικής μεμβράνης. Τα σωματίδια των μικκυλίων είναι επαρκώς υδατοδιαλυτά, ώστε να διαπεράσουν την υδάτινη στιβάδα που περιβάλλει τα εντεροκύτταρα και να διαχυθούν τα λιποειδικά συστατικά τους στο εσωτερικό τους [81].

Μετά την απορρόφηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, των 2-μονοακυλογλυκερολών, της χοληστερόλης και της λυσοφωσφατιδυλοχολίνης μέσα στα εντεροκύτταρα, ακολουθεί ο επανασχηματισμός των TG, της φωσφατιδυλοχολίνης και των εστέρων της χοληστερόλης στο εσωτερικό των εντεροκυττάρων. Η διαδικασία αυτή εξαρτάται από το μήκος της αλυσίδας των λιπαρών οξέων που εμπεριέχονται. Αρχικά ενεργοποιούνται τα λιπαρά που έχουν περισσότερα από 10 με 12 άτομα άνθρακα, μέσω της δέσμευσής τους με το συνένζυμο A και έπειτα ακολουθεί ξανά εστεροποίηση σε τριακυλογλυκερόλες, φωσφατιδυλοχολίνη και εστέρες χοληστερόλης. Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσού και αυτά με λιγότερα από 10 με 12 άτομα άνθρακα διέρχονται κατευθείαν από το κύτταρο στην πυλαία κυκλοφορία. Στο αίμα, τα λιπαρά οξέα με λιγότερα από 12 άτομα άνθρακα προσδένονται στη λευκωματίνη και μεταφέρονται στο ήπαρ, όπου οξειδώνονται αμέσως [82].

Τα λιποειδή που επανασχηματίστηκαν στα εντεροκύτταρα, μαζί με τις λιποδιαλυτές βιταμίνες συλλέγονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο του κυττάρου ως μεγάλα σωματίδια λίπους. Στη συνέχεια υφίστανται διάφορες μετατροπές από τις οποίες προκύπτουν τα χυλομικρά, τα οποία μεταφέρονται στην κυτταρική μεμβράνη και με εξωκυττάρωση στη λεμφική κυκλοφορία.

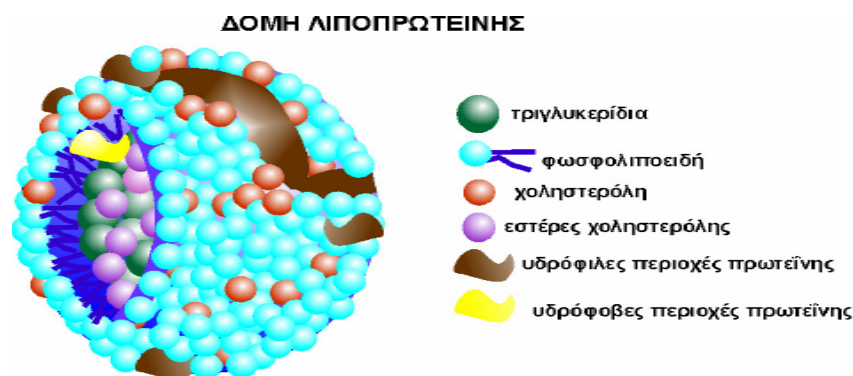
2.3.3. Μεταφορά

Τα λιποειδή που ενώνονται με πρωτεΐνες (ανάλογα με το αν το κυρίαρχο τμήμα του μορίου είναι το λιποειδικό ή το πρωτεϊνικό) δίνουν πρωτεολιποειδή και λιποπρωτεΐνες.

Μεταξύ των λιποειδών και των πρωτεϊνών δεν υπάρχουν κύριοι χημικοί δεσμοί. Οι λιποπρωτεΐνες αποτελούν σύμπλοκες ενώσεις, που σχηματίζονται από την εναπόθεση των λιποειδών πάνω σε ορισμένες πρωτεΐνες (από-λιποπρωτεΐνες) και οι οποίες σταθεροποιούνται με δευτερεύοντες δεσμούς.

Το ότι τα σύμπλοκα αυτά έχουν την δυνατότητα να μεταβάλλουν την σύστασή τους, χαρακτηρίζει και τον βασικό ρόλο των λιποπρωτεϊνών, που είναι η μεταφορά των λιποειδών.(λιποπρωτεΐνες μεταφοράς).

Η σπουδαιότητα αυτού του συστήματος μεταφοράς των λιποπρωτεϊνών, έγκειται στο γεγονός ότι τα λιπίδια εμφανίζουν πολύ μικρή διαλυτότητα στο νερό και επομένως για την μετακίνησή τους από ιστό σε ιστό μέσω της κυκλοφορίας του αίματος χρειάζονται και χρησιμοποιούν το συγκεκριμένο σύστημα. Έτσι, τα σωματίδια των λιποπρωτεϊνών αποτελούνται από έναν πυρήνα που περιέχει τα υδρόφοβα λιπίδια και από πρωτεΐνες. Στα σύμπλοκα αυτά, οι πεπτιδικές αλυσίδες του πρωτεϊνικού μέρους -που καλείται από-(λιπο)πρωτεΐνη- έχουν τις υδρόφιλες περιοχές στην εξωτερική επιφάνεια, ενώ τις υδρόφοβες στο εσωτερικό [54]. Οι VLDL και τα χυλομικρά δεν έχουν αρκετές πρωτεΐνες για να καλύψουν την εξωτερική επιφάνεια. Γι αυτό το λόγο συνεισφέρουν και τα υδρόφιλα τμήματα των φωσφολιποειδών, ενώ τα υδρόφοβα τριγλυκερίδια βρίσκονται στο εσωτερικό. Οι λιποπρωτεΐνες μεταφοράς διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο και στο μεταβολισμό των λιποειδών.



Εικόνα 2.9:Χαρακτηριστική δομή λιποπρωτεΐνης [54]

Οι λιποπρωτεΐνες του πλάσματος διακρίνονται σε τέσσερις κύριες κατηγορίες ανάλογα με την πυκνότητά τους.

- **Τα χυλομικρά** που μεταφέρουν τα λιποειδή των τροφών (εξωγενή) που έχουν απορροφηθεί από το έντερο στους άλλους ιστούς.
- **Οι λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL)**

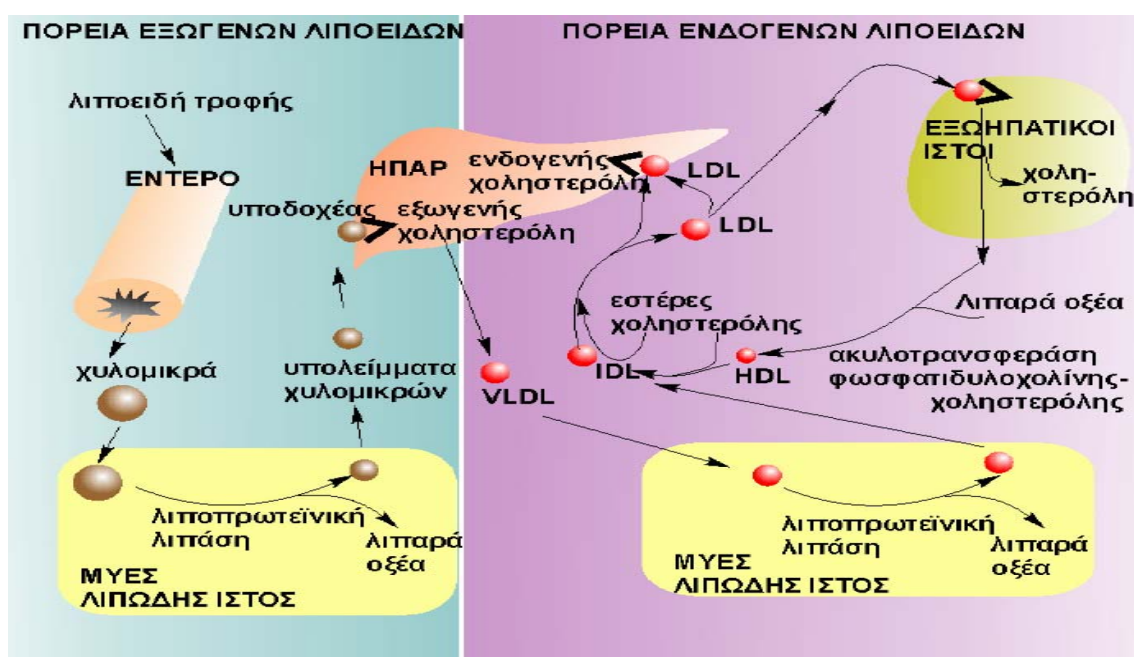
➤ **Οι λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL)**, οι οποίες κυρίως τροφοδοτούν τους ιστούς με χοληστερόλη, προσλαμβάνονται από ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς των κυττάρων με ενδοκύττωση.

➤ **Οι λιποπρωτεΐνες ενδιάμεσης πυκνότητας (IDL)**

Οι παραπάνω λιποπρωτεΐνες (LDL, IDL, VLDL) μεταφέρουν τα ενδογενή λιποειδή (τριγλυκερίδια, χοληστερόλη και φωσφολιποειδή) από το ήπαρ στους ιστούς.

➤ **Οι λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (HDL)**, οι οποίες σχηματίζονται σε διάφορους ιστούς και επαναφέρουν στο ήπαρ την περίσσεια της ενδογενούς χοληστερόλης. [83]

Με βάση τα παραπάνω και προκειμένου να διαλευκανθεί η πορεία των ενδογενών και εξωγενών λιποειδών στους ιστούς, η παρακάτω εικόνα είναι ιδιαίτερα κατατοπιστική.



Εικόνα 2.10: Πορεία ενδογενών και εξωγενών λιποειδών στους ιστούς[54]

2.3.4 Μεταβολισμός

Από τις αντιδράσεις του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων οι σημαντικότερες είναι η de novo (εξ αρχής) βιοσύνθεση και η αποικοδόμηση (β-οξείδωση) των λιπαρών οξέων, από τις οποίες η πρώτη λαμβάνει χώρα στο κυτόπλασμα και η δεύτερη στα μιτοχόνδρια. Πρόκειται για δύο ίδιες αντιδράσεις με αντίθετη κατεύθυνση [84].

A) Βιοσύνθεση λιπαρών οξέων de novo

Το ακετυλο-CoA αποτελεί την πρόδρομη ένωση για την βιοσύνθεση των λιπαρών οξέων, το οποίο παράγεται στα μιτοχόνδρια, είτε από τη γλυκολυτική πορεία, είτε από τη β-οξείδωση. Το πρώτο στάδιο αφορά τη μεταφορά του από το μιτοχόνδριο στο κυτόπλασμα με δύο τρόπους:

- Με τη δέσμευση του ακετυλο- CoA στο οξαλοξικό οξύ οπότε μετατρέπεται σε κιτρικό και εισέρχεται στο κυτόπλασμα όπου γίνεται πάλι οξαλοξικό και μετά ακετυλο- CoA.
- Με αντιστροφή του μηχανισμού μεταφοράς ακυλομάδων με την καρνιτίνη.

Η σύνθεση των λιπαρών οξέων ξεκινάει από το ακετυλο- CoA και γίνεται με προσθήκη, κάθε φορά δύο ατόμων άνθρακα. Τα ένζυμα για την προσθήκη βρίσκονται σε ένα πολυενζυμικό σύμπλοκο, που αποτελεί τη συνθετάση των λιπαρών οξέων [54].

Στη συνέχεια, η πορεία της βιοσύνθεσης ξεκινά με την μετατροπή του ακετυλο- CoA σε μηλονυλο-CoA από την καρβοξυλάση του ακετυλο- CoA, η δράση της οποίας εξαρτάται από την παρουσία βιοτίνης.

Με τη μορφή του μηλονυλο-CoA γίνεται η επιμήκυνση της αλυσίδας με προσθήκη 2 ατόμων άνθρακα. Το μηλονυλο-CoA και ένα δεύτερο ακετυλο- CoA συμπυκνώνονται με το ένζυμο β-κετο-ακυλο-ACP προς ακετο-ακετυλο-ACP. Το σύμπλοκο αυτό ανάγεται, αφυδατώνεται και υδρογονώνεται μέχρι που καταλήγει σε βουτυρο-ACP.

Αυτό μεταφέρεται από την -SH του ACP στην -SH της κυστεΐνης, με αποτέλεσμα στην ελεύθερη -SH του ACP να προστίθεται μια νέα μηλονυλο-ομάδα και να συνεχίζεται η διαδικασία της επιμήκυνσης κατά δύο άτομα άνθρακα μέχρι να σχηματισθεί ακυλομάδα με 16-18 άτομα άνθρακα. Αυτό συμβαίνει γιατί το πολυενζυμικό σύμπλοκο δεν μπορεί να συνθέσει λιπαρά οξέα με μεγαλύτερη ανθρακική αλυσίδα και έτσι αποσπάται σαν ακυλο-CoA.

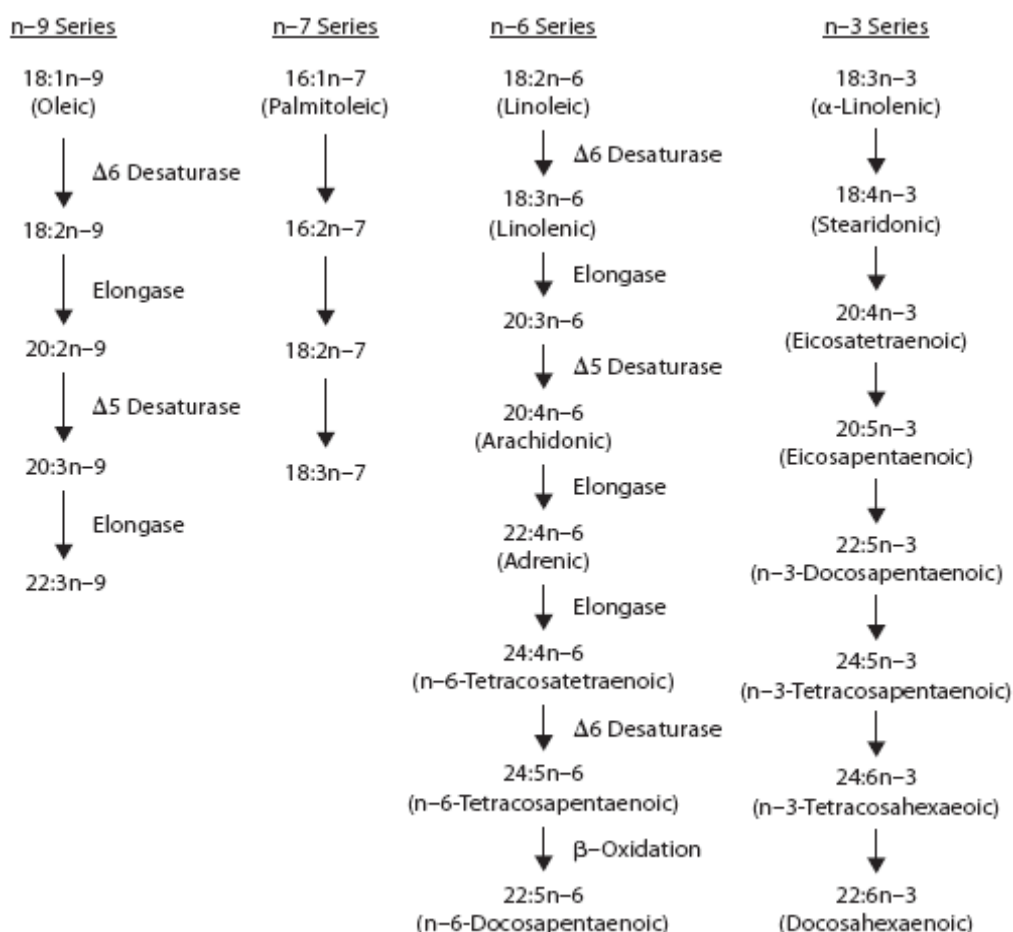
Για την περαιτέρω επιμήκυνση, απαιτούνται δύο άλλα ενζυμικά συστήματα, που μπορούν να προσθέτουν στην αλυσίδα των λιπαρών οξέων δύο άτομα άνθρακα, αλλά αδυνατούν να βιοσυνθέσουν την αλυσίδα εξ' αρχής.

Το ένα σύστημα βρίσκεται στα μικροσώματα και χρησιμοποιεί ως υπόστρωμα λιπαρό οξύ με 12-14 άτομα άνθρακα. Και το δεύτερο βρίσκεται στα μιτοχόνδρια και χρησιμοποιεί σαν υπόστρωμα λιπαρό οξύ με 16-20 άτομα άνθρακα, με τη μορφή του ακετυλο-CoA [54].

Όλα τα λιπαρά οξέα της διατροφής, τόσο τα πολυακόρεστα, όσο και τα κορεσμένα, εκτός από τα βραχείας αλυσού φαίνεται ότι μειώνουν την **de novo** σύνθεση των λιπαρών οξέων. Η περίσσεια του CoA που προέρχεται από τα λιπαρά οξέα της δίαιτας στο ήπαρ ευθύνεται για την μείωση αυτή, αφού αναστέλλει την καρβοξυλάση του CoA και τη συνθάση των λιπαρών οξέων [85].

B) Μετατροπές λιπαρών οξέων

Τα θηλαστικά μπορούν να εισάγουν διπλό δεσμό στη θέση-9, όμως δεν μπορούν μεταξύ του C-10 και της τελικής μεθυλικής ομάδας. Γι' αυτό το λόγο τα θηλαστικά δεν μπορούν να συνθέσουν το λινελαϊκό και το λινολενικό οξύ ενώ αντίθετα, τα φυτά έχουν τα ένζυμα για να σχηματίζουν δεύτερο διπλό δεσμό μετά τον άνθρακα C-9, δηλαδή στις θέσεις C-12 και C-15 της λιπαρής ανθρακικής αλυσίδας και μπορούν να τα συνθέσουν και τα δύο. Επειδή είναι βασικά για την σύνθεση των μακριάς αλύσου πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και εικοσανοειδών, το LA και το ALA χαρακτηρίζονται απαραίτητα και πρέπει να προσλαμβάνονται από την τροφή. Όταν το λινελαϊκό και το α-λινολενικό εισέλθει στον οργανισμό μέσω της διατροφής, η μετατροπή τους στα αντίστοιχα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακρύτερης αλύσου γίνεται αρχικά με εναλλασσόμενες διεργασίες αποκορεσμού ($\Delta 6$ και $\Delta 5$ ακορεστάσεις), και τέλος με διαδικασία επιμήκυνσης της αλυσίδας. Οι συνεχείς αποκορεσμοί ή η συνεχής διαδικασία επιμήκυνσης της αλυσίδας καταλήγουν στο σχηματισμό μεγάλης ποικιλίας πολυακόρεστων με χαρακτηριστικό παράδειγμα το παρακάτω μεταβολικό μονοπάτι της δημιουργίας AA, EPA, DHA [69].



Εικόνα 2.11 Μεταβολικό μονοπάτι σχηματισμού AA, EPA, DHA που αποτελούν και πρόδρομα των αντίστοιχων εικοσανοειδών [55]

Τα δύο μονοπάτια των ω-6 και ω-3 είναι ανεξάρτητα, παρ' ολ' αυτά χρησιμοποιούν τα ίδια ένζυμα αποκορεσμού και επιμήκυνσης και έτσι εξηγείται και ο ανταγωνισμός μεταξύ ALA και LA για αυτά τα ένζυμα. Το ελαϊκό οξύ αποτελεί επίσης υπόστρωμα για την Δ6 αποκορεσάση και ανταγωνίζεται εξίσου με το ALA και το LA. Μεγαλύτερη προτίμηση δείχνει η Δ6 αποκορεσάση στο ALA, όμως σε υψηλή πρόσληψη LA και υψηλή συγκέντρωση του στους ιστούς και χαμηλή του ALA, παρατηρούμε περισσότερη μετατροπή σε ω-6 πολυακόρεστα [55].

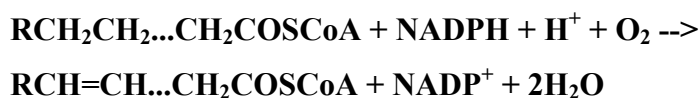
Είναι γεγονός ότι από το στεατικό οξύ παράγεται το ελαϊκό οξύ και από το παλμιτικό το παλμιτελαϊκό. Οι μικροσωματικές οξυγονάσες είναι υπεύθυνες για το σχηματισμό του διπλού δεσμού ανάμεσα στον άνθρακα του C-9 και του C-10(Δ⁹), οι οποίες μεταφέρουν ένα ζεύγος ηλεκτρονίων από το ακετυλο-CoA και από το NADPH στο μοριακό οξυγόνο, κατά την παραπλεύρως αντίδραση. Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα των θηλαστικών προέρχονται από το παλμιτελαϊκό, το ελαϊκό, το λινελαϊκό ή το α-λινολενικό οξύ.

Η ικανότητα των λιπαρών οξέων μακράς αλύσου να μετατρέπονται σε οποιαδήποτε άλλο λιπαρό οξύ γίνεται μέσω των διεργασιών του αποκορεσμού, της επιμήκυνσης και της βράχυνσης της αλυσίδας.

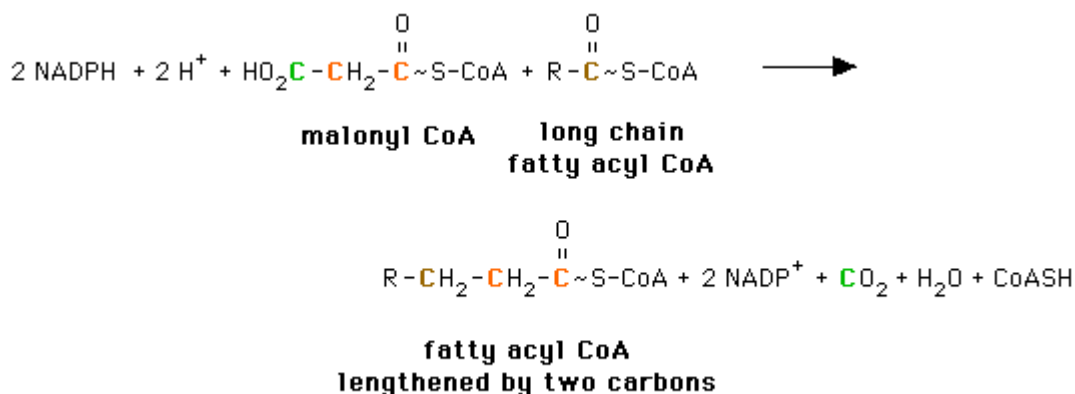
Τα ζώα χρησιμοποιούν ακορεστάσες προκειμένου να εισάγουν διπλό δεσμό στις θέσεις Δ5, Δ6 και Δ9 της ανθρακικής αλυσίδας αλλά δεν έχουν την δυνατότητα να συνθέσουν ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα. Οι ακορεστάσες διαφέρουν ανάλογα με τη θέση στην ανθρακική αλυσίδα στην οποία θα εισαχθεί ο διπλός δεσμός.

Επιμήκυνση και δημιουργία διπλού δεσμού στα απαραίτητα λιπαρά οξέα γίνεται κυρίως στο ήπαρ. Ωστόσο, μόνο τα φυτά έχουν την ικανότητα να μετατρέπουν το ελαϊκό σε λινολεϊκό και στη συνέχεια σε α-λινολενικό και επομένως μόνο αυτά έχουν την δυνατότητα να συνθέτουν de novo α-λινολενικό οξύ με Δ12 και Δ15 αποκορεσμό του ελαϊκού οξέος.

Προκειμένου να γίνει αποκορεσμός ενός δεσμού, χρειάζεται να υπάρχει το κατάλληλο ένζυμο (desaturase), ένα υπόστρωμα λιπαρού ακυλίου, μοριακό οξυγόνο, σύστημα μεταφοράς ηλεκτρονίου και νουκλεοτίδιο πυριμιδίνης. Γενικό παράδειγμα αποκορεσμού αποτελεί η παρακάτω αντίδραση:



Όσων αφορά την διεργασία επιμήκυνσης, αυτή τόσο στα φυτά όσο και στα ζώα συμβαίνει κυρίως στο ήπαρ αλλά και σε άλλους ιστούς [86].



Εικόνα 2.12 Διαδικασία επιμήκυνσης[87]

Γ.1)Εικοσανοειδή

Τα απαραίτητα λιπαρά οξέα (LA και ALA),όπως προαναφέρθηκε, είναι αναγκαία στον οργανισμό για να επιτελούν ορισμένες βιοχημικές αντιδράσεις. Το 1960 έγινε γνωστό ότι το LA είναι απαραίτητο για τη βιοσύνθεση του AA, ενός πρόδρομου μορίου από το οποίο προκύπτει μία ομάδα ενώσεων που μοιάζουν με ορμόνες και ονομάζονται εικοσανοειδή. Η ονομασία τους προέρχεται από το γεγονός ότι όλα τα παράγωγα των λιπαρών οξέων έχουν είκοσι άτομα άνθρακα. Τα εικοσανοειδή περιλαμβάνουν τρεις ομάδες δομικά συγγενών ενώσεων: τις προσταγλαδίνες, τα λευκοτριένια και τις θρομβοξάνες.

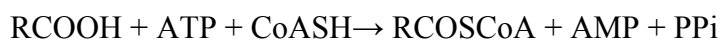
Οι προσταγλαδίνες είναι ακόρεστα λιπαρά οξέα με είκοσι άτομα άνθρακα και ένα δακτύλιο με πέντε άτομα άνθρακα και οι λειτουργίες τους μοιάζουν με αυτές των ορμονών. Διαιρούνται σε αρκετές υποομάδες που χαρακτηρίζονται με γράμματα του ελληνικού αλφαβήτου π.χ. προσταγλαδίνες A, B, E και F και συνθέτονται σε όλους τους ιστούς. Η δράση τους λαμβάνει χώρα τόσο στα κύτταρα που τις συνθέτουν, όσο και σε αυτά που βρίσκονται σε άμεση γειτνίαση [88]. Ορισμένες από τις λειτουργίες τους είναι η διέγερση των λείων μυϊκών ινών, η αναστολή και η διέγερση της συσώρευσης αιμοπεταλίων, η ρύθμιση στη σύνθεση των στεροειδών ορμονών κλπ.

Οι προσταγλαδίνες και οι άμεσα σχετιζόμενες με αυτές θρομβοξάνες και λευκοτριένια εμπλέκονται σε πολλές λειτουργίες του οργανισμού όπως στην πήξη του αίματος, στην φλεγμονώδη απάντηση, καθώς και στις λειτουργίες του αναπαραγωγικού, γαστρεντερικού και αναπνευστικού συστήματος [57].

Δ) Β-Οξείδωση λιπαρών οξέων

Η β-οξειδωση είναι μια διαδικασία κατά την οποία τα λιπαρά οξέα χρησιμοποιούνται για την παραγωγή ενέργειας.

Το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει την ενεργοποίηση των λιπαρών οξέων, δηλαδή τη μετατροπή τους σε θειεστέρες του συνενζύμου Α, με μία αντίδραση θειοκινάσης



Το δεύτερο στάδιο περιλαμβάνει τη μεταφορά του ακυλο-CoA από το κυτόπλασμα στο μιτοχόνδριο, όπου πραγματοποιείται η αποικοδόμηση. Η διαδικασία αυτή απαιτεί τη βοήθεια τη καρνιτίνης, γιατί οι θειεστέρες των λιπαρών οξέων δεν μπορούν να διαπεράσουν την εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων. Με τη δράση των ακυλο-τρανσφερασών της καρνιτίνης γίνεται η μεταφορά στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων.

Στο τρίτο στάδιο γίνεται η αποικοδόμηση της ανθρακικής αλυσίδας. Αρχικά συμβαίνει μία αφυδρογόνωση στη β-θέση του ακυλο-CoA και σε αυτό οφείλεται και η ονομασία της όλης οξειδωτικής πορείας ως β-οξείδωση. Την αντίδραση καταλύει το ένζυμο αφυδρογονάση του ακετυλο-CoA και ταυτόχρονα γίνεται αναγωγή του FAD σε FADH₂.

Η διεργασία της β-οξείδωσης περιλαμβάνει την επαναλαμβανόμενη αφυδρογόνωση σε επαναλαμβανόμενα διαστήματα ανά δύο άτομα άνθρακα καθώς και την αναγωγή των φλαβοπρωτεϊνών που συμμετέχουν στη διαδικασία αυτή. Σαν τελικό προϊόν προκύπτει το βουτυρυλο-CoA και στη συνέχεια το ακετο-ακετυλο-CoA. Αυτό μπορεί να διασπαστεί σε δύο ακετυλο-CoA παρουσία του ενζύμου ακετυλο-τρανσφεράση του ακετυλο-CoA.

Για κάθε ακετυλο-CoA που σχηματίζεται παράγονται 5 μόρια ATP. Αν υποθεθεί ότι συνεχίζει την πορεία προς περαιτέρω οξείδωση σε διοξείδιο του άνθρακα και νερό, στον κύκλο του Krebs τότε μόνο αυτό αποδίδει άλλα 12 ATP [54].

Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα απαιτούν περισσότερα βήματα προκειμένου να αποβάλλουν τους διπλούς δεσμούς τους και να συνεχίσουν στην β-οξείδωση. Στην περίπτωση που έχουν ένα διπλό δεσμό στη θέση *cis*, τότε η β-οξείδωση προχωρά μέχρι το σχηματισμό του ενδιάμεσου προϊόντος με το δεσμό στη θέση β,γ. Στη συνέχεια, το ενδιάμεσο προϊόν που έχει το δεσμό σε θέση *trans* μετακινείται σε θέση α,β και μετατρέπεται σε L-υδροξυ-παράγωγο με την προσθήκη νερού. Το επόμενο βήμα είναι η β-οξείδωση που περιγράφηκε προηγουμένως. Όταν υπάρχουν δύο διπλοί δεσμοί, τότε ο ένας διπλός δεσμός ανάγεται με NADPH και ο άλλος ισομεριώνεται για να συνεχίσει η β-οξείδωση.

Η δομή των λιπαρών οξέων επηρεάζει την οξειδωσή τους. Από μελέτες σε ανθρώπους και ζώα έχει φανεί ότι τα μακριάς αλύσου λιπαρά οξέα οξειδώνονται πιο αργά και τα πολυακόρεστα πιο γρήγορα από τα κορεσμένα [89].

2.4 Τοπολογία λιποειδών στον οργανισμό

Τα λιπίδια στον οργανισμό βρίσκονται σε δύο βασικές αποθήκες. Στην πρώτη κατατάσσονται τα δομικά λιπίδια των μεμβρανών και στη δεύτερη τα αποθηκευτικά λιπίδια που βρίσκονται στο λιπώδη ιστό. Τα λιπίδια του πλάσματος ανήκουν σε ξεχωριστή κατηγορία και δεν συγκαταλέγονται στις αποθήκες λιπιδίων.

Τα κύρια συστατικά των λιπιδίων των μεμβρανών και των αποθηκευτικών λιπιδίων είναι τα μακράς αλύσου (16-24 άτομα άνθρακα) κορεσμένα, μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Το *στεατικό*, το *παλμιτικό*, το *ελαϊκό* και το *λινελαϊκό* είναι βασικά λιπαρά οξέα μακράς αλύσου που είναι κοινά και για τις δύο αποθήκες λιπιδίων, ωστόσο εμφανίζουν τις εξής διαφορές:

- Τα λιπίδια των μεμβρανών υπερέχουν σε μεγάλο ποσοστό σε μακράς αλύσου PUFA
- Τα λιπίδια των μεμβρανών συνήθως δεν υδρολύονται για την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων και την παροχή ενέργειας
- Τα λιπίδια των μεμβρανών έχουν μεγαλύτερη ποικιλία και σπάνια παρατηρούνται τριγλυκερίδια, που είναι τα βασικά συστατικά των αποθηκευτικών λιπιδίων [90] [91].

2.4.1 Δομικά λιπίδια μεμβρανών

Τα κύτταρα και τα όργανα περιβάλλονται από μεμβράνες που έχουν τη μορφή διπλοστοιβάδας. Τα λιπίδια που κυριαρχούν τόσο στις εξωτερικές, όσο και στις εσωτερικές μεμβράνες είναι τα φωσφολιπίδια και η ελεύθερη χοληστερόλη. Αυτά συνδέονται με πρωτεΐνες, οι οποίες λειτουργούν ως υποδοχείς, μεταφορείς, ένζυμα, κανάλια ιόντων, κλπ. Τα φωσφολιποειδή με διαφορετικά λιπαρά οξέα, κυρίως τα ακόρεστα, αποτελούν τα κύρια λιποειδή των μεμβρανών. Σε αυτές δεν περιέχονται τριγλυκερίδια, ενώ υπάρχει αρκετή ποσότητα χοληστερόλης στις περισσότερες μεμβράνες. Στα ερυθρά π.χ η χοληστερόλη αποτελεί το 50% των λιποειδών, ενώ στα μιτοχόνδρια του ηπατικού κυττάρου λιγότερο από 10%.

Τα PUFA, δίνουν το χαρακτηριστικό της «ρευστότητας» στις μεμβράνες [92], ενώ η χοληστερόλη και τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, παρέχουν το αντίστροφο χαρακτηριστικό της ακαμψίας. Οι συγκεντρώσεις των EPA και DHA στο αίμα και στους ιστούς έχει ιδιαίτερη σημασία για την υγεία και όταν ο «δείκτης ω-3» ($\omega 3$ index = EPA+DHA στα ερυθρά σε σχέση με τα συνολικά λιπαρά

οξέα) είναι <8 % αποτελεί πιθανό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά και οξύ έμφραγμα. Σε αυξημένη πρόσληψη ALA, αυξάνονται τα επίπεδα ALA, EPA και DPA στα αιμοπετάλια, στα λευκά και ερυθρά και στο μητρικό γάλα και λίγο έως καθόλου τα επίπεδα του DHA [93][94]. Πιθανή εξήγηση της μειωμένης μετατροπής του ALA σε DHA αποτελεί το γεγονός ότι το ALA με β-οξείδωση μετατρέπεται σε ακετυλο-CoA, το οποίο ανακυκλώνεται μέσω της de novo σύνθεσης της χοληστερόλης, των SFA και των MUFA ή μέσω του τελικού μετασχηματισμού του σε διοξείδιο του άνθρακα [95].

Ανάλογα με τον ιστό στον οποίο περιέχονται, η περιεκτικότητα των φωσφολιπιδίων διαφέρει. Οι μεμβράνες αποτελούν και αποθήκες των λιποδιαλυτών βιταμινών και των πρόδρομων εικοσανοειδών, όπως το AA. Το AA, λίγο EPA, DPA και DHA βρίσκονται στους ιστούς των ζώων που τρέφονται από φυτά και ζώα.

Όταν τα επίπεδα του AA μειωθούν εξαιτίας περιορισμένης πρόσληψης LA, η ανισορροπία κατά ένα βαθμό φαίνεται με την μετατροπή του ελαϊκού σε 20:3ω-9, που βρίσκεται συνήθως σε χαμηλή συγκέντρωση στο πλάσμα και στους ιστούς. Ο λόγος 20:3ω-9/20:4ω-6 αυξάνεται και αυτό αποτελεί ένδειξη της έλλειψης απαραίτητων λιπαρών οξέων [55].

Το μεγαλύτερο ποσοστό της χοληστερόλης του οργανισμού βρίσκεται σε μη εστεροποιημένη μορφή στις μεμβράνες [1].

2.4.2 Αποθηκευτικά λιπίδια

Βασικό συστατικό του σωματικού λίπους (αποτελούν το 82%) και κύρια μορφή αποθήκευσης ενέργειας είναι τα τριγλυκερίδια. Αυτά συντίθενται στο έντερο και στο ήπαρ, από όπου στη συνέχεια ενσωματώνονται στις λιποπρωτεΐνες για να μεταφέρουν λιπίδια από και προς τους άλλους ιστούς. Τριγλυκερίδια με λιπαρά οξέα προς οξείδωση διαθέτουν όλοι οι ιστοί που έχουν την δυνατότητα να οξειδώνουν λιπαρά οξέα μακράς αλύσου, όπως οι μύες και η καρδιά [96].

Οι βασικοί τύποι λιπαρών οξέων που συναντάμε στα τριγλυκερίδια του λιπώδους ιστού είναι το παλμιτικό, το στεατικό, το λινολεϊκό και σε μεγαλύτερη αναλογία (45-55%) το ελαϊκό. Η περιεκτικότητα του λιπώδους ιστού σε λιπαρά οξέα, στις περισσότερες περιπτώσεις, αντανakλά το είδος των λιπαρών οξέων της διατροφής του ανθρώπου.

Σημαντικές περιοχές του σωματικού λίπους συνιστούν το υποδόριο και το ενδοσπλαχνικό λίπος. Τα σημεία αυτά, παρουσιάζουν διαφορετικούς ρυθμούς ανταπόκρισης στα διάφορα ερεθίσματα για συσσώρευση ή απελευθέρωση λιπαρών οξέων. Έχει παρατηρηθεί, ότι τα PUFA απελευθερώνονται με μεγαλύτερη ευκολία από τα τριγλυκερίδια του λίπους απ' ό,τι τα κορεσμένα λιπαρά οξέα.[1]

2.4.3 Λιπίδια πλάσματος

Τα λιπίδια αυτά, κυκλοφορούν κυρίως ως λιποπρωτεΐνες, οι οποίες περιέχουν φωσφολιπίδια και χοληστερόλη στην εξωτερική μεμβράνη και τριγλυκερίδια στο εσωτερικό τους. Τα λιπίδια του πλάσματος αποτελούν την μοναδική δεξαμενή ελεύθερων λιπαρών οξέων του οργανισμού που μεταφέρονται συνδεδεμένα με αλβουμίνη [97].

Όταν τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στο πλάσμα είναι χαμηλά, απελευθερώνονται λιπαρά οξέα κυρίως από το λιπώδη ιστό. Το πλάσμα περιέχει αναλογικά περισσότερα λιπαρά οξέα εστεροποιημένα με χοληστερόλη από ότι οι άλλοι ιστοί.

Το LA φαίνεται να είναι σε υψηλότερη συγκέντρωση στο πλάσμα στις λιποπρωτεΐνες HDL και LDL από ότι στα αιμοπετάλια και στα ερυθρά. Αντίθετα το AA, 22:4ω-6 και το 22:5ω-6 είναι περισσότερο στα κύτταρα του αίματος απ' ότι στις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος. Τα επίπεδα του ALA είναι ίδια στο πλάσμα και στις λιποπρωτεΐνες, ενώ στα αιμοπετάλια 50% λιγότερο [98].

2.5 ΕΡΥΘΡΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ

2.5.1 Λιπαρά οξέα στη μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων

Η μεμβράνη των ερυθρών αποτελεί μία τυπική κυτταρική μεμβράνη με λιπιδική διπλοστοιβάδα. Είναι ιδιαίτερα σημαντική γιατί βοηθά στο σχηματισμό και στην πλαστικότητα της επιφάνειας των ερυθρών, στην προσκόλληση σε άλλα κύτταρα και στην ανοσοαπόκριση. Αυτές οι λειτουργίες εξαρτώνται από τη σύστασή της, η οποία προσδίδει διάφορες ιδιότητες. Η ερυθροκυτταρική μεμβράνη αποτελείται από τρία στρώματα: το γλυκοκάλυκα εξωτερικά που είναι πλούσιος σε υδατάνθρακες, τη λιπιδική στοιβάδα που περιέχει διαμεμβρανικές πρωτεΐνες μαζί με λιπιδικά συστατικά και το μεμβρανικό σκελετό, που αποτελεί ένα δομικό δίκτυο πρωτεϊνών στο εσωτερικό της επιφάνειας της λιπιδικής στοιβάδας [99].

Στα ανθρώπινα ερυθροκύτταρα, και στα περισσότερα ερυθρά των θηλαστικών, η μεμβράνη συνίσταται από πρωτεΐνες και λιπίδια σε ίση αναλογία. Τα λιπίδια αυτά είναι κυρίως χοληστερόλη και φωσφολιπίδια, καθώς και πλασμαλογόνο [100]. Η ελεύθερη χοληστερόλη ανταλλάσσεται με αυτή των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος.[101]. Τα ερυθρά δεν περιέχουν ALA και το DHA βρίσκεται σε υψηλότερα επίπεδα από το EPA.

Η λιπιδική σύσταση της μεμβράνης παίζει σημαντικό ρόλο γιατί επηρεάζει την διαπερατότητα και την ρευστότητά της. Επιπλέον, πολλές φορές η ενεργότητα των διαφόρων μεμβρανικών

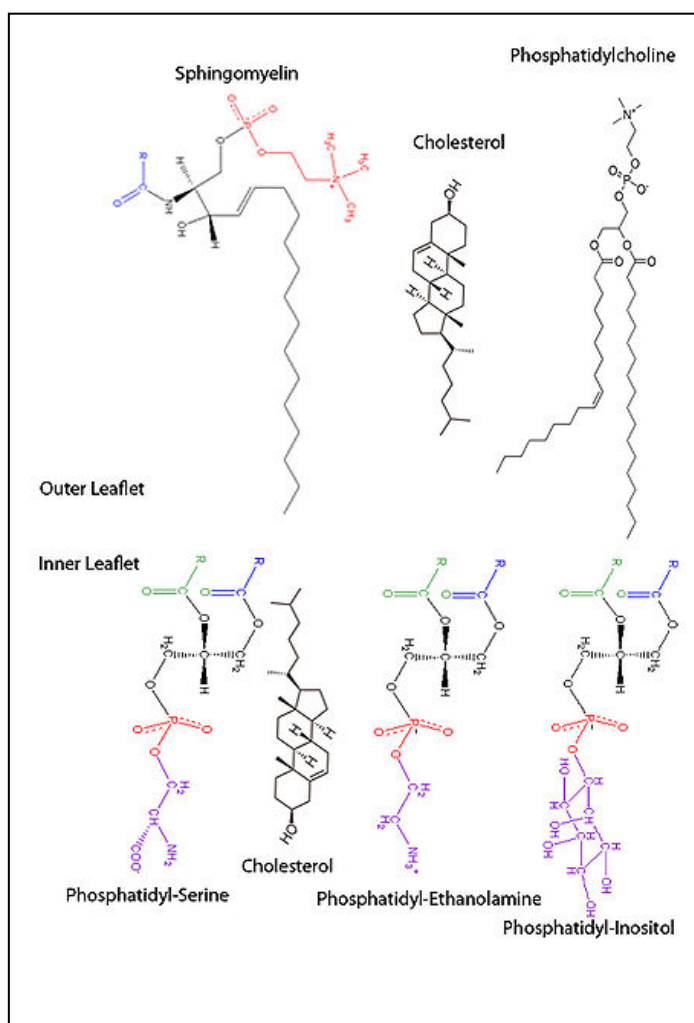
πρωτεϊνών ρυθμίζεται από αλληλεπιδράσεις με τα λιπίδια της μεμβράνης. Εκτός από τη χοληστερόλη που κατανέμεται ομαλά ανάμεσα στο εσωτερικό και εξωτερικό στρώμα, τα πέντε κύρια φωσfolιπίδια διατάσσονται ασύμμετρα ως εξής :

Εξωτερική μονοστοιβάδα

- Φωσφατιδυλοχολίνη (PC)
- Σφιγγομυελίνη (SM)

Εσωτερική μονοστοιβάδα

- Φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη (PE)
- Φωσφατιδυλοσερίνη (PS)
- Φωσφοινοσιτόλη (PI)
(μικρές ποσότητες)



Εικόνα 2.13: Απεικόνιση της διάταξης των πιο κοινών λιπιδίων της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων [102]

Για τη μεταφορά αυτών των φωσfolιπιδίων από την εξωτερική στην εσωτερική στοιβάδα και αντίθετα, υπάρχουν οι λεγόμενες πρωτεΐνες μεταφοράς φλιπάσες και φλοπάσες, οι οποίες επιτελούν τις προηγούμενες διαδικασίες (φλιπ-φλοπ) με τη χρήση ή όχι ενέργειας με τη μορφή ATP [103].

2.5.2 Μεταβολισμός των λιπαρών οξέων στα ερυθρά κύτταρα

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια παράγονται μέσω της διαδικασίας της ερυθροποίησης, κατά την οποία αναπτύσσονται και ωριμάζουν σε 7 μέρες. Η παραγωγή των ερυθρών γίνεται στον ερυθρό μυελό των οστών και η διαδικασία ρυθμίζεται από την ορμόνη ερυθροποιητίνη, που παράγεται από τα νεφρά. Όταν ωριμάσουν, ζουν στην κυκλοφορία για περίπου 100-120 μέρες. Στο τέλος της ζωής τους απομακρύνονται από την κυκλοφορία με τη βοήθεια των μακροφάγων με μια διαδικασία που καλείται προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος των ερυθρών [104].

Τα ώριμα ερυθρά δεν διαθέτουν πυρήνα και μιτοχόνδρια και επομένως νουκλεϊκά οξέα που σημαίνει ότι δεν εμφανίζουν πρωτεϊνوسύνθεση και κύκλο του τρικαρβοξυλικού οξέος [105] [91].

Τα λευκά αιμοσφαίρια έχουν πυρήνα και τα αιμοπετάλια φαίνεται να περιέχουν και μιτοχόνδρια και μικροσωμάτια. Η διαφορετική ικανότητα των κυττάρων του αίματος να συνθέτουν λιπίδια πιστεύεται ότι οφείλεται στις διαφορετικές βιοχημικές τους ιδιότητες. Σε μελέτη των Marks et al σχετικά με τη σύνθεση λιπιδίων στα κύτταρα του αίματος, φάνηκε ότι την ικανότητα αυτή την έχουν κυρίως τα αιμοπετάλια και τα λευκά και σε πολύ μικρή συχνότητα τα μόλις σχηματισμένα νέα ερυθρά. Τα λιπίδια που σχηματίζονται από τα λευκά και τα αιμοπετάλια μεταφέρονται στο πλάσμα [106].

Πιθανή εξήγηση είναι ότι όσο τα ερυθρά γερνάνε, χάνουν την ικανότητα να συνθέτουν λιπίδια, εξαιτίας της απώλειας της ενεργότητας του τρικαρβοξυλικού οξέος (συμμετέχει στον κύκλο του κιτρικού οξέος) και της μειωμένης παραγωγής του νουκλεοτιδίου πυριδίνης. Αναφέρεται ακόμα ότι η λιπιδική σύσταση των ερυθρών μειώνεται όσο μεγαλώνουν και ίσως η μείωση αυτή να υποδηλώνει την ανικανότητα τους για αντικατάσταση των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης [107].

Πιθανό συμπέρασμα που προκύπτει από τα παραπάνω είναι η επιλογή των ερυθρών για την μέτρηση των λιπαρών οξέων της δίαιτας έναντι των λευκών και αιμοπεταλίων, αφού λόγω ανικανότητας σύνθεσης λιπιδίων, δεν εμπλέκονται λιπαρά οξέα στη μεμβράνη τους από ενδογενή σύνθεση παρά μόνο από ανταλλαγές με τα λιπαρά οξέα του πλάσματος που προέρχονται από τη διατροφή.

Από μελέτες παρέμβασης [108], στις οποίες χορηγούσαν συμπληρώματα λιπαρών οξέων ή δίαιτες με διαφορετική αναλογία σε λιπαρά οξέα προκειμένου να διαπιστώσουν το βαθμό ενσωμάτωσής τους στα ερυθρά, συμπέραναν ότι η ισορροπία ανάμεσα στα λιπαρά οξέα της δίαιτας και των λιπαρών οξέων και αλδευδών στα ερυθρά επέρχεται μέσα σε 4- 6 εβδομάδες. Αυτό υποδηλώνει ότι οι ανταλλαγές λιπαρών οξέων εκδηλώνονται μεταξύ ώριμων ερυθροκυττάρων και πρόδρομων δεξαμενών λιπαρών οξέων, που πιθανολογείται ότι είναι το πλάσμα.

Ακόμα διαπιστώθηκε ότι και οι τέσσερις τύποι φωσφολιπιδίων συμμετέχουν σε ίση αναλογία στις αλλαγές που υφίστανται τα συνολικά φωσφολιποειδή των ερυθρών. Ο ρυθμός ανανέωσης των λιπαρών οξέων στα ερυθρά είναι πιο αργός σε σχέση με αυτόν του πλάσματος και πιο γρήγορος σε σχέση με αυτόν του λιπώδους ιστού. Γι' αυτό το λόγο η επιλογή του δείγματος και η επεξεργασία του για αποφυγή αυτοξείδωσης των λιπαρών οξέων και σχηματισμό παραπροϊόντων είναι πολύ σημαντική [101].

Συμπερασματικά, τα ερυθροκύτταρα δεν μπορούν να συνθέσουν *de novo* φωσφολιπίδια καθώς και να προκαλέσουν επιμήκυνση ή αποκορεσμό των λιπαρών οξέων. Γι αυτό το λόγο βασικοί οδοί μεταφοράς φωσφολιπιδίων στα ερυθροκύτταρα αποτελούν η απευθείας ανταλλαγή της φωσφατιδυλοχολίνης (PC) από τις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος στη μεμβράνη των ερυθρών καθώς και η ακυλίωση των λυσοφωσφολιπιδίων, τα οποία βρίσκονται στη μεμβράνη ή προέρχονται από το πλάσμα [91].

2.6 Μέτρηση λιπαρών οξέων σε βιολογικά δείγματα

2.6.1 Δείκτες διαιτητικής πρόσληψης

Το ποσοστό και το είδος του λίπους της διατροφής, σε σχέση με άλλα μακροθρεπτικά συστατικά όπως οι πρωτεΐνες, έχει αλλάξει σημαντικά με την πάροδο των χρόνων και την υιοθέτηση της δυτικής δίαιτας. Μελέτες για την επίδραση του λίπους, της προέλευσής του και των αλλαγών στην πρόσληψή του στην εκδήλωση νοσημάτων είναι ιδιαίτερα δύσκολες στο σχεδιασμό τους με τη χρήση των παραδοσιακών μεθόδων διαιτητικής προσέγγισης π.χ. τα ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, το διατροφικό ιστορικό και η καταγραφή των γευμάτων. Από τις παραπάνω μεθόδους, τα ερωτηματολόγια συχνότητας δείχνουν να αποτελούν αρκετά έγκυρες μεθόδους για την εκτίμηση της πρόσληψης των λιπαρών οξέων[109]. Για τα περισσότερα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (ω -3, EPA, DHA, AA) τα ερωτηματολόγια συχνότητας αποτελούν έναν αξιόπιστο τρόπο καταγραφής της πρόσληψης των λιπαρών οξέων, όμως δεν θεωρείται κατάλληλη για την εκτίμηση των *trans* λιπαρών οξέων από τη διατροφή [110].

Ωστόσο, η προσπάθεια ακριβούς μέτρησης του λίπους της δίαιτας, προκειμένου να εξετάσουμε τη σχέση της δίαιτας με την πιθανότητα εμφάνισης διαφόρων νόσων θεωρείται απαραίτητη και έχει προκαλέσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον [90].

2.6.2 Περιοριστικοί παράγοντες- μέθοδοι διαιτητικής πρόσληψης και μέτρηση λιπαρών οξέων

Γίνεται κατανοητό ότι η επιλογή του κατάλληλου βιολογικού δείγματος για την μέτρηση και συσχέτιση των λιπαρών οξέων με βιοχημικούς και διατροφικούς δείκτες είναι μία διαδικασία που

ενέχει αρκετές επιφυλάξεις. Γι' αυτό οφείλουμε να συμπεριλάβουμε όλους τους περιοριστικούς παράγοντες που επηρεάζουν την σύσταση των λιπαρών οξέων στα διάφορα βιολογικά διαμερίσματα καθώς και τα σφάλματα των παραδοσιακών μεθόδων διατροφικής πρόσληψης αλλά και του εργαστηρίου.

Εκτός από τους περιοριστικούς παράγοντες που σχετίζονται με τις ιδιότητες του κάθε δείγματος και αναφέρθηκαν παραπάνω, στις μεθόδους διαιτητικής πρόσληψης ανήκουν τα ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, το διατροφικό ιστορικό και η καταγραφή των γευμάτων είτε με ζύγισμα, είτε κατ' εκτίμηση [111].

Είναι γενικά παραδεκτό ότι δεν υπάρχει μέθοδος που να μπορεί να εκτιμά τη διατροφική πρόσληψη χωρίς σφάλμα. Με αυτό εννοούμε την υποκαταγραφή που γίνεται συνήθως από τα άτομα με υψηλό BMI, την ψευδή καταγραφή τροφίμων περισσότερο αποδεκτών όπως φρούτα και λαχανικά, την δυσκολία ενθύμησης, όπως επίσης και των αλλαγών στο καθημερινό διαιτολόγιο κατά την περίοδο της διατροφικής προσέγγισης. Ιδιαίτερα δύσκολη είναι η απόκτηση πληροφοριών σχετικά με το είδος και την ποσότητα του λίπους που χρησιμοποιείται σε τρόφιμα που παρασκευάζονται από άλλους, όπως π.χ. του φαγητού σε ένα εστιατόριο καθώς και η μη σταθερή περιεκτικότητα των τροφίμων σε λιπαρά οξέα λόγω εποχικών αλλαγών, π.χ. η σύσταση του λινελαϊκού στο γάλα. Επιπλέον, προκειμένου να υπολογίσουμε τα λιπαρά οξέα διαφόρων σκευασμάτων είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε στοιχεία των συστατικών που περιέχονται στα τρόφιμα και τα οποία με ακρίβεια τα γνωρίζει μόνο η κατασκευάστρια εταιρεία [111].

Για την ανάλυση του κάθε λιπαρού οξέος που περιέχεται στα τρόφιμα, χρειάζονται πρότυπα λιπαρά οξέα για την ταυτοποίησή τους στο GC. Τα πρότυπα αυτά είναι διαθέσιμα για τα περισσότερα SFA, MUFA, PUFA, αλλά όχι για τα *trans* ακόρεστα υδρογονωμένα φυτικά λίπη και ιχθυέλαια που παράγουν οι βιομηχανίες και τα οποία αποτελούν αναρίθμητα ισομερή. Συνοψίζοντας, ο υπολογισμός διαιτητικής πρόσληψης κάθε λιπαρού οξέος αποτελεί μία πολύ δύσκολη και λεπτομερή διαδικασία που απαιτεί πολλές και όχι ιδιαίτερα προσβάσιμες πληροφορίες [111].

Ακόμα, η επιλογή της τεχνικής για απομόνωση, διαχωρισμό και ανάλυση των λιπαρών οξέων με τις διάφορες μεθόδους της αέριας, υγρής και υψηλής ανάλυσης χρωματογραφίας απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή εξαιτίας των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων που παρουσιάζουν καθώς επίσης και από την ανάγκη για ακριβείς ποσοτικές αναλύσεις μικρών ποσοστών λιπαρών οξέων στο συνολικό λίπος, την σταθερότητα των λιπαρών οξέων και φυσικά το κόστος της μεθόδου [90].

Εκτός από την επιλογή της τεχνικής, ο χειρισμός και η αποθήκευση του βιολογικού δείγματος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Ακατάλληλη επεξεργασία μπορεί να οδηγήσει σε οξείδωση των πολυακόρεστων είτε μέσω του οξυγόνου της ατμόσφαιρας,

είτα μέσω του σιδήρου από τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Προσεκτική αποθήκευση σε αέριο άζωτο και στους -80°C περιορίζει τυχόν αλλοιώσεις. Από το δείγμα του ιστού πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι διαφορές στη σύσταση που παρουσιάζουν τα λιπαρά οξέα όπως π.χ στο σπλαχνικό λίπος υπερέχουν τα κορεσμένα ενώ στο λίπος των γλουτών τα μονοακόρεστα

Επιπλέον στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων θα πρέπει να υπολογίζεται το ποσοστό του κάθε λιπαρού οξέος στο σύνολο και όχι οι απόλυτες τιμές των λιπαρών οξέων [112].

2.6.3 Λιπαρά οξέα ως βιοχημικοί δείκτες (BIOMARKERS)

Γι' αυτό το λόγο, οι επιστήμονες κατέφυγαν στην επινόηση ενός κλινικού δείκτη για την προσέγγιση της δίαιτας. Ο κύριος σκοπός της χρήσης του είναι η μέτρηση της «πραγματικής πρόσληψης» με σκοπό είτε να εκτιμήσουμε το διαιτητικό λίπος σε σχέση με τα επίπεδα των λιπαρών οξέων στα βιολογικά δείγματα, είτε να εκτιμήσουμε με ακρίβεια την έκθεση στους διάφορους νοσηρούς παράγοντες [113].

Το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου καθορίζει τον κλινικό δείκτη ως το βιολογικό δείκτη που μπορεί να αποτελεί δείκτη της έκθεσης σε μια ουσία, του μεταβολισμού της ουσίας, ή της αλληλεπίδρασης μεταξύ τους με γνωστό τον κίνδυνο παθογένειας. Οι διατροφικοί δείκτες εξυπηρετούν όχι μόνο στην εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης αλλά και του διατροφικού μεταβολισμού [114].

Μερικοί παράγοντες ακόμα που επηρεάζουν την σύσταση των λιπαρών οξέων εξαιρώντας τα βιοχημικά, ενδογενή μονοπάτια είναι:

- **Η ηλικία:** Οι διαφορές που παρουσιάζονται στη σύσταση των λιπαρών οξέων στα διάφορα βιολογικά δείγματα (λιπώδης ιστός, πλάσμα, ερυθρά, κ.λπ.) με την πάροδο των χρόνων αποδίδεται κυρίως στην αλλαγή της διατροφικής πρόσληψης παρά σε αλλαγές του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων λόγω ηλικίας.
- **Το φύλο:** Διαφορές στη σύσταση των λιπαρών οξέων στο λιπώδη ιστό και στα φωσφολιπίδια του πλάσματος κυρίως των ω -3 παρατηρούνται μεταξύ ανδρών και γυναικών. Μελέτες αναφέρουν ότι οι γυναίκες υπόκεινται πιο εύκολα σε διατροφικές αλλαγές, εξαιτίας ορμονικών παραγόντων και επιπλέον στις ορμόνες του φύλου, κυρίως των οιστρογόνων, και σε αυτές οφείλεται η ικανότητα **μετατροπής** του $18:3n-3$ σε $22:6n-3$ περισσότερο από τους άνδρες.
- **Το κάπνισμα:** Αν και τα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία για την επίδραση του καπνίσματος στην σύσταση των λιπαρών οξέων είναι αμφιλεγόμενα, ωστόσο επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι το κάπνισμα επηρεάζει το μονοπάτι της βιοσύνθεσης των ω -3 πολυακόρεστων

και επομένως τα επίπεδα των πολυακόρεστων στο πλάσμα, εμφανίζοντας χαμηλά επίπεδα ΑΑ και DHA.

- **Το γενετικό υπόβαθρο:** Η γονιδιακή επίδραση στην κατανομή του λίπους και επομένως των λιπαρών οξέων σε μελέτες μεταξύ λαών, μονοζυγωτικών και διζυγωτικών διδύμων αποτελεί μια πιθανή εξήγηση για τη διαφορετική σύσταση των λιπαρών οξέων στα βιολογικά δείγματα, όπως επίσης και οι διαφορές που εμφανίζουν στις διατροφικές συνήθειες οι άνθρωποι μεταξύ των χωρών.
- **Η άσκηση :** Η διάρκεια και η ένταση της άσκησης φαίνεται να επηρεάζουν τη σύσταση των μυϊκών φωσφολιπιδίων, πιθανώς εξαιτίας της αύξησης που προκαλεί στο μέγεθος ή τον αριθμό των μιτοχονδρίων [91].

2.6.4 Αξιόπιστοι βιοχημικοί δείκτες

Έχουν περιγραφεί διάφορα χαρακτηριστικά για την κατάλληλη επιλογή τους. Αποδεκτοί βιοχημικοί δείκτες των λιπαρών οξέων θεωρούνται αυτοί για τους οποίους:

- 1) Η μέθοδος για τη μέτρησή τους είναι συγκεκριμένη και ειδική.
- 2) Το βιολογικό δείγμα για τον υπολογισμό του δείκτη να μπορούμε να το αποκτήσουμε εύκολα.
- 3) Να υπάρχει θεμελιωμένη συσχέτιση μεταξύ του διατροφικού δείκτη και της πρόσληψης του θρεπτικού συστατικού.
- 4) Η σχέση αυτή να είναι ειδική και συγκεκριμένη.
- 5) Τα αποτελέσματα της μέτρησης του βιοχημικού δείκτη να συνδέονται με κλινικές καταστάσεις [115].

Επιπλέον, η επιλογή του κατάλληλου βιολογικού δείγματος ως καλύτερου δείκτη διαιτητικής πρόσληψης λίπους αποτελεί ένα θέμα που χρήζει ιδιαίτερης προσοχής εξαιτίας πολλών περιοριστικών παραγόντων [90].

Για τον διαχωρισμό και την ταυτοποίηση των κορυφών των λιπαρών οξέων χρησιμοποιείται αέρια χρωματογραφία (GC) ή υψηλής ανάλυσης υγρή χρωματογραφία (HPLC) ή αέρια χρωματογραφία-φασματοσκοπία μάζας (GC-MS), στην οποία τα λιπαρά είναι συνήθως με τη μορφή μεθυλεστέρων.

2.6.5 Βιολογικά δείγματα

Τα λιπαρά οξέα, όπως αναφέρθηκε, βρίσκονται στα τριγλυκερίδια, στα φωσφολιπίδια και στους εστέρες χοληστερόλης και επομένως η μέτρησή τους μπορεί να γίνει στο πλάσμα, στα τριγλυκερίδια, στα ερυθρά, στα αιμοπετάλια, στις λιποπρωτεΐνες, στο λιπώδη και άλλους ιστούς.

Με βάση τα παραπάνω, γίνεται κατανοητό ότι η μέτρηση των λιπαρών οξέων γίνεται στα εξής βιολογικά δείγματα: στο πλάσμα, στις μεμβράνες ερυθροκυττάρων και στα λιποκύτταρα [90]. Εξαιτίας της λιπιδικής τους φύσης, τα λιπαρά οξέα έχουν το ισχυρό πλεονέκτημα να βρίσκονται για μεγάλο χρονικό διάστημα (1.5-2 χρόνια) στο λιπώδη ιστό, για αρκετό χρονικό διάστημα (μήνες) στα ερυθρά και για μικρό διάστημα (μέρες) στο πλάσμα. Οι διαφορές αυτές προκύπτουν από τον διαφορετικό ρυθμό ανανέωσης του κάθε ιστού [116] [117]. Η κατάλληλη επιλογή του βιοχημικού δείκτη θα μπορούσε επομένως να γίνει με βάση τη διάρκεια της μελέτης και το χρονικό διάστημα για το οποίο έχουμε συλλέξει τα δεδομένα με τη βοήθεια των μεθόδων διαιτητικής προσέγγισης.

2.6.5 A) Λιπαρά οξέα στο πλάσμα

Το λίπος που μεταφέρουν τα χυλομικρά με την κυκλοφορία του αίματος αντανakλά την κατανάλωσή του στο προηγούμενο γεύμα, ενώ τα τριγλυκερίδια του πλάσματος την κατανάλωσή των τελευταίων ωρών ή ημερών. Τα λιπαρά οξέα που βρίσκονται στα φωσφολιπίδια και στους εστέρες χοληστερόλης του πλάσματος φαίνεται να αντιπροσωπεύουν την κατανάλωση των προηγούμενων ημερών [118]. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα είναι συνδεδεμένα με την αλβουμίνη και απελευθερώνονται από το λιπώδη ιστό όταν τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης είναι χαμηλά. Τα μη εστεροποιημένα λιπαρά (NEFA) οξέα του πλάσματος καθορίζονται από το ρυθμό απελευθέρωσής τους από το λιπώδη ιστό. Τα τριγλυκερίδια του πλάσματος είναι συνδεδεμένα με τις απολιποπρωτεΐνες και ο ρυθμός έκκρισης των VLDL από το ήπαρ επηρεάζει τα επίπεδα των NEFA. Μεταγευματικά, αυτά τα λιπαρά οξέα απομακρύνονται από το λιπώδη ιστό με τη βοήθεια της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Η μέτρηση των λιπαρών οξέων στο πλάσμα αποτελεί το πιο άμεσο βιολογικό δείγμα [119].

2.6.5 B) Λιπαρά οξέα στο λιπώδη ιστό

Ο κύριος χώρος αποθήκευσης των λιπαρών οξέων στον οργανισμό είναι ο λιπώδης ιστός. Σε μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες, ο λιπώδης ιστός φαίνεται να αποτελεί τον καλύτερο βιοχημικό δείκτη της πρόσληψης των λιπαρών οξέων. Σε αυτό συντελεί ο αργός ρυθμός αναγέννησής του που υπολογίζεται ότι, σε κατάσταση θερμιδικής ισορροπίας, είναι κατά μέσο όρο 600 μέρες και γι' αυτό το λόγο η σύστασή του αντανakλά την πρόσληψη λιπαρών οξέων του προηγούμενου περίπου 1.5 έτους [120] [121]. Τα συνήθη μέρη από τα οποία λαμβάνεται υποδόριος λιπώδης ιστός για τη μέτρηση της σύστασης του σε λίπος είναι η κοιλιακή χώρα, ο γλουτός και το άνω μέρος του χεριού. Τα τριγλυκερίδια του λιπώδους ιστού περιέχουν κυρίως 18:1ω-9 (ελαϊκό)

οξύ, 16:0 (παλμιτικό) οξύ, 18:2ω-6(λινολεϊκό) οξύ και σε μικρά αλλά υπολογίσιμα ποσοστά πολυακόρεστα λιπαρά οξέα [91]. Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχει ικανοποιητικός δείκτης της συνολικής πρόσληψης λίπους, οι συγκεντρώσεις των λιπαρών οξέων του λιπώδους ιστού αποκαλύπτουν το είδος του λίπους της διαίτας τόσο σε επίπεδο σύγκρισης πληθυσμών, όσο και σε ατομικό επίπεδο [122].

2.6.5 Γ) Λιπαρά οξέα στα ερυθρά αιμοσφαίρια

Τα ερυθρά έχουν χρόνο ζωής 100-120 μέρες και γι' αυτό το λόγο θεωρούνται αξιόλογοι βιοχημικοί δείκτες της πρόσληψης λιπαρών οξέων των τελευταίων 3- 4 μηνών. Ο εύκολος τρόπος λήψης του βιολογικού δείγματος με απλή αιμοληψία και ο σχετικά μικρός χρόνος συλλογής διατροφικών πληροφοριών για την κατανάλωση λίπους, κατατάσσει τα ερυθρά σχετικά πρώτα στην επιλογή ως βιοχημικό δείκτη των λιπαρών οξέων. Στα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα λιπαρά οξέα που βρίσκονται σε αφθονία στα φωσφολιπίδια είναι το 16:0, το 18:0, το 18:1ω-9, το 20:4ω-6, το 18:2ω-6 καθώς και τα μακράς αλύσου πολυακόρεστα λιπαρά οξέα [91]. Η μέθοδος απαιτεί λύση των ερυθροκυττάρων (lysis), προστασία από την οξειδωση και φυγοκέντρηση πριν την αποθήκευση και μέχρι τις χρωματογραφικές αναλύσεις.

Όταν χρησιμοποιείται αυτό το δείγμα, το αίμα συλλέγεται, μεταφέρεται σε διάλυμα φωσφορικού και φυγοκεντρείται. Μετά από απομάκρυνση του πλάσματος και του διαλύτη, τα ερυθρά ξαναμεταφέρονται στο διαλύτη και μετράται ο αιματοκρίτης. Τα ερυθρά μπορούν σε αυτή τη φάση να αποθηκευτούν στους -80 °C και να παραμείνουν μέχρι 5 χρόνια. Ο άμεσος και κατάλληλος χειρισμός που πρέπει να γίνει στο δείγμα (λύση της μεμβράνης και απομόνωση) μετά την αιμοληψία αποτελεί το σημαντικότερο μειονέκτημα της μεθόδου [123].

Καλύτερα βιολογικά δείγματα είναι αυτά που μπορούν εύκολα να απομονωθούν, είναι ευαίσθητα και μπορούν να αποτυπώσουν ακόμα και μικρές αλλαγές στην διαιτητική πρόσληψη και επιπλέον είναι πολύ σημαντικό να συμπίπτουν χρονικά με την περίοδο μελέτης και το διάστημα προσέγγισης της διαιτητικής πρόσληψης, είτε πρόκειται για μικρό ή μεγάλο χρονικό διάστημα (long-short term).

Τα λιπαρά οξέα, που χρησιμοποιούνται ως βιοδείκτες, περιλαμβάνουν αυτά που δεν συντίθενται ενδογενώς από υδατάνθρακες, όπως τα πολυακόρεστα ω-3 και ω-6, τα *trans* και τα κορεσμένα λιπαρά οξέα με περιττό αριθμό (15:0, 17:0) ατόμων άνθρακα. Τα υπόλοιπα κορεσμένα και μονοακόρεστα λιπαρά οξέα δεν θεωρούνται καλοί δείκτες, γιατί δεν αποτυπώνουν την διαιτητική πρόσληψη λόγω του ότι μπορούν να συντεθούν και ενδογενώς. Γι αυτό το λόγο και επειδή η παρουσία τους σε μια συνήθη δίαιτα θεωρείται μικρή και διαφέρει σημαντικά από μέρα σε μέρα,

αποφεύγονται από τις περισσότερες μελέτες παρατήρησης [113]. Ωστόσο, για πολλούς μελετητές, αυτό δεν αποτελεί σοβαρό περιοριστικό παράγοντα δεδομένου του σύγχρονου τρόπου ζωής και της Δυτικής διαίτας. Έτσι, παρά την ενδογενή σύνθεση των κορεσμένων λιπαρών οξέων, αυτή σπάνια παρατηρείται σε άτομα που καταναλώνουν επαρκή ενέργεια (πάνω από το 25% της συνολικής σε λίπος). Επομένως, στις μοντέρνες κοινωνίες της υπερβολής, τα κορεσμένα λιπαρά οξέα θα μπορούσαν να θεωρηθούν ότι προέρχονται αποκλειστικά από τη διαίτα και η μέτρησή τους στο λιπώδη ιστό ότι αποτυπώνει την μακροχρόνια κατανάλωση λίπους. Όμως και σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να ληφθεί υπόψη αν το άτομο βρίσκεται σε κατάσταση νηστείας καθώς και αν αυξομειώνει συχνά το βάρος του, γεγονότα που αλλάζουν τη σύστασή του [116].

2.6.6 Συσχέτιση λιπαρών οξέων που βρίσκονται στο αίμα

Παρά τις διαφορές που υπάρχουν στα ποσοστά των λιπαρών οξέων στα βιολογικά δείγματα, αρκετοί μελετητές έχουν προσπαθήσει να προσεγγίσουν το βαθμό στον οποίο τα λιπαρά οξέα των αιμοπεταλίων, των ερυθρών και του πλάσματος αλληλεπιδρούν. Ισχυρή συσχέτιση παρατηρείται στη σύσταση του 18:2ω-6 και του 22:6ω-3 στα φωσφολιπίδια του πλάσματος, στα αιμοπετάλια και στα ερυθρά παρά το γεγονός ότι η % σύσταση και στα τρία διαφέρει. Η επικρατέστερη εξήγηση που δίνεται είναι ότι εξαιτίας κοινών μεταβολικών πορειών τα λιπαρά οξέα των εστέρων χοληστερόλης και φωσφολιπιδίων του πλάσματος επηρεάζουν τη σύσταση των λιπαρών οξέων στα αιμοπετάλια και στα ερυθρά [124][125].

Σε σύγκριση με το πλάσμα και με άλλους ιστούς, η συγκέντρωση των ω-3 στα ερυθροκύτταρα σχετίζεται περισσότερο με αυτήν στα καρδιακά [126] και γι' αυτό το λόγο θεωρούνται καλύτεροι προγνωστικοί δείκτες για καρδιαγγειακά νοσήματα.

Σε μελέτη των Tokuhira et al φάνηκε ότι την υψηλότερη συγκέντρωση λιπαρών οξέων στα φωσφολιπίδια του πλάσματος και των ερυθρών κατέχουν τα κορεσμένα με ποσοστό 47% και 45% αντίστοιχα, και ακολουθούν τα πολυακόρεστα με 38% και 34% αντίστοιχα. Στις TG του λιπώδους ιστού κυριαρχούσαν τα μονοακόρεστα με 53% και ακολουθούσαν τα κορεσμένα με 30% και τα πολυακόρεστα με 17%. Το παλμιτικό οξύ (16:0) κατείχε τα υψηλότερα επίπεδα στα πλάσμα και στα ερυθρά, ενώ το ελαϊκό οξύ (18:1ω-9) τα υψηλότερα στις TG του λιπώδους ιστού. Σχετικά με τα PUFA, το LA είχε τα μεγαλύτερα ποσοστά στα φωσφολιπίδια του πλάσματος και στις TG του λιπώδους ιστού με 16% και 14% αντίστοιχα, ενώ το AA με ποσοστό 10% ήταν το υψηλότερο στα ερυθρά. Τα συνολικά ω-6 και ο λόγος ω-6/ω-3 ήταν αυξημένα στα PL του πλάσματος σε σχέση με τα ερυθρά και το λιπώδη ιστό και τα συνολικά ω-3 περισσότερα στα ερυθρά απ' ότι στα άλλα δύο βιολογικά δείγματα [127]. Μεταξύ πλάσματος και ερυθρών παρατηρήθηκαν θετικές συσχετίσεις για

όλα τα PUFA και τα κορεσμένα, ενώ μεταξύ λιπώδους ιστού και ερυθρών παρατηρήθηκαν ασθενείς συσχετίσεις για EPA, AA, DHA και κορεσμένα λιπαρά οξέα.

Σύμφωνα με έρευνα των Hodson et al [91], τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης για τη σύσταση του λιπώδους ιστού συμφωνούν με τις μέσες τιμές των λιπαρών οξέων στο λιπώδη ιστό άλλων 19 μελετών. Τα ω-3 λιπαρά οξέα δεν φαίνεται να συμμετέχουν ιδιαίτερα στη σύσταση του λιπώδους ιστού, πιθανώς εξαιτίας της “ρευστότητας” που προσδίδουν στις μεμβράνες και επομένως δεν βοηθούν στην σταθερότητα της δομής του λιπώδους ιστού.

2.7 Επίδραση διατροφής στα λιπαρά οξέα του οργανισμού

2.7.1 Μελέτες παρατήρησης

A) Λιπώδης ιστός

Ισχυρά θετικές συσχετίσεις ανάμεσα στην πρόσληψη των PUFA και τη σύστασή τους στο λιπώδη ιστό παρατηρούνται σε διάφορες μελέτες τόσο των ω-6, των ω-3 και των συνολικών PUFA. Όπως τα PUFA, έτσι και τα *trans* λιπαρά οξέα στο λιπώδη ιστό έχει φανεί να συσχετίζονται θετικά με τη διατροφική πρόσληψη, αν και η διαιτητική προσέγγισή τους παρουσιάζει κάποιες μεθοδολογικές δυσκολίες [128][129].

Σε μελέτη των London et al, σε 115 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες στην Αμερική μετρήθηκε με ημι-ποσοτικό ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων η διαιτητική πρόσληψη και στη συνέχεια η σύσταση του λιπώδους ιστού. Τα ποσοστά των λιπαρών οξέων στο λιπώδη ιστό σχετίστηκαν σημαντικά με αυτά των πολυακόρεστων, ω-3 από τα θαλασσινά και των *trans* αλλά καθόλου με τα κορεσμένα και τα μονοακόρεστα από τη διατροφή [130].

Οι Marckmann et al, μελέτησαν τη σχέση κατανάλωσης ψαριού και ω-3 και τη σύστασή τους στο λιπώδη ιστό. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για την διαιτητική προσέγγιση έγινε με ζύγιση της τροφής και με λήψη τμήματος από το γλουτό με βιοψία. Θετικές συσχετίσεις φάνηκαν μεταξύ πρόσληψης ψαριού και ω-3 και DHA στο λιπώδη ιστό αλλά καμία με τα επίπεδα του EPA. Πιθανώς, η χρονική διάρκεια της μελέτης να μην ήταν επαρκής για την μέτρηση της συγκέντρωσης EPA στο λιπώδη ιστό [131]. Οι Dayton et al, ανέφεραν ότι μια μόνιμη αλλαγή στο διαιτητικό λίπος (πχ αύξηση λινελαϊκού οξέος) αντικατοπτρίζεται στα λιπαρά οξέα του λιπώδους ιστού μετά από τουλάχιστον 3 χρόνια [132].

Σε έρευνα των Katan et al, κατά την οποία για 2,5 χρόνια παρακολουθούσαν την διαιτητική πρόσληψη 59 γυναικών με διαιτητικές ανακλήσεις 24ώρου, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ LA από τη διατροφή και της σύστασής του στο λιπώδη ιστό [133].

Η πρόσληψη κορεσμένων και μονοακόρεστων από τη δίαιτα και λιπαρών οξέων του λιπώδους ιστού παρουσιάζουν χαμηλές συσχετίσεις και το γεγονός αυτό αποδίδεται στο ότι αυτά τα λιπαρά οξέα δεν προέρχονται μόνο από τη δίαιτα, αλλά και από ενδογενή σύνθεση από υδατάνθρακες, κατά την ενεργειακή κατανάλωση και μετατροπή των SFA σε MUFA. Το αποτέλεσμα των παραπάνω διεργασιών μετράται στο λιπώδη ιστό [122]. Η συσχέτιση με την κατανάλωση *trans* και την παρουσία τους στο λιπώδη ιστό παραμένει αντιφατική εξαιτίας των προβλημάτων που παρουσιάζονται τόσο κατά την διατροφική προσέγγιση όσο και στη ανίχνευση τους με την GC αφού δεν υπάρχουν πρότυπα για όλα τα *trans* λιπαρά οξέα. Έτσι, στη βιβλιογραφία εμφανίζονται έρευνες με αντικρουόμενα αποτελέσματα.

B) Στο πλάσμα και στα ερυθρά

Θετικές συσχετίσεις παρουσιάζονται γενικά μεταξύ των πολυακόρεστων από τη δίαιτα και των PUFA στα λιπίδια του αίματος όπως φαίνεται και στον πίνακα.

Πίνακας 2.3: Μελέτες που συσχετίζουν την πρόσληψη των λιπαρών οξέων με τα λιπαρά οξέα που υπάρχουν στα λιπίδια του αίματος.

Author	Subjects	Blood fraction	Dietary assessment	Fatty acid				
				SFA	MUFA	n-6 PUFA	n-3 PUFA	PUFA
Baylin et al. [23]	196 M and F	wb Total	FFQ ^d	0.14 ^a	0.12	0.40	0.23	
Sun et al. [284]	306 F	rbc Total	FFQ ^d	0.12^a	0.05	0.19	0.41	0.13
Andersen et al. [149]	125 M	p Total	FFQ ^d	0.23^a	0.08			0.20
Kuriki et al. [139]	79 F	p Total	7 DDR ^d	0.13 ^b	0.31	0.17	0.47	
Sun et al. [284]	306 F	p Total	FFQ ^d	0.16^a	0.04	0.21	0.30	0.23
Baylin et al. [23]	196 M and F	p Total	FFQ ^d	0.11 ^a	0.14	0.38	0.23	
Lopes et al. [69]	6 M	p TAG	FFQ ^d	0.72^a				
Asciutti-Moura et al. [67]	53 M and F	p TAG	7 DDR ^d	0.03 ^a				
Ma et al. [277]	3570 M and F	p CE	FFQ ^d	0.23^a	-0.09			0.31
Lopes et al. [69]	6 M	p CE	FFQ ^d		0.67^a			
Asciutti-Moura et al. [67]	53 M and F	p CE	7 DDR ^d	0.19 ^a				
Lopes et al. [69]	6 M	p PL	FFQ ^d					0.71
Asciutti-Moura et al. [67]	53 M and F	p PL	7 DDR ^d	0.17 ^a				
Hodge et al. [285]	4439 M and F	p PL	FFQ ^d	0.16 ^{ac}	0.46 ^c	0.38 ^c	0.57 ^c	0.39
Asciutti-Moura et al. [67]	53 M and F	p NEFA	7 DDR ^d	0.11 ^a				

Όταν τα λιπαρά βρίσκονται στο λίπος των γαλακτοκομικών, η σύσταση των λιπαρών στα λιπίδια του αίματος είναι πιο ισχυρή, ενώ για άλλα κορεσμένα και ακόρεστα οι συσχετίσεις γίνονται ασθενέστερες [91].

Από τη μελέτη Nurses' Health Study επιλέχθηκαν 306 άτομα χωρίς προβλήματα υγείας, τα οποία συμμετείχαν σε μια μελέτη με σκοπό την μέτρηση των λιπαρών οξέων στα ερυθρά και στο πλάσμα και τη σύγκριση μεταξύ τους για τον καλύτερο δείκτη διαιτητικής πρόσληψης. Η προσέγγιση των λιπαρών οξέων έγινε με ημιποσοτικά ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και η

μέτρηση τους σε δείγμα αίματος. Θετικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν μεταξύ των ω-3 από τα θαλασσινά και των *trans* λιπαρών οξέων στα ερυθρά και στο πλάσμα με τις αντίστοιχες προσλήψεις όπως καταγράφηκαν στα ερωτηματολόγια. Τα SFA και MUFA στο πλάσμα και στα ερυθρά δεν συσχετίστηκαν με την πρόσληψή τους, γεγονός που εξηγείται λόγω της ενδογενούς παραγωγής τους. Όμως, ισχυρότερες θετικές συσχετίσεις παρουσίασαν τα λιπαρά οξέα στα ερυθρά και κυρίως το DHA ακόμα και το EPA καθώς και τα *trans* από τη δίαιτα σε σχέση με το πλάσμα. Σημαντικό ρόλο πιστεύεται ότι έπαιξε η χρήση FFQ που αφορούσε μεγάλο χρονικό διάστημα (10 χρόνια) [134].

Σε μία άλλη μελέτη, σε πληθυσμό της Νορβηγίας που η πρόσληψη ω-3 από τα θαλασσινά είναι πολύ υψηλή, παρατηρήθηκε ότι τα συνολικά λιπαρά οξέα στο πλάσμα συσχετίστηκαν με την διαιτητική πρόσληψη για μεγάλο χρονικό διάστημα όπως συμβαίνει με το λιπώδη ιστό, [135] ενώ σε μία άλλη τα ω-3 στα ερυθρά συσχετίστηκαν καλύτερα με την πρόσληψη σε σχέση με τα αντίστοιχα στο λιπώδη ιστό[136]. Η μικρή συγκέντρωση των ω-3 πιθανών να οφείλεται σε εσφαλμένη μέτρηση.

Οι Dougherty et al, σε πιλοτική μελέτη όπου συμμετείχαν άνδρες ηλικίας 40- 45 ετών οι οποίοι ζούσαν στις αγροτικές περιοχές της Ιταλίας, της Φινλανδίας και της Αμερικής αξιολόγησαν την επίδραση του διατροφικού λίπους και τη συσχέτισή του με τα επίπεδα των λιπιδίων του πλάσματος και των ερυθρών. Η διαιτητική προσέγγιση έγινε με ημερήσια καταγραφή και επεξεργασία της προσλαμβανόμενης τροφής με τη βοήθεια της δημιουργίας δύο πανομοιότυπων μερίδων. Η πρόσληψη κορεσμένου λίπους ήταν υψηλότερη στους Φινλανδούς, μέτρια στους Αμερικανούς και λιγότερη στους Ιταλούς. Οι τελευταίοι κατανάλωναν την μικρότερη ποσότητα κορεσμένου λίπους και LA και την περισσότερη σε μονοακόρεστα και κυρίως ελαϊκό, οι Φινλανδοί την υψηλότερη ποσότητα κορεσμένων λιπαρών οξέων και την μικρότερη ελαϊκού οξέος και οι Αμερικανοί την περισσότερη σε LA. Έτσι εξηγούνται και τα αποτελέσματα στα ερυθρά των Φινλανδών που περιέχουν το υψηλότερο ποσοστό κορεσμένων λιπαρών οξέων, των Ιταλών με το υψηλότερο ποσοστό μονοακόρεστων και των Αμερικάνων με το υψηλότερο ποσοστό πολυακόρεστων, αφού το 22% των λιπαρών οξέων της δίαιτας είναι πολυακόρεστα. Τα αποτελέσματα αυτά στα ερυθρά συμβαδίζουν με τα αντίστοιχα αποτελέσματα στο πλάσμα και των τριών περιοχών [137].

2.7.2 Μελέτες παρέμβασης

Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών μας δίνουν στοιχεία που καθορίζουν την χρησιμότητα των λιπαρών οξέων ως βιοδείκτες διαιτητικών αλλαγών. Στην περίπτωση της ελεγχόμενης δίαιτας, η αποτελεσματικότητά της είναι καλύτερη όταν όλα τα τρόφιμα προσφέρονται με μία προγραμματισμένη διαδικασία. Οι μελέτες με συμπληρώματα επιτυγχάνουν καλύτερο βαθμό συμμόρφωσης των ατόμων με τις οδηγίες που καλούνται να ακολουθήσουν, δίνοντας και τη δυνατότητα για να καθοριστεί κάποια δοσολογία.

❖ Σε άτομα που ακολούθησαν διατροφή ελεύθερης και ελεγχόμενης επιλογής

Στους συμμετέχοντες σε αυτές τις μελέτες με τη διατροφή ελεύθερης επιλογής δίνονται λεπτομερείς διαιτητικές συμβουλές για τις αλλαγές του λίπους της διατροφής τους. Ορισμένες από αυτές τις μελέτες χρησιμοποιούν τις μετρήσεις του λίπους στο πλάσμα ως δείκτη για την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών. Η τήρηση της δίαιτας γίνεται συνήθως με καταγραφή.

A) Στο λιπώδη ιστό

Σχετικά λίγες μελέτες έχουν ασχοληθεί με τις αλλαγές στη σύσταση του λιπώδους ιστού μετά από αλλαγή στο διαιτητικό λίπος. Οι Christakis et al παρατήρησαν ότι σε άτομα που ακολουθούσαν δίαιτα πλούσια σε ω-6, το ποσοστό του 18:2 ω-6 ήταν υψηλότερο κατά 11,4 % στην ομάδα που ακολουθούσε τη δίαιτα για 43 μήνες τουλάχιστον, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που δεν έκανε καμία διαιτητική αλλαγή. Ακόμα, μείωση 4 και 9 % παρατηρήθηκε στα αντίστοιχα 16:0 και 18:1ω-9 στην ίδια ομάδα που ακολουθούσε τη δίαιτα [138].

Άλλοι μελετητές αναφέρουν παρόμοιες αλλαγές στη σύσταση των λιπαρών οξέων του λιπώδους ιστού όταν τα άτομα κατανάλωναν δίαιτα πλούσια σε ω-6 πολυακόρεστα για διαφορετικά χρονικά διαστήματα όπως 35 ημερών [139] και 7 ετών [140].

Σε άλλη μελέτη των Dayton et al, δόθηκε σε ενήλικες άνδρες για 5 χρόνια είτε μία δίαιτα πλούσια σε ακόρεστα λιπαρά οξέα είτε μια τυπική δυτική δίαιτα. Στην ομάδα παρέμβασης το LA στο λιπώδη ιστό αυξήθηκε κατά 11% τον πρώτο χρόνο και κατά 32% τον πέμπτο χρόνο. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι ο λιπώδης ιστός αποτελεί καλό δείκτη της συνέπειας της διατροφής μετά από 5 χρόνια [132].

B) Στο πλάσμα και στα ερυθρά

Μελέτη σε υγιείς ενήλικες που κατανάλωναν δίαιτα πλούσια σε κορεσμένα (18% της ενέργειας) για 19 μέρες, ζητήθηκε αμέσως μετά να αλλάξουν την δίαιτά τους με άλλη πλούσια σε ω-6 (10%) για άλλες 19 μέρες. Το λινελαϊκό οξύ αυξήθηκε σε όλα τα λιπίδια του πλάσματος, των αιμοπεταλίων και των ερυθρών στις 19 μέρες φτάνοντας σε ένα ανώτατο όριο (πλατώ), με αύξηση 70% μέσα στις 5 μέρες. Η μέγιστη αύξηση του λινελαϊκού στα ερυθροκύτταρα έγινε την 12^η μέρα. Οι αλλαγές στην δίαιτα προκάλεσαν αλλαγή στη σύσταση των λιπιδίων στα ερυθρά και την ίδια στα αιμοπετάλια και στο πλάσμα [141].

Οι Cox et al αναφέρουν σημαντική αύξηση (0.9%) στο λιπαρό οξύ 12:0 στην τριακυλογλυκερόλη του πλάσματος ύστερα από αύξηση στην κατανάλωση καρυδέλαιου (39g/d) [142]. Επιπλέον, το ποσοστό του 15:0 φαίνεται να μειώνεται στο πλάσμα και στα φωσfolιπίδια των ερυθρών και των αιμοπεταλίων μετά από μικρή κατανάλωση γαλακτοκομικών [143].

Σε διασταυρούμενες μελέτες που συγκρίνουν την επίδραση δίαιτας πλούσιας σε 14:0, 16:0, ή 18:1ω-9 παρατήρησαν αύξηση στα ποσοστά των αντίστοιχων λιπαρών οξέων στους εστέρες χοληστερόλης στο πλάσμα σε απόκριση στις συγκεκριμένες δίαιτες [144]. Οι Montoya et al, συνέκριναν τις αλλαγές στη σύσταση των λιπαρών οξέων στο πλάσμα και στους εστέρες χοληστερόλης μετά από διατροφή πλούσια σε SFA, MUFA, ω-6 PUFA και ω-3 PUFA. Στη διατροφή πλούσια σε MUFA παρατηρήθηκε αύξηση στο 18:1ω-9 στους εστέρες χοληστερόλης του πλάσματος και των φωσφολιπιδίων και μείωση στο LA ενώ μετά από αλλαγή από τη δίαιτα πλούσια σε SFA στην ω-6 PUFA παρατηρήθηκε αύξηση του LA. Στη συνέχεια, δίαιτα πλούσια σε ω-3 PUFA με ιχθυέλαια οδήγησε σε σημαντική αύξηση τόσο στο 20:5ω-3 όσο και στο 22:6ω-3 στους εστέρες και στα φωσφολιπίδια του πλάσματος.

Ακόμα και μικρές διατροφικές αλλαγές, όπως αύξηση 2% της συνολικής ενέργειας από τα MUFA και μείωση 5% των SFA σε άλλη μελέτη οδήγησε σε μικρές αλλά σημαντικές αλλαγές στα φωσφολιπίδια των ερυθρών με αύξηση του 18:1ω-9 και μείωση του 16:0 [146].

Επιπλέον, οι Mensink and Hornstra [147] αναφέρουν ότι όταν το 70% του διαιτητικού λίπους αντικαθίσταται από φοινικέλαιο τότε παρατηρείται σημαντική μείωση στα *trans* MUFA από τη δίαιτα κατά 2,7% και επομένως μείωση των *trans* MUFA στις TG στο πλάσμα και στα φωσφολιπίδια των αιμοπεταλίων κατά 0,7 και 0,3mol% αντίστοιχα.

❖ Μελέτες παρέμβασης με χορήγηση συμπληρωμάτων

Αρκετές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η χρήση συμπληρωμάτων βοηθάει τόσο σε κλινικές καταστάσεις όσο και σε μελέτες για την εύρεση του κατάλληλου βιοδείκτη διαιτητικής πρόσληψης.

A) Λιπώδης ιστός

Αν και τα ω-3 στο λιπώδη ιστό δεν είναι σε αφθονία, ο Leaf σε μελέτη που χορηγούσε συμπληρώματα ω-3 σε ποσότητα τουλάχιστον 1.8 g 20:5ω-3 και 1g 22:6 ω-3 για 12 μήνες, παρατήρησε αύξηση του ποσοστού τους στο λιπώδη ιστό κατά 0.5 και 0.7mol % αντίστοιχα [148].

Για μικρότερο διάστημα χορήγησης ιχθυελαίων (9 μηνών), ο Mostad et al, ανέφερε ότι τα άτομα που λαμβάνουν συμπληρώματα ιχθυελαίου και περιέχουν 1.8g/ημέρα 20:5ω-3 και 3.0g/ημέρα 22:6ω-3 αυξάνουν τα ποσοστά των αντίστοιχων ω-3 στο λιπώδη ιστό κατά 0.06 και 0.07mol% αντίστοιχα. Επιπλέον, σε ομάδα που λάμβανε αραβοσιτέλαιο σε συμπλήρωμα 8.5g/ημέρα 18:2ω-6, παρατηρήθηκε πολύ μικρή αλλαγή στο ποσοστό του 18:2ω-6 στο λιπώδη ιστό [149].

B) Στα ερυθρά και στο πλάσμα

Οι Katan et al χορήγησαν για 1 χρόνο συμπληρώματα ιχθυελαίου και παρατήρησαν ισχυρή συσχέτιση του EPA στις μεμβράνες των ερυθρών με την αύξηση της πρόσληψης του EPA από τα συμπληρώματα [133].

Σε κατανάλωση 30gr/ ημέρα ελαιόλαδου παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στο 18:1ω-9 σε όλα τα λιπίδια του αίματος εκτός των TG του πλάσματος [150]. Σε μικρότερη πρόσληψη 1gr/ ημέρα ελαιόλαδο δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στη σύσταση των λιπαρών οξέων στα φωσφολιπίδια του πλάσματος [151].

Μελέτη για τα ω-6 λιπαρά οξέα μετά από πρόσληψη 40 g/ημέρα ηλιέλαιο, 30 g/ημέρα safflower oil ή 25 ml/ημέρα αραβοσιτέλαιο οδήγησε σε σημαντική αύξηση στο 18:2ω-6 (LA) στα φωσφολιπίδια των αιμοπεταλίων, στις TG και στα συνολικά λιπίδια του πλάσματος κατά 1,7% mol [152] και 3,5% mol αντίστοιχα [153]. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στα επίπεδα 20:4ω-6.

Το αποτέλεσμα των περισσότερων μελετών που χορηγούν ιχθυέλαια εμπλουτισμένα με διάφορες ποσότητες EPA και DHA είναι η αύξηση των πολυακόρεστων ω-3 στα λιπίδια του αίματος. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αυξημένη συγκέντρωση αυτών των λιπαρών οξέων σε σχέση με το AA. Με χορήγηση συμπληρωμάτων για 6 εβδομάδες 1.8g/ημέρα EPA και 2.2g/ημέρα DHA παρατηρήθηκε αύξηση 2.6 και 2.7 mol % στα αντίστοιχα ω-3 στα φωσφολιπίδια των αιμοπεταλίων και ερυθρών και μείωση του AA κατά 5 και 2.3 mol% αντίστοιχα. Σύμφωνα με τα παραπάνω, γίνεται κατανοητό ότι το μέγεθος της αλλαγής που παρατηρείται στη σύσταση των λιπαρών οξέων εξαρτάται από την ποσότητα του λιπαρού οξέος που χορηγείται [154].

Οι Harris et al, αναφέρουν την επίδραση της πρόσληψης λιπαρού ψαριού ή ιχθυελαίου με συμπληρώματα μετά από 16 εβδομάδες στα λιπίδια του αίματος. Στη μελέτη αυτή βρήκαν ότι το ιχθυέλαιο είτε από τα ψάρια είτε από τα συμπληρώματα που είναι πλούσιο σε DHA εμπλουτίζει τα λιπίδια του αίματος με ω-3, ενώ αντίθετα μειώνει τη σύσταση σε AA στα φωσφολιπίδια του πλάσματος κατά 6-7% τον πρώτο μήνα και καθόλου μετά. Η σύσταση του AA στα ερυθρά δεν φάνηκε να επηρεάζεται [155]. Μία καθημερινή δόση 0,9gr EPA, 1,5 gr DHA ή 5 gr LA για 16 εβδομάδες σε ασθενείς με πρώιμα καρδιαγγειακά προβλήματα και αρρυθμίες έδειξε ότι οι συγκεντρώσεις EPA και DHA στο πλάσμα αυξήθηκαν σημαντικά (>2 φορές και 1,7 φορές από τις αρχικές αντίστοιχα), ενώ οι συγκεντρώσεις του AA και του LA μειώθηκαν λίγο. Στην ομάδα που λάμβανε placebo δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στη σύσταση των λιπαρών οξέων του πλάσματος. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι μία μέτρια κατανάλωση ιχθυελαίου έχει αντιαρρυθμικές δράσεις [156].

Σε μία άλλη μελέτη [157] παρέμβασης στην οποία χορηγούσαν φυτικά έλαια εμπλουτισμένα με ALA, παρατήρησαν αύξηση στη συγκέντρωση του EPA στα φωσφολιπίδια του πλάσματος μετά από 3 και 6 βδομάδες, ενώ καμιά αλλαγή δεν παρατηρήθηκε για τη σύσταση του AA. Η μείωση του λόγου ω -6/ ω -3 ήταν μεγαλύτερη μετά από τις 6 βδομάδες συγκριτικά με τις 3 εβδομάδες και η μείωση αυτή υποδεικνύει και την αντιθρομβωτική δράση των φυτικών ελαίων με ALA. Η χορήγηση με ALA προκάλεσε αύξηση στα ω -3 πολυακόρεστα στο πλάσμα και στα φωσφολιπίδια των αιμοπεταλίων, μείωση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων καθώς επίσης δεν άλλαξε την συγκέντρωση των TG. Την ιδιότητα να μειώνουν τις συγκεντρώσεις των TG, όπως παρατηρούμε και σε άλλες μελέτες, φαίνεται να έχουν μόνο τα μακράς αλυσού ω -3 πολυακόρεστα [158].

Οι Jing Cao et al χορήγησαν για 8 εβδομάδες είτε ιχθυέλαιο (1296 mg EPA και 864 mg DHA/ ημέρα) είτε λινέλαιο (3510 mg ALA και 900mg LA/ ημέρα) σε υγιείς εθελοντές. Μετά από 8 εβδομάδες χορήγησης ιχθυελαίου στη μεμβράνη των ερυθρών το EPA αυξήθηκε κατά 300% και το DHA κατά 42%. Το EPA και το DHA έδειξαν μεγαλύτερη αύξηση και πιο γρήγορη απομάκρυνση από τα φωσφολιπίδια του πλάσματος σε σχέση με τα φωσφολιπίδια των ερυθρών. Η χορήγηση λινελαίου αύξησε στα ερυθρά το EPA κατά 133% και το DPA κατά 120% σε σχέση με το αρχικό, ενώ το DHA δεν άλλαξε. Στα φωσφολιπίδια του πλάσματος τα EPA, DHA και DPA έδειξαν μία μικρή αλλά μη στατιστικά σημαντική αύξηση. Το EPA και το DHA στη μεμβράνη των ερυθρών αυξάνεται με τη χορήγηση συμπληρωμάτων σε βαθμό που εξαρτάται από την δοσολογία των συμπληρωμάτων [159].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

3.1 Εισαγωγή

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι γεγονός, ότι αποτελεί την κύρια αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως. Η αύξηση που παρατηρείται στις συγκεντρώσεις του πλάσματος των διαφόρων δεικτών φλεγμονής όπως CRP, ιντερλευκίνη-6, TNF- α , Lp-PLA₂, κλπ κατά τη νόσο παραπέμπει σε φλεγμονώδη κατάσταση [160].

Η φλεγμονή αποτελεί μία διαδικασία ιδιαίτερα σημαντική για την δημιουργία αθηροσκλήρωσης αλλά και γενικότερα για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Το είδος του λίπους της δίαιτας και η πίεση του αίματος φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Το αποτέλεσμα είναι η δημιουργία αθηρωματικών πλακών στις στεφανιαίες αρτηρίες, με επόμενη κλινική εξέλιξη την μερική ή μόνιμη απόφραξη αυτών των αγγείων [161].

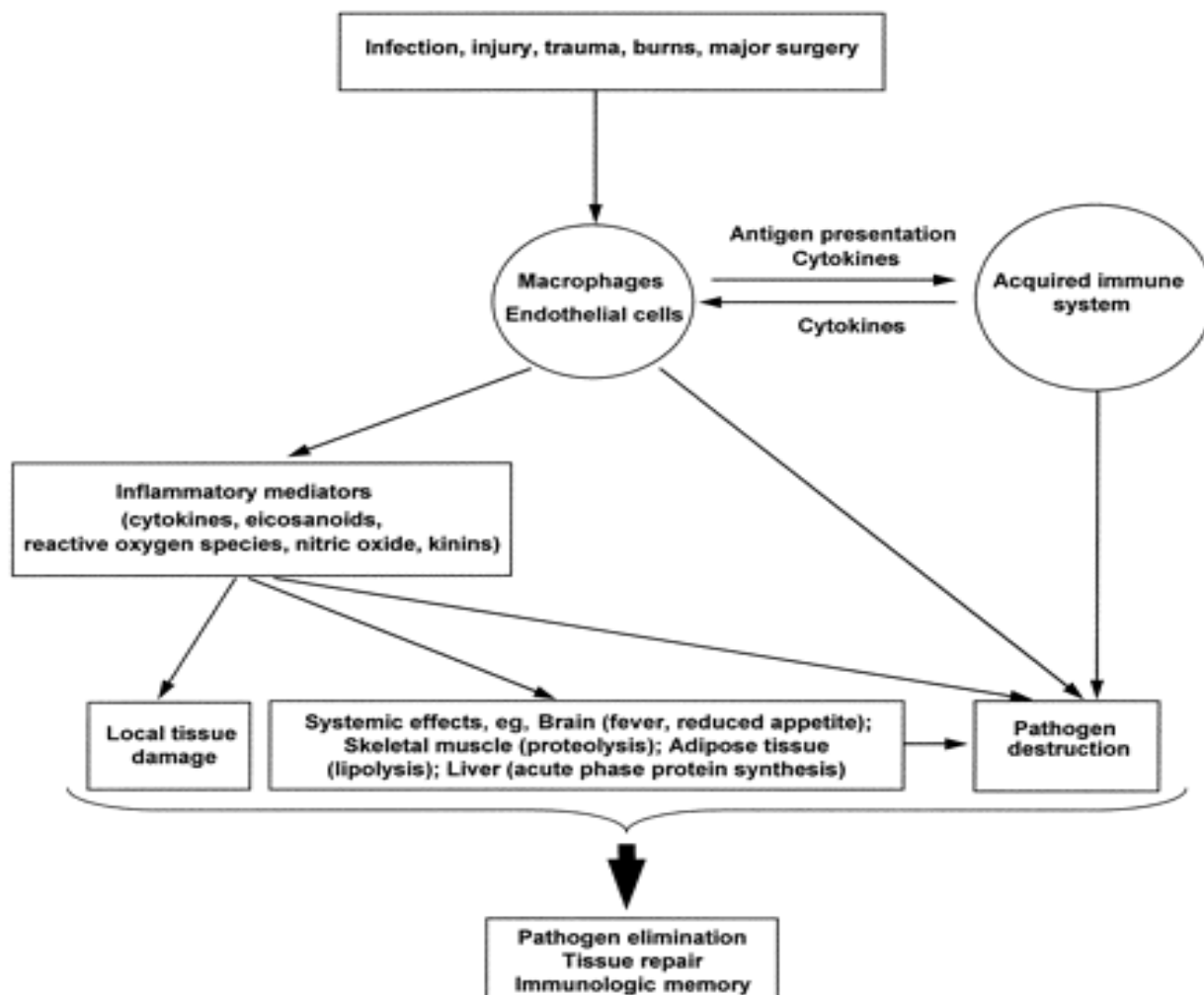
Το κορεσμένο λίπος, εξαιτίας της αύξησης που προκαλεί στην ολική και LDL χοληστερόλη στο αίμα, σχετίζεται άμεσα με την αθηροσκληρωτική διαδικασία, όπως επίσης και τα trans λιπαρά οξέα που υποστηρίζεται ότι ενεργοποιούν βιοχημικούς μηχανισμούς αθηρογένεσης [162][163]]. Η αντιφλεγμονώδης δράση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και κυρίως των ω -3 έχει ήδη αναφερθεί και επιβεβαιώνεται από πολλές μελέτες [164].

Οι βιοχημικοί δείκτες φλεγμονής εμφανίστηκαν τα τελευταία χρόνια και έχουν καθιερωθεί με σημαντική αξιοπιστία ως παράγοντες πρόβλεψης της στεφανιαίας νόσου.

3.2 Φλεγμονή

Αποτελεί την αντίδραση του οργανισμού σε τραύμα ή μόλυνση κατά την οποία παρατηρούμε αλλαγές στην κυκλοφορία, όπως αυξημένη αιματική ροή και διαπερατότητα λευκοκυττάρων από το αίμα στους γύρω ιστούς. Χαρακτηριστικά συμπτώματα της φλεγμονής είναι: η ερυθρότητα, το οίδημα, η θερμότητα και ο πόνος. Σκοπός του ανοσοποιητικού συστήματος σε αυτό το σημείο είναι η απομάκρυνση των βλαβερών τοξινών και η επιδιόρθωση των κατεστραμμένων ιστών. Η προσκόλληση των λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και η επικείμενη μεταφορά τους από την κυκλοφορία στο αγγειακό τοίχωμα, γίνεται μέσω του ενδοθηλίου. Η όλη διαδικασία επιτελείται με τη βοήθεια των μορίων προσκόλλησης.

Στο σημείο της φλεγμονής υπεισέρχονται κύτταρα και μόρια προσκόλλησης (που επιτελούν την προσκόλληση του μονοκύτταρου στα ενδοθηλιακά και μία ομάδα σελεκτινών, όπου η E-σελεκτίνη στα ενδοθηλιακά κύτταρα προκαλεί τη διαπήδηση των λευκοκυττάρων (κοκκιοκύτταρα, μονοκύτταρα, μακροφάγα και λεμφοκύτταρα). Σημαντικό ρόλο παίζει και η σύσταση του κυτταρικού τοιχώματος των Gram-αρνητικών βακτηρίων σε λιποπολυσακχαρίτη. Οι κυταροκίνες που παράγονται (TNF-A, IL-6, IL-1, IL-8), μαζί με μονοξείδιο του αζώτου (NO), τα εικοσανοειδή και μερικά ένζυμα, εμπλέκονται στις διαδικασίες της φλεγμονής. Η έκφραση των μορίων προσκόλλησης προέρχεται από το λιποπολυσακχαρίτη. Οι διάφοροι μεταβολίτες της φλεγμονής που προαναφέρθηκαν είναι υπεύθυνοι για την τοπική βλάβη του ιστού, για τις επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στους σκελετικούς μυς, στο λιπώδη ιστό και στο ήπαρ [164].



Εικόνα 3.1: Διαδικασία φλεγμονής

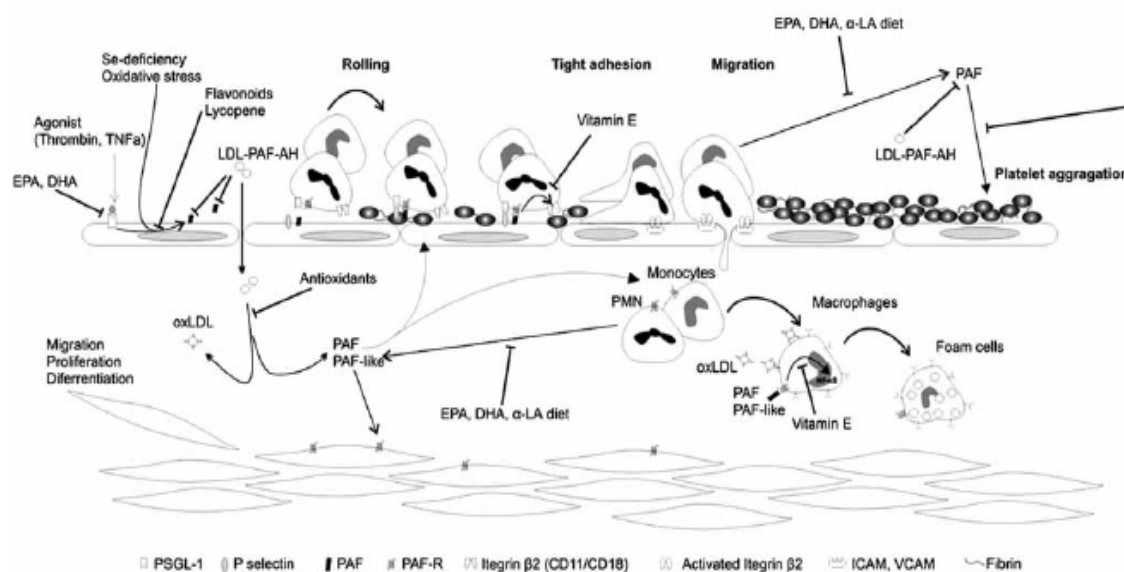
3.3 Φλεγμονή και Αθηροσκληρωτική διαδικασία

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση που μπορεί να εξελιχθεί σε οξύ κλινικό περιστατικό ύστερα από ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και επακόλουθη θρόμβωση [165]. Σε αυτή τη διαδικασία η οξείδωση της LDL θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο.

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε περιοχές που η αιματική ροή διαταράσσεται αποκτούν μεγαλύτερη διαπερατότητα σε μόρια όπως η LDL και αποτελούν θέσεις προτεραιότητας για αθηρωματικές πλάκες [167]. Στον υποενδοθηλιακό χώρο, η συσσώρευση της LDL, χωρίς την παρουσία των αντιοξειδωτικών, μετατρέπεται σε οξειδωμένη LDL, η οποία διεγείρει μια σειρά προφλεγμονωδών παραγόντων από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Στη συνέχεια, η είσοδος συγκεκριμένων τύπων λευκοκυττάρων γίνεται με τα μόρια προσκόλλησης στο ενδοθηλιακό τοίχωμα και η προσκόλληση καθοδηγείται από τις σελεκτίνες. Εκεί τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα.

Τα οξειδωμένα μόρια της LDL που δημιουργούνται, αναγνωρίζονται από ειδικούς υποδοχείς, γνωστοί ως εκκαθαριστές, προσλαμβάνονται και προκύπτει η μετατροπή τους σε αφρώδη κύτταρα. Οι αθηρωματικές πλάκες, με την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης εναποθέτονται με εξωκυττάρια λιπίδια και χαρακτηρίζονται από συσσώρευση λείων μυϊκών κυττάρων εξωκυττάριας ουσίας που προέρχεται από τα αφρώδη κύτταρα. Τα μακροφάγα και τα T-κύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες με σκοπό την προσέλκυση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και την παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας [168].

Με τον τρόπο αυτό δημιουργούνται οι <ινώδεις> πλάκες, με ινώδες κάλυμμα (αποτελούμενο από λεία μυϊκά κύτταρα και εξωκυττάρια ουσία) και νεκρωτικό πυρήνα με λιπίδια. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα στο αθηροσκληρωτικό τραύμα παράγουν πρωτεολυτικά ένζυμα, που αποδυναμώνουν το ινώδες κάλυμμα και προωθούν την θράυση της πλάκας και την επικείμενη θρόμβωση [169].



Εικόνα 3.2: Επίδραση του PAF στην αθηροσκληρωτική διαδικασία [170]

Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι οι αθηρογόνες διαδικασίες των οξειδωμένων LDL οφείλονται εν μέρη στον PAF και στα λιποειδή του PAF. Τα επίπεδα του PAF φαίνεται να αυξάνονται σε παθοφυσιολογικές καταστάσεις, όπως φλεγμονή, αλλεργία, άσθμα, σήψη, τραύμα, σοκ, οξεία παγκρεατίτιδα, διαβήτης. Το κάπνισμα που αποτελεί παραδοσιακό παράγοντα κινδύνου για αθηροσκλήρωση, προκαλεί επίσης αύξηση των επιπέδων του PAF στην κυκλοφορία. Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε σε ανεπάρκεια των προσλαμβανόμενων ή ενδογενών αντιοξειδωτικών, είτε σε μειωμένη ενεργότητα των ακετυλοϋδρολασών του PAF. Η απουσία αυτών των ανταγωνιστών αυξάνει την ενεργότητα του PAF που είναι δυνατό να πυροδοτήσει τη φλεγμονώδη απάντηση στα ενδοθηλιακά κύτταρα και να διεγείρει τα κύτταρα του αίματος. Ο PAF και άλλοι παράγοντες, όπως κυταροκίνες, ιντεγκρίνες, σελεκτίνες που απελευθερώνονται από την διέγερση του κυττάρου πλησιάζουν χημειοτακτικά τα κύτταρα του αίματος στο ενδοθήλιο και ξεκινούν την αθηροσκληρωτική διαδικασία [166].

Η φαρμακολογική δράση ορισμένων λιποειδών (πχ. αντικαρκινικά, βιταμίνες, αναστολείς του PAF) καθώς και η συμμετοχή των οξειδωμένων λιποειδών των λιποπρωτεϊνών στην δημιουργία αθηρωματικών πλακών αποτελούν και αυτές ξεχωριστές λειτουργίες τους [54].

3.4 Προδιαθετικοί παράγοντες για έναρξη φλεγμονής στην αθηροσκλήρωση

- Οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες

Οι LDL λιποπρωτεΐνες που εμπλέκονται στο αρτηριακό ενδοθήλιο υφίστανται οξειδωτικές τροποποιήσεις. Τα λιπίδια αυτά που έχουν τροποποιηθεί προωθούν την έκφραση μορίων προσκόλλησης, χημειοκινών, προφλεγμονωδών κυταροκινών, που είναι χαρακτηριστικά μόρια παρουσία της φλεγμονώδους διαδικασίας.

- *Δυσλιπιδαιμία*

Έχει αναφερθεί ότι οι λιποπρωτεΐνες χαμηλής και πολύ χαμηλής πυκνότητας εκτός από την οξειδωτική τροποποίηση στην οποία υποβάλλονται κατά την αθηρογένεση μπορούν να ενεργοποιήσουν την διαδικασία φλεγμονής ανεξάρτητα από αυτή. Οι HDL λιποπρωτεΐνες με την μεταφορά αντιοξειδωτικών παραγόντων που μπορούν να διασπάσουν τα οξειδωμένα λιπίδια και την αναστροφή στη μεταφορά της χοληστερόλης βοηθούν στην πρόληψη της αθηρογένεσης.

- *Υπέρταση*

Η αρτηριακή πίεση φαίνεται να συνδέεται με την αθηροσκλήρωση και τη φλεγμονή. Η αγγειοτενσίνη II με την ικανότητά της να αποσπά το σουπεροξειδικό ανιόν (ενεργή μορφή οξυγόνου) από τα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα και με ταυτόχρονη αύξηση των προφλεγμονωδών κυταροκινών από τα τελευταία είναι ικανή να προκαλέσει φλεγμονή.

- *Διαβήτης*

Το οξειδωτικό στρες που προάγεται στη διαβητική κατάσταση, αποτελεί βασικό παράγοντα αθηρογένεσης. Επιπλέον, η υπεργλυκαιμία που χαρακτηρίζει τους διαβητικούς είναι δυνατόν να τροποποιήσει μακρομόρια, τα οποία ευθύνονται για την παραγωγή προφλεγμονωδών κυταροκινών στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα.

- *Παχυσαρκία*

Η παχυσαρκία εκτός από προδιαθεσικός παράγοντας διαφόρων ασθενειών, παίζει σημαντικό ρόλο στην δημιουργία αθηροσκλήρωσης. Η αυξημένη σύνθεση VLDL από το ήπαρ εξαιτίας των άφθονων ελεύθερων λιπαρών οξέων από το ενδοκοιλιακό λίπος εμποδίζει τη δράση της HDL-χοληστερόλης. Ακόμα, ο λιπώδης ιστός συνθέτει κυταροκίνες όπως TNF-α και IL-6 και με αυτή τη διαδικασία η παχυσαρκία προκαλεί φλεγμονή και μετέπειτα αθηροσκλήρωση.

- *Μόλυνση*

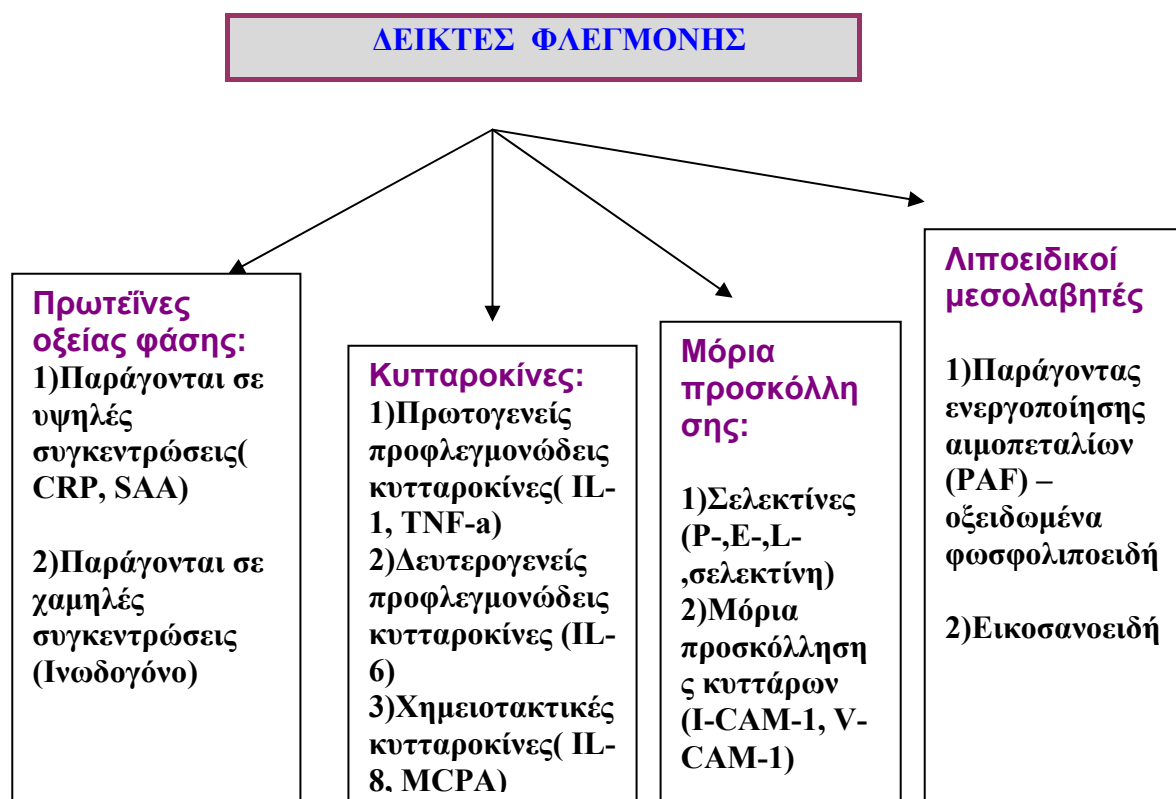
Διάφοροι παράγοντες μόλυνσης όπως εξωαγγειακές (π.χ. ουλίτιδα ή βρογχίτιδα) ή ενδοαγγειακές (*Chlamydia pneumoniae*) μολύνσεις μπορούν να διεγείρουν την παραγωγή είτε εξωαγγειακών κυταροκινών είτε την έκκριση ενδοτοξινών στην αρτηριακή πλάκα. Αυτοί, διεγείροντας άλλους μεσολαβητές είναι δυνατόν να επιταχύνουν την αθηροσκληρωτική διαδικασία [171].

3.5 Δείκτες φλεγμονής

Παλιά η φλεγμονή σχετιζόταν με μολύνσεις και με το ανοσοποιητικό σύστημα. Όμως, πρόσφατα στοιχεία συνδέουν την φλεγμονή με ένα μεγάλο εύρος ασθενειών. Οι γνωστοί επιδημιολογικοί παράγοντες του καρδιαγγειακού κινδύνου (κάπνισμα, διαβήτης, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) ταξινομούσαν τα άτομα σε κατηγορίες χαμηλού και υψηλού κινδύνου. Γι αυτό το λόγο χρειαζόνταν νέα μέσα πιο ακριβή για την κλινική διάγνωση των ατόμων με βάση το βαθμό επικινδυνότητας και την θεραπεία που θα ακολουθούσαν. Το γεγονός ότι τα διάφορα μονοπάτια της φλεγμονής διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης καθώς και οι σοβαρές συνέπειές της οδήγησαν στην ανακάλυψη και αναγνώριση δεικτών φλεγμονής που βρίσκονται στην κυκλοφορία, χρήσιμοι για την εκτίμηση της επικινδυνότητας και της πρόγνωσης ασθενειών [172]. Παρά το ότι η φλεγμονή εμπλέκεται στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου, ωστόσο οι δείκτες δεν έχει ξεκαθαριστεί ακόμα κατά πόσο αποτελούν την αιτία ή αν η μέτρησή τους βοηθάει στην πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου [173].

3.5.1 Δείκτες φλεγμονής και καρδιαγγειακά

Οι δείκτες φλεγμονής χωρίζονται στις εξής κατηγορίες ανάλογα με τη δράση τους:



Εικόνα 3.3: Κατηγορίες δεικτών φλεγμονής

Σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα, η εργαστηριακή εκτίμηση των φλεγμονωδών δεικτών μπορεί να χωριστεί σε τρεις ομάδες:

Στην πρώτη ομάδα, οι δείκτες φλεγμονής χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε φαινομενικά υγιείς ασθενείς ή για τον καθορισμό της επιδημιολογικής συσχέτισης στο γενικό πληθυσμό με παρεμφερή τρόπο με την υπερχοληστερολαιμία.

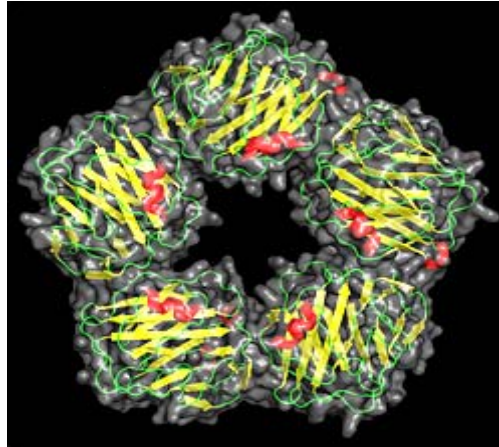
Στη δεύτερη ομάδα, οι δείκτες φλεγμονής χρησιμοποιούνται για την διάγνωση και την εκτίμηση της σοβαρότητας των οξέων στεφανιαίων επεισοδίων.

Στη τρίτη ομάδα, οι δείκτες φλεγμονής χρησιμοποιούνται στην πρόβλεψη του κινδύνου μελλοντικών καταστάσεων επανεμφάνισης οξέων στεφανιαίων επεισοδίων [174].

Οι δείκτες φλεγμονής που σχετίζονται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι:

1) CRP (C- αντιδρώσα πρωτεΐνη)

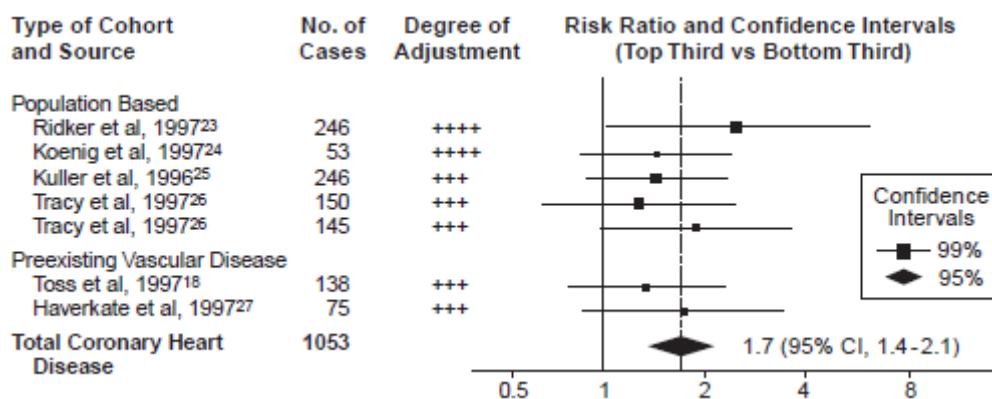
Πρόκειται για μια πενταμερή πρωτεΐνη που εκκρίνεται από το ήπαρ. Κύριο έναυσμα για την έκκρισή της είναι η ιντερλευκίνη-1 και ιντερλευκίνη-6 και εμμέσως ο TNF-α. Η δράση της έγκειται στην έκφραση μορίων προσκόλλησης και στην αλληλεπίδραση στις μολύνσεις. Στοιχεία από νεότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι η CRP μπορεί να παραχθεί από τα λεία μυϊκά κύτταρα και μακροφάγα και μετά να υποστεί ρύθμιση στην αθηροσκληρωτική πλάκα [173].



Εικόνα 3.4. Πενταμερής δομή της CRP [176]

Τα επίπεδα της σχετίζονται με τους διάφορους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά όπως παχυσαρκία, κάπνισμα, ινοδωγόνο πλάσματος, HDL-χοληστερόλη, καρδιακή συχνότητα, αρτηριακή πίεση, τριγλυκερίδια πλάσματος, επίπεδα γλυκόζης σε νηστεία κλπ. [177]. Εξαιτίας της πενταμερικής δομής της, η CRP είναι ένα σταθερό μόριο πρωτεΐνης και αυτό την καθιστά έναν πολύ ισχυρό δείκτη. Σύμφωνα με συστάσεις της Αμερικάνικης Ένωσης Καρδιολογίας και του Κέντρου Ελέγχου Νοσημάτων, η CRP αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά και πλέον συνίσταται η χρήση της ως δείκτη φλεγμονής [178].

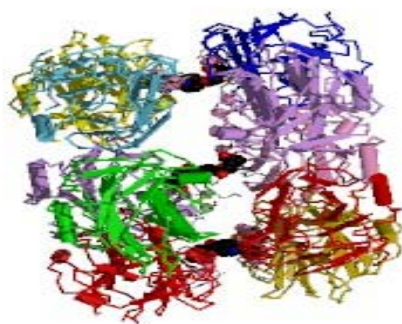
Σε μετανάλυση των Danesh et al, όπου συγκρίθηκαν τα επίπεδα CRP στο υψηλότερο τρίτο σε σχέση με το χαμηλότερο, φάνηκε ότι ο συνολικός κίνδυνος είναι περίπου 1,7 φορές μεγαλύτερος από τις χαμηλότερες τιμές [179].



Εικόνα 3.5: Μετανάλυση προοπτικών μελετών συσχέτισης CRP με καρδιαγγειακή νόσο [179]

2) Αμυλοειδές ορού Α (SAA)

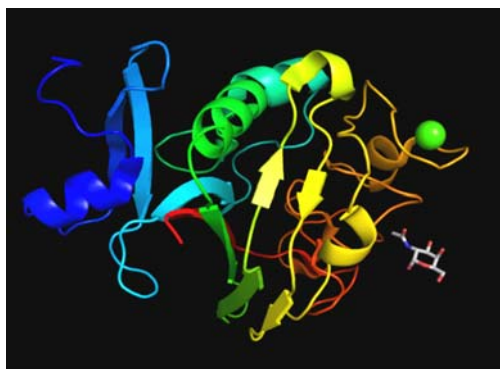
Το αμυλοειδές ορού Α συνίσταται από φλεγμονώδεις απολιποπρωτεΐνες οξείας φάσης, η συγκέντρωση των οποίων αυξάνεται ραγδαία σε κατάσταση φλεγμονής. Η σύνθεσή τους γίνεται στο ήπαρ και σε μερικές περιπτώσεις εξωηπατικά, ενώ μπορούν να παραχθούν από τις αθηροσκληρωτικές περιοχές, από τα ενδοθηλιακά, λεία μυϊκά και μακροφάγα κύτταρα. Η χρήση του ως προγνωστικό δείκτη για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο είναι ιδιαίτερα πολύτιμη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.



Εικόνα 3.6: Αμυλοειδές Α σε ανθρώπινη κρυσταλλική δομή[180]

3)Ινωδογόνο

Πρόκειται για ένα γλυκοπρωτεϊνικό διμερές το οποίο παράγεται στο ήπαρ, επηρεάζει την αιμόσταση, το ρυθμό καθίζησης των ερυθροκυττάρων, αυξάνει το ιξώδες του αίματος και την προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων. Αποτελεί υπόστρωμα του ενζύμου θρομβίνη και πρόδρομο της φιβρίνης. Η έκκρισή της ρυθμίζεται από ένα πλήθος κυταροκινών και όπως η CRP σχετίζεται με διάφορους παράγοντες ανάπτυξης καρδιαγγειακών, συμπεριλαμβανομένων και του καπνίσματος. Τα επίπεδα του ινωδογόνου είναι αυξημένα σε υγιείς με κληρονομικότητα για έμφραγμα του μυοκαρδίου [181].



Εικόνα 3.7 : Ανθρώπινο ινωδογόνο [182]

4)Σύνολο λευκοκυττάρων

Αφορά το συνολικό αριθμό των λευκών κυττάρων που βρίσκονται στο περιφερικό αίμα και παράγονται από τον μυελό των οστών. Διάφορες κυταροκίνες στο περιφερικό αίμα ευθύνονται για τον αριθμό των λευκοκυττάρων. Τα λευκοκύτταρα συμμετέχουν στην ανοσολογική απόκριση,

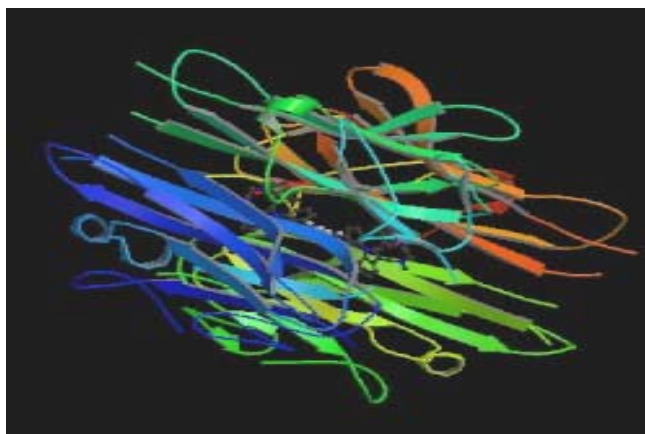
επηρεάζουν τη σύνθεση κυτταροκινών και επιδρούν στους μικροοργανισμούς. Επιπλέον, ο αριθμός τους σχετίζεται με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά, όπως κάπνισμα, παχυσαρκία, αρτηριακή πίεση [181].

5)Κυτταροκίνες

Οι κύριες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες είναι οι IL-1, IL-6 και ο νεκρωτικός παράγοντας TNF-α.

- **TNF-α**

Ο TNF-α παράγεται από τα ενδοθηλιακά, από τα λεία μυϊκά κύτταρα, τα μονοκύτταρα και από τα μακροφάγα και η δράση του είναι ιδιαίτερα σημαντική αφού επηρεάζει την σύνθεση άλλων κυτταροκινών. Η δράση του γίνεται μέσω των υποδοχέων του I και II, τα επίπεδα των οποίων και του TNF-α. παρουσιάζονται αυξημένα μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει στο μεταβολισμό των λιπιδίων και στην ινσουλινοαντίσταση.

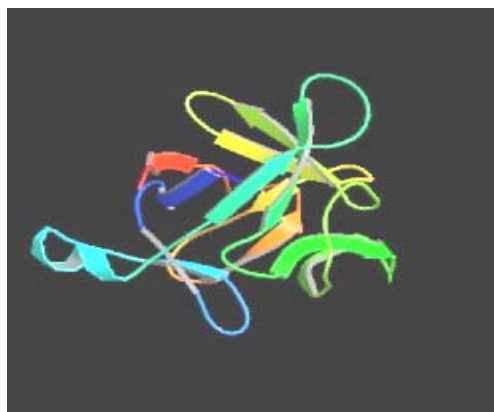


Εικόνα 3.8 : Κρυσταλλική δομή ανθρώπινου TNF-α [183]

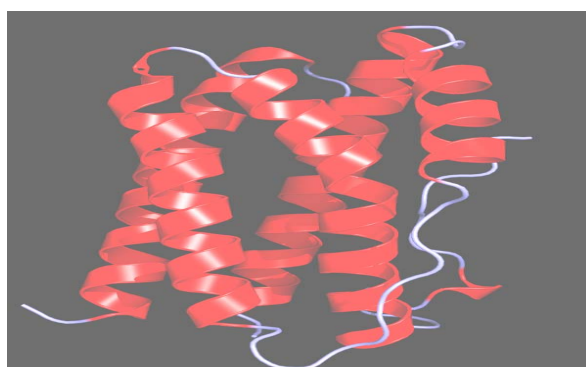
- **IL-1, IL-6**

Οι IL-1 και IL-6 εμπλέκονται περισσότερο σε κυτταρικές αντιδράσεις του ανοσοποιητικού, όπως η φλεγμονή, η άμυνα και η ιστική βλάβη. Η IL-1 ενεργοποιεί μονοκύτταρα και την έκφραση μορίων προσκόλλησης και άλλων κυτταροκινών στα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Η IL-6 αποτελεί τον βασικό παράγοντα ανοσοαπόκρισης και καθοριστή για την παραγωγή της CRP και μπορεί να παραχθεί στα ενδοθηλιακά, στα λεία μυϊκά, στα λεμφοκύτταρα και μακροφάγα, ενώ μπορεί από μόνη της να ενεργοποιήσει τα αιμοπετάλια. Στην αθηροσκληρωτική πλάκα έχει φανεί αυξημένη σύνθεση IL-1 και IL-6 και τα αυξημένα επίπεδά τους στον ορό ασθενών σχετίζονται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα.[184]



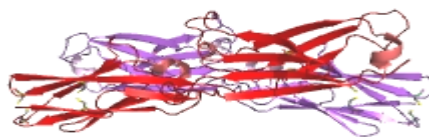
Εικόνα 3.9 : Ιντερλευκίνη-1, β-ισομορφή [185]



Εικόνα 3.10 : Ανθρώπινη Ιντερλευκίνη-6 [186]

6) Μόρια προσκόλλησης

Η προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο και η τροποποίησή τους στο αγγειακό τοίχωμα αποτελεί το πρώτο βήμα για σχηματισμό αθηροσκλήρωσης. Η εξέλιξη αυτή εξαρτάται από ένα πλήθος γεγονότων, που επηρεάζονται από μια οικογένεια μορίων προσκόλλησης, τα οποία εκφράζονται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα κύρια μεμβρανικά μόρια προσκόλλησης VCAM-1, ICAM-1, ELAM-1 και E-σελεκτίνη εκφράζονται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων, των λείων μυϊκών κυττάρων και των μακροφάγων και επιτρέπουν την είσοδο των μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων στο ενδοθήλιο [187].



Εικόνα 3.11 : Χαρακτηριστική δομή μορίου προσκόλλησης VCAM-1[188]

7)Οξειδωμένα φωσφολιποειδή

Κυριότερος εκπρόσωπος αυτής της κατηγορίας δεικτών φλεγμονής αποτελεί ο PAF

• *PAF*

➤ *Χημική δομή*

Ο PAF αποτελεί ένα γλυκεριναιθερικό φωσφολιποειδές με κοινή ονομασία 1-O- αλκυλο-2 ακετυλο-sn-γλυκερο-3-φωσφοχολίνη. Στην πρώτη θέση του γλυκερινικού σκελετού συνδέεται μια λιπαρή αλυσίδα με 16 ή 18 άτομα άνθρακα, η οποία μπορεί να είναι κορεσμένη ή ακόρεστη με έναν ή δύο διπλούς δεσμούς. Η δεύτερη θέση περιλαμβάνει ένα εστεροποιημένο οξικό οξύ και η τρίτη θέση την ομάδα της φωσφοχολίνης. Η δομή αυτή αποτελεί την πιο δραστική μορφή του PAF. Ωστόσο, στη φύση έχουν βρεθεί διάφορα μοριακά είδη τα οποία διαφέρουν στην sn-1 ως προς το είδος της λιπαρής αλυσίδας και του δεσμού, είτε ως προς το είδος του λιπαρού οξέος στην sn-2, είτε στη βάση στην sn-3 θέση.

Ο αιθερικός δεσμός στην sn-1 και η ύπαρξη ακετυλομάδας στην sn-2 θέση αποτελούν τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά της βιολογικής ενεργότητας των μορίων του PAF, ενώ η απομάκρυνσή της σχηματίζει τον λυσο- PAF, που αποτελεί την ανενεργή μορφή του.

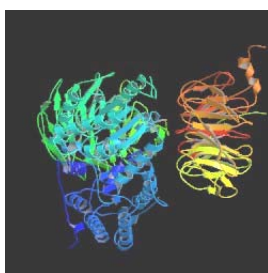
➤ *Γενικά*

Ο PAF διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην φλεγμονώδη διαδικασία και συνθέτεται από διάφορα είδη κυττάρων όπως τα αιμοπετάλια, τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα επίπεδά του ρυθμίζονται από τις PAF-ακετυλουδρολάσες (PAF-AHs), οι οποίες υδρολύουν το διπλό δεσμό στη θέση 2 μετατρέποντας το σε λυσο-PAF. Αν και εντάσσεται σε μια οικογένεια λιποειδών με διαφορετική δομή και προέλευση, εμφανίζουν παρόμοιες βιολογικές ιδιότητες. Από αυτά τα λιποειδή, ο PAF έχει τη μικρότερη συγκέντρωση στο αίμα σε σχέση με τα ανάλογα του

λιποειδή του (PAF like), αλλά εμφανίζει τη μεγαλύτερη δραστηριότητα. Η βιολογική του δράση εκδηλώνεται μέσω δέσμευσης σε ειδικό υποδοχέα (PAFR), ο οποίος είναι περιορισμένος [166]. Τα ανάλογα του PAF ανταγωνίζονται τον PAF για την δέσμευση στον PAFR.

Η δομή του PAF αποτελεί βασικό περιοριστικό παράγοντα για την πρόσδεσή του στον υποδοχέα και για την αναγνώρισή του ως υπόστρωμα από τα συνθετικά και αποικοδομητικά του ένζυμα [189].

Η βιοσύνθεση και αποικοδόμηση του PAF αποτελεί ουσιαστικά μια ταυτόχρονη διαδικασία στα κύτταρα με διαφορετικές πορείες. Η παθοφυσιολογική κατάσταση του οργανισμού καθώς και το περιβάλλον του κυττάρου καθορίζουν την σύνθεση ή την αποικοδόμηση του.



Εικόνα 3.12: Δομή PAF-AH[190]

➤ **Πορείες βιοσύνθεσης PAF**

1) *de novo* βιοσύνθεση PAF

Το 1-O-αλκυλο-2-λυσω-sn-γλυκερυλο -3-φωσφορικό οξύ αποτελεί έναν σημαντικό λυσο-μεσολαβητή στην βιοσύνθεση των αιθερινικών φωσφολιπιδίων με αλκυλομάδα στην sn-2 θέση. Στο πρώτο στάδιο το ακετυλο-CoA χρησιμοποιείται ως δότης ακετυλομάδας στο αλκυλο-λυσω φωσφατιδικό οξύ (ALPA) προκειμένου να σχηματιστεί 1-O-αλκυλο-2-ακετυλο-sn γλυκερυλο-3-φωσφορικό οξύ (AAPA). Το ένζυμο που καταλύει την αντίδραση αυτή είναι η ακετυλο-CoA:ALPA ακετυλοτρανσφεράση (*de novo* AT). Στο επόμενο βήμα της *de novo* πορείας ακολουθεί η αντικατάσταση της φωσφορικής ομάδας του AAPA από την φωσφορυλοχολίνη με την δράση μιας φωσφουδρολάσης και μιας φωσφοχολινωτρανσφεράσης (CPT). Η τελευταία μεταφέρει την φωσφορυλοχολίνη, η οποία βρίσκεται ενεργοποιημένη υπό τη μορφή κιτυδιλο-δισφωρικής χολίνης, στην sn-3 θέση του γλυκερινικού σκελετού. Τα τρία παραπάνω ένζυμα είναι μεμβρανικά και έχουν διαφορετικές ιδιότητες από τα ένζυμα που εμπλέκονται στην πορεία ανασχηματισμού του PAF ή σε άλλες πορείες βιοσύνθεσης φωσφολιποειδών [191]. Η *de novo* πορεία βιοσύνθεσης του PAF θεωρείται ότι δεν ενεργοποιείται από φλεγμονώδη ερεθίσματα και ευθύνεται για την

σταθερή και συνεχή παραγωγή PAF από τα κύτταρα ώστε να διατηρούνται τα φυσιολογικά επίπεδα του στο αίμα και στους ιστούς.

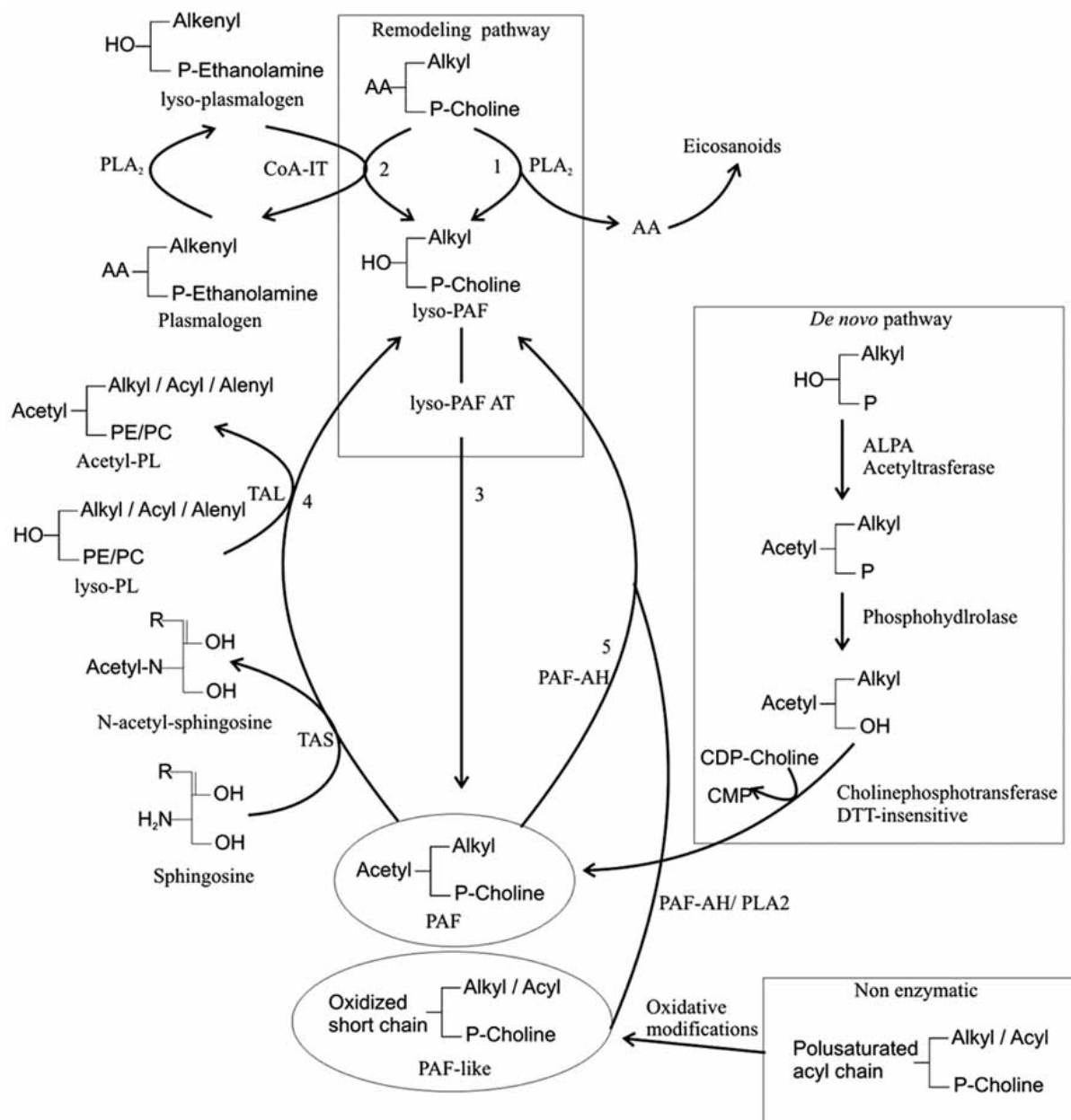
2) Πορεία ανασχηματισμού για βιοσύνθεση PAF (remodeling pathway)

Η πορεία ανασχηματισμού για τη βιοσύνθεση PAF περιλαμβάνει την χημική μετατροπή της δομής των φωσφολιποειδών που προϋπάρχουν στις κυτταρικές μεμβράνες σε PAF. Η διαδικασία αυτή διεγείρεται σε απόκριση φλεγμονωδών και αλλεργικών ερεθισμάτων με αποτέλεσμα την άμεση παραγωγή του από τα κύτταρα.

Προκειμένου να σχηματισθεί PAF με αυτό τον τρόπο, είναι απαραίτητη η παρουσία του μεμβρανικού μορίου αλκυλοακυλογλυκερυλοφωσφοχολίνη (AAGPC), στη θέση sn-2 του οποίου βρίσκεται κυρίως αραχιδονικό. Αρχικά υδρολύεται η AAGPC και σχηματίζεται λυσο-PAF. Υπεύθυνο ένζυμο για την αντίδραση αυτή θεωρείται είτε μια φωσφολιπάση (PLA₂) με εξειδίκευση για αιθερικά υποστρώματα, είτε μια CoA-ανεξάρτητη τρανσακυλάση.

Η απελευθέρωση του αραχιδονικού είναι κοινό χαρακτηριστικό και στις δύο πορείες σχηματισμού του λυσο-PAF και στη συνέχεια μπορεί να μετατραπεί σε βιολογικά δραστικά εικοσανοειδή όπως προσταγλαδίνες, λευκοτριένια, κ.α.

Στο επόμενο στάδιο της remodeling πορείας γίνεται η ακετυλίωση του λυσο-PAF προς PAF από το ένζυμο ακετυλο-CoA: λυσο-PAF ακετυλοτρανσφεράση (λύσο PAF- AT). Η τελευταία δείχνει εξειδίκευση για αιθερικό δεσμό στην sn-1 θέση και μεταφέρει μικρού Mr ακυλο-ομάδες (2 ή 3 ατόμων) στην sn-2 θέση [192].



Step	Inhibition	Activation
1	DHA diet, flavonoids, curcumin, vitamin E	
2	α -LA diet	
3	EPA-DHA diet, flavonoids, tea phenols, resveratrol, lycopene	Se-deficiency
4		Flavonoids, resveratrol, lycopene
5		Olive oil diet

Εικόνα 3.13: Μεταβολικές πορείες βιοσύνθεσης και αποικοδόμησης του PAF [170]

➤ Μεταβολικές πορείες αποικοδόμησης PAF

Η αποικοδόμηση του PAF ξεκινάει με την υδρόλυση της ακετυλομάδας από την sn-2 θέση του γλυκερινικού σκελετού και καταλήγει στο σχηματισμό του ανενεργού λυσο-PAF. Η αντίδραση αυτή υδρόλυσης αποτελεί το σημαντικότερο στάδιο της αποικοδόμησης και επιτελείται με τους εξής τρόπους:

- 1) Με την δράση της PAF ακετυλοϋδρολάση (PAF-AH), μιας Ca^{+2} – ανεξάρτητης PLA_2 που δείχνει εξειδίκευση για μικρού Mr (2 ή 3 ατόμων C) και οξειδωμένα λιπαρά οξέα στην sn-2 θέση του γλυκερινικού σκελετού. Στα επίπεδα του PAF σημαντικό ρόλο παίζουν τόσο εξωκυτταρικές όσο και ενδοκυτταρικές ισομορφές του ενζύμου [193]. Με τη δράση τρανσακετυλασών μεταφέρεται η ακετυλομάδα σε άλλα λιποειδικά υποστρώματα με ελεύθερο υδροξύλιο όπως λυσο-πλάσμαλογόνα, λυσο-φωσφατιδυλοχολίνη, λιπαρές αλκοόλες, σφιγγοσίνη, κ.α. Από την αντίδραση αυτή σχηματίζονται ακετυλιωμένα μόρια με σημαντικές βιολογικές δράσεις.
- 2) Με την δράση της λεκιθίνη: χοληστερόλη ακυλοτρασφεράσης (LCAT) , η οποία μπορεί να μεταφέρει την ακετυλομάδα σε λυσο-PC στο πλάσμα ανθρώπου. Στοιχεία βιοχημικών μελετών αναφέρουν διαφορετικότητα μεταξύ των ενζύμων τρανσακετυλάση και LCAT.
Στο μόριο του PAF μπορεί να δράσει εκτός από την PAF-AH και την τρανσακετυλάση και μία PLC που οδηγεί στο σχηματισμό AAG.

Στη συνέχεια η μεταβολική τύχη του λυσο-PAF εξαρτάται από το κύτταρο και μπορεί να είναι:

- 1) Επανακυλίωση σε AAGPC (είτε από ακυλο-CoA ακυλοτρασφεράσες, είτε από τρανσακυλάσες που μεταφέρουν ακόρεστα λιπαρά οξέα ,κυρίως αραχιδονικό από την PC στον λυσο-PAF) και ενσωμάτωση στις μεμβράνες των κυττάρων. Αυτή η μετατροπή του PAF σε AAGPC είναι ο συνηθέστερος τρόπος αποικοδόμησης του στα περισσότερα κύτταρα, κυρίως στα λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια.
- 2) Να μεταβολιστεί από λυσοφωσφολιπάση C σε αλκυλογλυκερόλη, η οποία στη συνέχεια να διασπαστεί σε γλυκερόλη και λιπαρή αλδεϋδη από την τετραϋδροπτεριδίνη-εξαρτώμενη μονοοξυγονάση.
- 3) Να υδρολυθεί από μία λυσο-PLD σε ALPA, το οποίο στη συνέχεια μπορεί να μετατραπεί σε AAG με την δράση μιας φωσφοϋδρολάσης.
- 4) Ο αιθερικός δεσμός του λυσο-PAF μπορεί να διασπαστεί από την τετραϋδροπτεριδίνη- εξαρτώμενη μονοοξυγονάση προς λιπαρές αλδεϋδες. Η μονοοξυγονάση διασπά τον αιθερικό δεσμό στα γλυκεριναιθερικά λιποειδή και για να δράσει απαιτεί τουλάχιστον ένα ελεύθερο υδροξύλιο.

➤ **Έκκριση PAF από τα κύτταρα**

Το ποσό του PAF που εκκρίνεται από τα κύτταρα εξαρτάται από το είδος του κυττάρου και από τις συνθήκες διέγερσής του. Ο νεοσυντιθέμενος PAF μπορεί είτε να μεταβολιστεί άμεσα είτε να δράσει στο εσωτερικό του κυττάρου και ύστερα να μεταβολιστεί ή να εκκριθεί στον εξωκυτταρικό χώρο και να δράσει σε γειτονικά κύτταρα. Τα ανθρώπινα λευκοκύτταρα μπορούν να εκκρίνουν 0-60% του νεοσυντιθέμενου PAF ανάλογα με το εξωτερικό ερέθισμα και τις συνθήκες ενεργοποίησης [194] ενώ τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν από λίγο έως καθόλου PAF ανεξάρτητα από το ερέθισμα [195].

Στα ενδοθηλιακά κύτταρα ο PAF δεν εκκρίνεται αλλά μετά την σύνθεσή του μπορεί να βρεθεί στην εξωτερική πλευρά της πλασματικής μεμβράνης και από εκεί να δράσει ως διακυτταρικός μεσολαβητής. Με αυτό τον τρόπο ο PAF μπορεί να διεγείρει τα ουδετερόφιλα, ενώ με παρόμοιο μηχανισμό ο προηγούμενος PAF μπορεί να διεγείρει την προσκόλληση αιμοπεταλίων σε αυτά με δράση από την επιφάνειά τους [196]. Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν ότι τα ένζυμα biosύνθεσης του PAF βρίσκονται σε ενδοκυτταρικά μεμβρανικά σωματίδια, όπως στο ενδοπλασματικό δίκτυο, στις πυρηνικές μεμβράνες και σε άλλες μεμβρανικές περιοχές που δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Η μεταφορά του PAF και των προϊόντων αποικοδόμησής του μεταξύ των μεμβρανών γίνεται με τη βοήθεια ειδικών μεταφορικών πρωτεϊνών ή με τη σύντηξη λιποειδικών κυστιδίων [191].

➤ ***Πορείες μεταγωγής σήματος που ενεργοποιούνται από τον PAF.***

Η δράση του PAF ασκείται μέσω των υποδοχέων του. Η σύνδεση του με τους υποδοχείς προκαλεί την διέγερση πολλών ενδοκυττάρων πορειών μεταγωγής σήματος στο εσωτερικό του κυττάρου που οδηγούν στο σχηματισμό ή στην αύξηση της συγκέντρωσης ενδοκυτταρικών μηνυματοφόρων μορίων όπως Ca^{+2} , cAMP, 1,4,5-τριφωσφορική ινοσιτόλη (IP3), διακυλογλυκερόλη (DAG), αραχιδονικό οξύ, τα οποία προκαλούν την τελική απόκριση του κυττάρου. Οι G πρωτεΐνες που είναι συζευγμένες με τον υποδοχέα του PAF μεσολαβούν για την ενεργοποίηση των παραπάνω μηχανισμών. Το είδος του μηχανισμού μεταγωγής σήματος εξαρτάται από το είδος του κυττάρου το οποίο υπόκειται σε αυστηρό έλεγχο ενώ η σύνδεση του PAF στον υποδοχέα του ενεργοποιεί παραπάνω από έναν μηχανισμούς που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους [197].

➤ ***Παθοφυσιολογία του PAF***

Ο PAF αποτελεί έναν σημαντικό λιποειδικό μεσολαβητή διάφορων φυσιολογικών διαδικασιών που σχετίζονται με το αναπαραγωγικό σύστημα, την αιμόσταση, την αγγειακή ομοιόσταση και την νεφρική λειτουργία καθώς και με παθοφυσιολογικές καταστάσεις. Τα επίπεδα του εμφανίζονται

αυξημένα σε καταστάσεις όπως η φλεγμονή [198], η αλλεργία, [199]η σήψη, το άσθμα, [200] το τραύμα, η οξεία παγκρεατίτιδα [201], η αναπνευστική νόσος [202], ο διαβήτης [203], οι νεφρικές δυσλειτουργίες.

Τα περισσότερα στοιχεία για τον PAF προέρχονται από μελέτες για τη φλεγμονή. Η φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και η θρόμβωση αποτελούν την αρχή της αθηροσκλήρωσης. Η φλεγμονώδης διαδικασία ξεκινάει με την διήθηση των λευκοκυττάρων και των λιποπρωτεϊνών στο αρτηριακό τοίχωμα, στο οποίο οξειδώνονται οι λιποπρωτεΐνες και τα μονοκύτταρα που προέρχονται από τα μικροφάγα μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα και προσελκύουν λεία μυϊκά κύτταρα. Ο PAF εμπλέκεται σε όλες αυτές τις διαδικασίες. Τα επίπεδά του στο αίμα είναι αυξημένα σε απουσία αντιοξειδωτικών και ενδογενών ανταγωνιστών του PAF καθώς και σε μειωμένη δραστηριότητα της PAF-AH.

Τόσο ο PAF όσο και τα λιποειδή του προάγουν την απελευθέρωση ενεργών μορφών οξυγόνου τα οποία συντελούν στην οξείδωση της LDL. Η τελευταία προκαλεί αύξηση των επιπέδων του PAF στα ενδοθηλιακά κύτταρα η οποία διεγείρει τα κύτταρα του αίματος. Γίνεται κατανοητό ότι κύριος ρόλος του PAF είναι η επαγωγή ενδοκυτταρικών αντιδράσεων. Πιο συγκεκριμένα, μετά τη σύνθεσή του, προσδένεται στους μεμβρανικούς υποδοχείς άλλων κυττάρων, τα ενεργοποιεί και μεταβάλλει το φαινότυπό τους [170].

Ο PAF εκτός από την ενδοκυτταρική του δράση, διακρίνεται και για την αυτοκρινή και ενδοκρινή δράση του, γεγονός που οφείλεται στην εξειδικευμένη λειτουργικότητά του ως ένα διακυτταρικό μηνυματοφόρο μόριο.

3.6 Βιολογικές δράσεις λιπαρών οξέων

Διερευνώντας τη σχέση της διατροφής με την υγεία, έγινε αντιληπτό από το πλήθος των ερευνών, η ιδιαίτερη σημασία που διαδραματίζει το λίπος της διατροφής στις διάφορες ασθένειες. Η πολυπαραγοντική συμμετοχή του διαιτητικού λίπους στους διάφορους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που οδηγούν στα καρδιαγγειακά νοσήματα εξαρτάται από το είδος των λιπαρών οξέων. Από αυτά, τα ω-3 λιπαρά οξέα φαίνεται να προσφέρουν καρδιοπροστατευτική δράση επεμβαίνοντας και αναστέλλοντας αθηρωματικές διαδικασίες, τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα μειώνουν την LDL χοληστερόλη στο αίμα, ενώ τα κορεσμένα λιπαρά οξέα φαίνεται να ευθύνονται σε μεγάλο βαθμό για την δημιουργία αθηροσκλήρωσης με ιδιαίτερα επιβαρυντικό ρόλο τη συμμετοχή των trans λιπαρών οξέων ακόμα και στην εκδήλωση εμφράγματος του μυοκαρδίου [204].

Πολλές κλινικές μελέτες επιβεβαιώνουν την ευεργετική δράση των ω-3 όχι μόνο για τα καρδιαγγειακά, αλλά και για την θετική επίδραση που έχουν στα λιπίδια του πλάσματος, στην πίεση του αίματος, στην αγγειακή λειτουργία, στον καρδιακό παλμό, στη λειτουργία των αιμοπεταλίων καθώς επίσης και στην φλεγμονώδη απάντηση.

3.6.1. Λιπαρά οξέα και δράση στα καρδιαγγειακά νοσήματα

Η χαμηλή θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών επεισοδίων που παρατηρήθηκε στους Εσκιμώους της Γροιλανδίας αποτέλεσε ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τους επιστήμονες ήδη από το 1953. Η διατροφή τους διέφερε σημαντικά από την τυπική δυτική δίαιτα, λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς της σε θαλασσινά και ψάρια, πλούσια σε μακριάς αλύσου ω-3 λιπαρά οξέα EPA και DHA και το γεγονός αυτό δημιούργησε υποψίες για τη δράση τους και τον πιθανό ευεργετικό τους ρόλο [205].

Την καρδιοπροστατευτική δράση των ω-3 λιπαρών οξέων αναγνώρισε πρώτος ο Dr Sinclair, ο οποίος πρότεινε ότι η αθηροσκλήρωση ίσως να οφείλεται σε ανεπάρκεια λιπαρών οξέων [206]. Σχετικά πρόσφατη μετανάλυση που περιλάμβανε προοπτικές μελέτες και 200.575 άτομα, έδειξε ότι η κατανάλωση ψαριού σχετίζεται αντίστροφα με τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά [207].

Πληθώρα αξιοσημείωτων ερευνών έχουν γίνει σε αυτόν τον τομέα. Η μελέτη των Επτά Χωρών, η οποία είχε προοπτικό χαρακτήρα, ήταν από τις πρώτες που συνέδεσε την κατανάλωση ψαριού και επομένως ω-3 λιπαρών οξέων με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στην μελέτη συμμετείχαν άνδρες ηλικίας 50-69 ετών και το διάστημα παρακολούθησης ήταν 15 χρόνια. Η ανάλυση των δεδομένων ύστερα από στάνταριση με διάφορους συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, διατροφικά χαρακτηριστικά, κάπνισμα, κλπ) έδειξε ότι η κατανάλωση λιπαρού ψαριού σε σχέση με κατανάλωση μη λιπαρού συσχετίστηκε με 34% μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου [208].

Στην Nurses' Health Study, που έγινε με παρόμοιο τρόπο σχεδιασμού με την προηγούμενη και εξετάστηκε πάλι η κατανάλωση ψαριού και άρα ω-3 λιπαρών οξέων με την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου συμμετείχαν μόνο γυναίκες ηλικίας 30-59 ετών. Η έρευνα ξεκίνησε το 1980 και το διάστημα παρακολούθησης ήταν 16 χρόνια κατά τη διάρκεια των οποίων καταγράφονταν τα θανατηφόρα και μη εμφράγματα του μυοκαρδίου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε σχέση με τις γυναίκες που κατανάλωναν σπάνια ψάρι (λιγότερο από 1 φορά το μήνα), ο κίνδυνος θανάτου από στεφανιαία νόσο μειωνόταν κατά 21%, 24%, 29% και 34% μετά από κατανάλωση ψαριού 1 με 3 φορές το μήνα, 1 φορά την εβδομάδα, 2 με 4 φορές την εβδομάδα και περισσότερες από 5 φορές την εβδομάδα αντίστοιχα. Η αντίστροφη συσχέτιση κατανάλωσης ψαριού και ω-3 λιπαρών οξέων φάνηκε ισχυρότερη για καρδιαγγειακό θάνατο σε σχέση με μη θανατηφόρο επεισόδιο [209].

Οι Mizushima et al, σε έρευνά τους καταλήγουν ότι υπάρχει αλληλοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ εβδομαδιαίας συχνότητας κατανάλωσης ψαριών και μείωσης των παραγόντων κινδύνου στεφανιαίας νόσου π.χ υπέρταση, παχυσαρκία, γλυκοαιμογλοβίνη [210].

Μελέτη ορόσημο για την ευεργετική επίδραση της κατανάλωσης ψαριών και ω-3 λιπαρών οξέων στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων αποτέλεσε η μελέτη NHANES I. Οι συμμετέχοντες ήταν άτομα της λευκής και μαύρης φυλής, ηλικίας 25-74 ετών και το διάστημα παρακολούθησης ήταν περίπου 19 έτη στο οποίο καταγράφονταν οι θάνατοι από καρδιαγγειακές παθήσεις και η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου. Για τα άτομα της λευκής φυλής η μελέτη έδειξε ότι η κατανάλωση ψαριού 1 φορά την εβδομάδα οδηγεί σε 24% χαμηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο ενώ παραπάνω κατανάλωση δεν έχει το ίδιο ευεργετικό αποτέλεσμα. Για τους συμμετέχοντες της μαύρης φυλής είχαμε τα ίδια αποτελέσματα αλλά χωρίς στατιστικά σημαντική ισχύ [211].

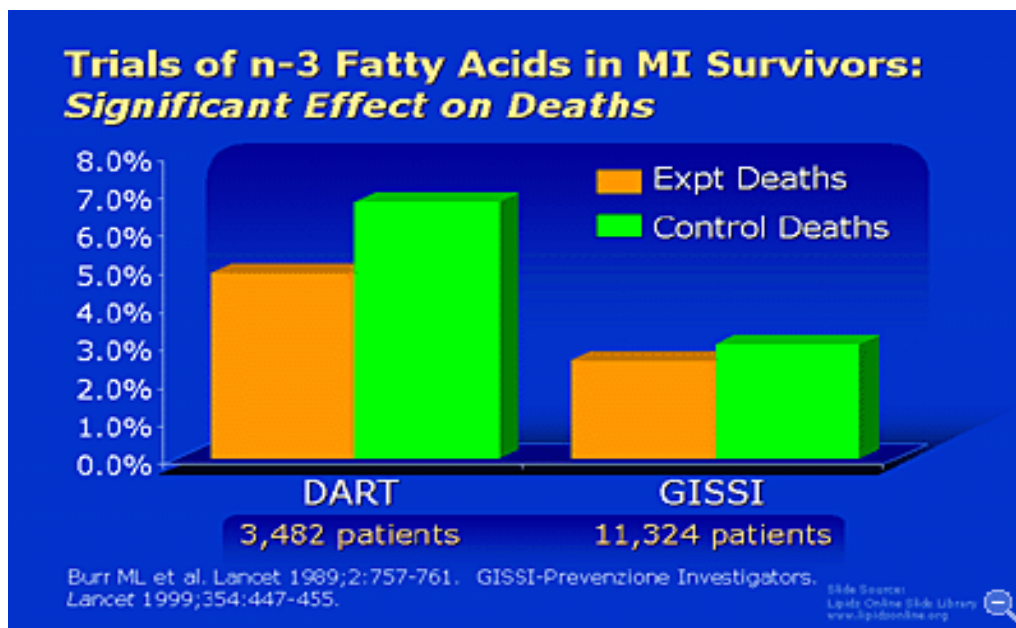
Τα αποτελέσματα της Western Electric Study αναφέρουν ότι οι άνδρες που καταναλώνουν 35 γραμμάρια ή περισσότερο ψάρι ημερησίως έχουν μικρότερη πιθανότητα 40% για θάνατο από στεφανιαία νόσο σε σχέση με αυτούς που δεν καταναλώνουν καθόλου [212].

Την ευεργετική επίδραση της διατροφής και ιδιαίτερα των ω-3 λιπαρών οξέων στην δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου ανέδειξε η μελέτη DART. Σε αυτήν συμπεριλήφθηκαν άνδρες ηλικίας έως 70 ετών, οι οποίοι είχαν εκδηλώσει ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες όπου στην πρώτη λάμβαναν 0,33 γραμμάρια ψαριού ημερησίως και στη δεύτερη 0,10 γραμμάρια ψαριού ημερησίως. Μετά από 2 χρόνια επανεξέτασης και παρακολούθησης, τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση 29% στην θνησιμότητα από κάθε αιτία στην ομάδα με την υψηλότερη σύσταση κατανάλωσης ψαριού σε σχέση με την άλλη ομάδα ασθενών [213].

Μία ακόμα μεγαλύτερη, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, προοπτική μελέτη έρχεται να παραθέσει τα δικά της αποτελέσματα επιβεβαιώνοντας την παραπάνω παρατήρηση. Στην GISSI- Prevention Study συμμετείχαν 11.324 ασθενείς με προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσο. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 4 ομάδες, όπου στην πρώτη έδιναν συμπλήρωμα ω-3 λιπαρών οξέων 1γρ/ημέρα, στην δεύτερη συμπλήρωμα βιταμίνης E 300mg/ημέρα, στην τρίτη και τα δύο συμπληρώματα και στην τέταρτη μόνο διατροφικές συμβουλές. Μετά από 3,5 χρόνια παρακολούθησης και καταγραφής όλων των καρδιαγγειακών επεισοδίων αλλά και των θανάτων από καρδιαγγειακό επεισόδιο ή από άλλη αιτία, φάνηκε ότι η ομάδα που λάμβανε το συμπλήρωμα ω-3 λιπαρών οξέων είχε 10% χαμηλότερο

καρδιαγγειακό κίνδυνο ενώ αντίστοιχη προστατευτική δράση δεν παρατηρήθηκε στις άλλες ομάδες [214].

Σε μία άλλη μελέτη όπου χώρισαν το δείγμα σε 3 ομάδες, σε αυτήν που χορηγούσαν ιχθυέλαια (EPA + DHA 1.8 gr/ημέρα), σε αυτή που έδιναν έλαιο από μουστάρδα και σε αυτήν που δεν έδιναν τίποτα από τα δύο κατέληξαν μετά από 1 χρόνο ότι τα καρδιαγγειακά επεισόδια ήταν 25%, 28% και 35% για την κάθε ομάδα αντίστοιχα [215].



Εικόνα 3.14: Επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στον καρδιαγγειακό θάνατο σε εμφραγματίες ασθενείς[213]

Στις προηγούμενες έρευνες φάνηκε ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα παρέχουν μια προστατευτική δράση στο μυοκάρδιο σε ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Το γεγονός αυτό αποδίδεται καλύτερα στο παραπάνω διάγραμμα, όπου οι θάνατοι μειώθηκαν στις μελέτες παρέμβασης με χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων.

Η προστατευτική δράση των ω-3 λιπαρών οξέων στο καρδιαγγειακό σύστημα θεωρείται ότι επιτυγχάνεται μέσω συγκεκριμένων μηχανισμών που έχουν αντιθρομβωτική, υποτριγλυκεριδιαμική, υποτασική, αντι-αρρυθμική και αντιφλεγμονώδη δράση.

Την επίδραση των ω-3 στον καρδιακό ρυθμό έχουν μελετήσει διάφοροι ερευνητές στα καρδιακά κύτταρα ανθρώπων και ζώων. Οι Burr et al και οι Lorigeril et al στις μελέτες τους έδειξαν ότι στην δευτερογενή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, η αύξηση των ω-3 από το ψάρι ή τα συμπληρώματα ιχθυέλαιων και το ALA της δίαιτας μειώνει τον καρδιακό θάνατο κατά 29%, κατά

70% μετά από 2 χρόνια και κατά 37% μετά από 5 χρόνια παρακολούθησης. Η πρόσληψη του EPA στην μελέτη του Burr ήταν 0.3 και 0.1 gr/ημέρα στην ομάδα με και χωρίς παρέμβαση αντίστοιχα, ενώ στη μελέτη του Lorgèril το ALA ήταν περίπου 2 και 0.6 gr/ημέρα αντίστοιχα στις ομάδες. Και στις δύο μελέτες δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στη συγκέντρωση των λιπιδίων, υποθέτοντας ότι η ευεργετική επίδραση των ω-3 οφείλεται στην αντι-αρρυθμική και αντι θρομβωτική τους δράση [213] [216].

Η πρόσληψη ω-3 πολυακόρεστων είναι γεγονός ότι έχει ευεργετικές επιδράσεις σε διάφορες λειτουργίες του οργανισμού. Ακριβής δοσολογία δεν έχει οριστεί, όμως από μετανάλυση που περιλάμβανε 11 μελέτες κατέληξαν ότι μία μέση κατανάλωση τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου σε σχέση με κατανάλωση μίας φορά το μήνα. Η αντίθετη περίπτωση της πολύ υψηλής κατανάλωσης δεν έχει ακόμα ξεκάθαρα αποτελέσματα [207].

Η κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων φαίνεται να παρέχει προστασία τόσο έναντι των παθολογικών διεργασιών που οδηγούν σε καρδιαγγειακά νοσήματα (αθηροσκλήρωση), όσο και έναντι των διαδικασιών που προκαλούν θάνατο (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου). Η ευεργετική τους δράση ασκείται σε ένα πλήθος παραγόντων που εμπλέκονται τόσο στην εμφάνιση καρδιαγγειακών, όσο και στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης, συμβάλλοντας με αυτό τον τρόπο στην αργή εξέλιξη της νόσου. Πιο κάτω παρουσιάζεται ένας πίνακας με τις επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων στους διάφορους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου [217].

Πίνακας 3.1: Παράγοντες καρδιαγγειακής θνησιμότητας και πως επηρεάζονται από την πρόσληψη πολυακόρεστων ω-3 λιπαρών οξέων[217]

Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου	Επίδραση ω-3 πολυακόρεστων
Συγκέντρωση TG στο πλάσμα (σε κατάσταση νηστείας και μεταγευματικά)	↓
Παραγωγή χημειοτακτικών μορίων	↓
Παραγωγή παραγόντων ανάπτυξης	↓
Έκφραση μορίων προσκόλλησης στην επιφάνεια των κυττάρων	↓
Παραγωγή των φλεγμονωδών εικοσανοειδών και κυτταροκινών	↓
Αρτηριακή πίεση	↓

Ενδοθηλιακή χαλάρωση	↑
Θρόμβωση	↓
Καρδιακή αρρυθμία	↓
Καρδιακός παλμός	↑
Σταθερότητα αθηρωματικής πλάκας	↑

Κορεσμένα λιπαρά οξέα

Αντίστοιχη έρευνα των Asherio et al, υποδεικνύει τον επιβαρυντικό ρόλο του κορεσμένου λίπους όταν σε αντικατάστασή του με υδατάνθρακες, μονοακόρεστα ή πολυακόρεστα λιπαρά οξέα παρατηρήθηκε μείωση της LDL χοληστερόλης 13mg/dl, 15mg/dl και 18mg/dl αντίστοιχα. Το γεγονός αυτό οδήγησε σε επικείμενη μείωση του σχετικού κινδύνου για στεφανιαία νόσο [218].

Η μελέτη των Επτά Χωρών παραθέτει και αυτή τα δικά της αποτελέσματα σχετικά με την επίδραση του κορεσμένου λίπους στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Μετά από 25 χρόνια παρακολούθησης, παρατηρήθηκαν ισχυρές συσχετίσεις μεταξύ των κορεσμένων λιπαρών οξέων του αίματος (ιδιαίτερα λαυρικό, μυριστικό, στεαρικό, παλμιτικό) και αυξημένης θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο [219].

Τρανς λιπαρά οξέα

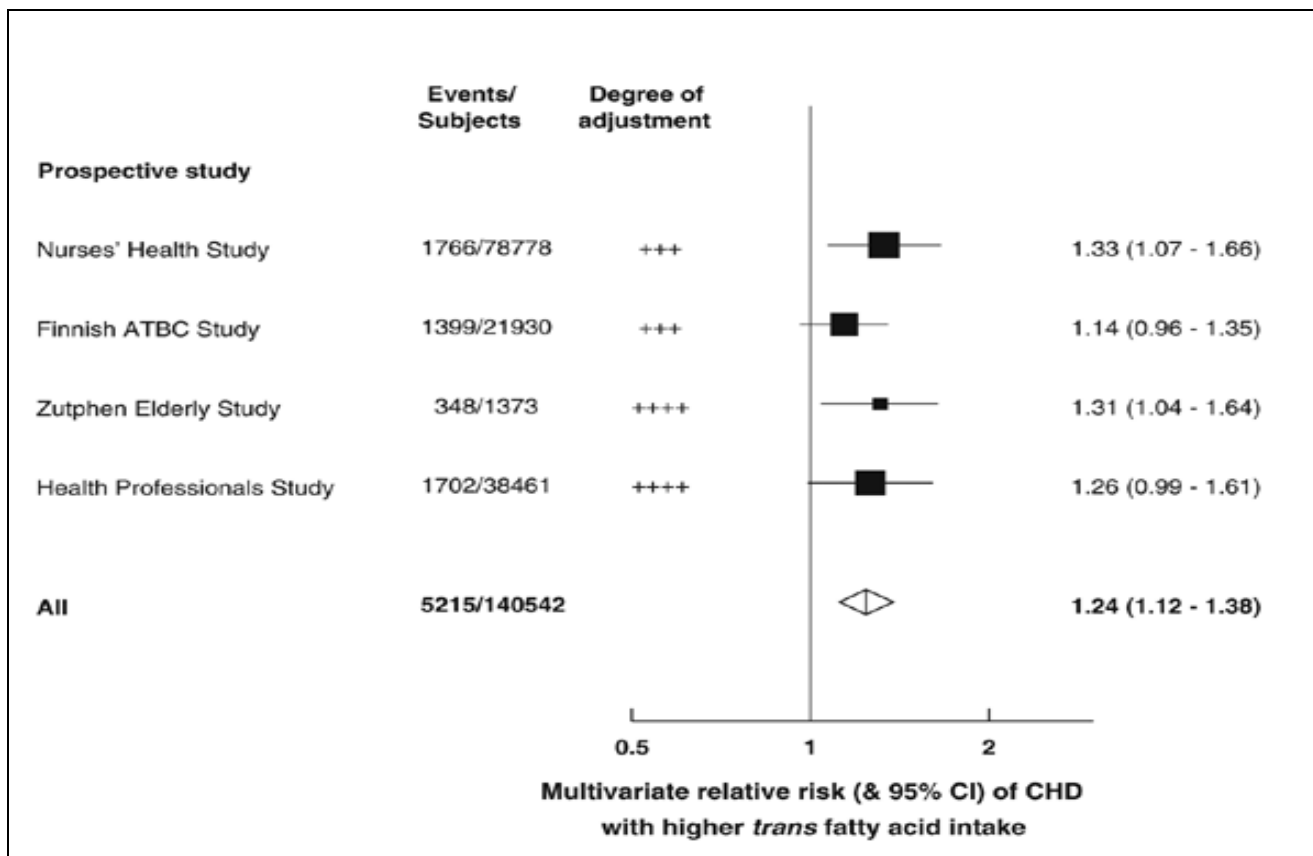
Τα αποτελέσματα της προοπτικής μελέτης Nurses Health Study έδειξαν ότι τα υψηλά επίπεδα trans λιπαρών οξέων σε ποσοστά άνω του 7% της ενεργειακής πρόσληψης, οδήγησαν σε αύξηση της LDL και μείωση της HDL χοληστερόλης στον ορό [209]. Ακόμα, αυξημένη πρόσληψη υδρογονωμένων φυτικών ελαίων έδειξε ότι αυξάνει την ολική χοληστερόλη και το λόγο LDL/ HDL και ολική χοληστερόλη / HDL, ενώ αύξηση των τριγλυκεριδίων παρατηρείται μετά από υψηλή κατανάλωση trans λιπαρών οξέων [220].

Από τα παραπάνω, γίνεται κατανοητός ο λόγος που τα trans λιπαρά οξέα σχετίζονται σημαντικά με την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων, στεφανιαίας νόσου αλλά ακόμα και διαβήτη. Το γεγονός αυτό κατά ένα μέρος εξηγείται από τις δυσμενείς επιπτώσεις των trans στο λιπιδαιμικό προφίλ.

Ακόμα, από στοιχεία μετανάλυσης προοπτικών μελετών σχετικά με την κατανάλωση trans λιπαρών οξέων και ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου, φαίνεται ότι συγκλίνουν με τα προηγούμενα αποτελέσματα, αφού προκύπτει ότι ο συνολικός σχετικός κίνδυνος για ΣΦ είναι 1,24 και επομένως

ότι τα trans λιπαρά οξέα αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης ΣΦ.

Πίνακας 3.2: Μετανάλυση που δείχνει τη σχέση κατανάλωσης trans λιπαρών οξέων και εμφάνισης στεφανιαίας νόσου [221]



3.6.2. Λιπαρά οξέα και αντιαρρυθμική δράση

Οι James et al, υποστηρίζουν ότι η παρουσία ω-3 στη φωσφολιπιδική μεμβράνη των κυττάρων του μυοκαρδίου μειώνει την ηλεκτρική διεγερσιμότητα και ρυθμίζει την δραστηριότητα διαφόρων ιοντικών καναλιών π.χ. ασβεστίου, καλίου, νατρίου. Με τη δράση αυτή επιτυγχάνεται η ηλεκτρική σταθερότητα του κυττάρου και αποφεύγονται οι αρρυθμίες. Η μικρή καρδιακή συχνότητα θεωρείται ότι σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα σε εμφραγματίες ασθενείς και πιθανώς η πρόσληψη ω-3 να έχει και γι'αυτούς αντι-αρρυθμική επίδραση [222].

Επιπλέον, οι Christensen et al, ανέφεραν θετική συσχέτιση ανάμεσα στη σύσταση σε ω-3 στα αιμοπετάλια και του καρδιακού παλμού σε ασθενείς με διαβήτη τύπου I. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου I και II συμπλήρωσαν ερωτηματολόγια σχετικά με την κατανάλωση ψαριού, ενώ μετρήθηκε η σύσταση των PUFA στα αιμοπετάλια και ο 24ωρος καρδιακός παλμός. Η κατανάλωση ψαριού στους ασθενείς σχετίστηκε θετικά με την σύσταση σε ω-3 στα αιμοπετάλια. Στους ασθενείς με τύπου I

διαβήτη παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση και με τον καρδιακό παλμό, κάτι που δεν φάνηκε στην άλλη ομάδα [223].

Μελέτες των McLennan [224] και Charnock [225] σε πειραματόζωα έδειξαν ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα, περισσότερο από τα ω-6, μπορούν να προστατέψουν από ισχαιμικά επεισόδια που οφείλονται σε οξείες αρρυθμίες της καρδιάς. Οι Kang et al αναφέρουν ότι τα ω-3 στα καρδιακά κύτταρα τα κάνουν λιγότερο διεγέρσιμα, ρυθμίζοντας την αγωγιμότητα του νατρίου και των άλλων ιόντων [226]. Τα ω-3 λιπαρά οξέα φαίνεται ότι μπορούν να επιδράσουν άμεσα στις καρδιακές αρρυθμίες. Σε ασθενείς με ταχυκαρδία και με εμφυτευμένο βηματοδότη όταν χορήγησαν διάλυμα 3,8 gr ω-3 πολυακόρεστων, παρατήρησαν μείωση στις αρρυθμίες στην κολπική μαρμαρυγή [217].

3.6.3. Λιπαρά οξέα και αντιθρομβωτική δράση

Μία άλλη ευεργετική δράση των ω-3 είναι η αντιθρομβωτική. Αυτή εξηγείται μέσω της μειωμένης σύνθεσης των εικοσανοειδών που προέρχονται από το αραχιδονικό όταν επικρατούν τα ω-3. Έτσι, οι προσταγλαδίνες και οι θρομβοξάνες που παράγονται, έχουν διαφορετικές δομικές και βιολογικές λειτουργίες από αυτές που προέρχονται από τα ω-6. Οι θρομβοξάνες λοιπόν TXA_3 και οι προσταγλαδίνες PGI_2 δεν ευνοούν την συσσώρευση αιμοπεταλίων και με αυτό τον τρόπο τα ω-3 θεωρείται ότι προωθούν ένα λιγότερο θρομβωτικό περιβάλλον [227].

Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγει και μελέτη του Calder, στην οποία φάνηκε ότι η κατανάλωση EPA και DHA μειώνουν το AA στους ιστούς, αναστέλλοντας την σύνθεσή του και μειώνοντας τα επίπεδά του στα φωσφολιπίδια των μεμβρανών. Τα εικοσανοειδή που προέρχονται από το EPA προκαλούν λιγότερη αγγειοσυστολή και επομένως συσσώρευση αιμοπεταλίων σε σχέση με τα εικοσανοειδή από το AA. Με αυτό τον τρόπο τα ιχθυέλαια θα μπορούσαν να θεωρηθούν ότι προάγουν την ισορροπία θρομβοξανών-προσταγλαδινών [217].

Ένας από τους βασικούς παράγοντες για την εκδήλωση στεφανιαίας νόσου είναι ο σχηματισμός θρόμβων. Την δράση των μονοακόρεστων στη διαδικασία της αιμόστασης μελέτησαν οι Perez-Jimenez και κατέληξαν ότι η κατανάλωσή τους φαίνεται να προκαλεί μείωση του κολλαγόνου στα αιμοπετάλια, μείωση των επιπέδων του παράγοντα von Willebrand καθώς και μείωση των επιπέδων PAI-1 στο πλάσμα κατά την ινωδόλυση.

3.6.4 Λιπαρά οξέα και δράση στη σύνθεση TG

Η ευεργετική επίδραση των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων και κυρίως του ελαιολάδου σε διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι η υψηλή κατανάλωση MUFA σε σχέση με την τυπική αμερικάνικη διαίτα προκαλεί μείωση της ολικής και LDL χοληστερόλης κατά 10% και 14% αντίστοιχα, καθώς και μείωση στα επίπεδα των TG κατά 13%. Αυτό εξηγείται είτε εξαιτίας αλλαγών στη σύσταση των VLDL λιποπρωτεϊνών, είτε εξαιτίας αλλαγών στη δράση ενζύμων που αυξάνουν τον καταβολισμό των VLDL και μειώνουν τα τριγλυκερίδια του αίματος. Μία τέτοιου είδους διαίτα, υψηλή σε μονοακόρεστα οδήγησε σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 25% [229].

Παρόμοια έρευνα σε διαβητικούς τύπου II που συνέκρινε μία διαίτα χαμηλή σε λίπος και υψηλή σε υδατάνθρακες με μία πλούσια σε μονοακόρεστα παρουσίασε σημαντικές μειώσεις στα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας και των TG και σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της HDL και στην ινσουλινοευαισθησία στην ομάδα με την υψηλή κατανάλωση MUFA σε σχέση με την άλλη ομάδα [230]. Οι ερευνητές μετά από ένα χρόνο παρακολούθησης συμπέραναν ότι η συγκεκριμένη διαίτα σχετίζεται με καλύτερο μεταβολικό προφίλ στους ασθενείς με διαβήτη τύπου II.

Από μελέτες φάνηκε ότι τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα που παρατηρούνται σε κατάσταση νηστείας ή μεταγευματικά, αυξάνουν την πιθανότητα για καρδιαγγειακά και ότι η ημερήσια κατανάλωση 4 γραμμαρίων ω-3 λιπαρών οξέων που προέρχονται από ιχθυέλαια μειώνει τις συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων κατά 25-30% [231]. Πιθανή εξήγηση αποτελεί η μείωση στη σύνθεση των VLDL που προκαλούν τα ω-3 σύμφωνα με μελέτες κινητικής σε ανθρώπους και πειραματόζωα [232].

Στις περισσότερες μελέτες που έχουν γίνει στους διαβητικούς η κατανάλωση ιχθυελαίων δείχνει να μειώνει σημαντικά τη συγκέντρωση των τριακυλογλυκερολών του πλάσματος, ενώ σε ορισμένες φαίνεται να αυξάνεται η γλυκόζη στο πλάσμα. Συνήθως, πρόσληψη >3gr ανά ημέρα δείχνει στις περισσότερες μελέτες ότι είναι αρκετή για σημαντική μείωση των TG [233].

3.6.5 Λιπαρά οξέα και επίδραση στην αρτηριακή πίεση

Την μικρή αλλά σημαντική υποτασική επίδραση των ω-3 τόσο σε νορμοτασικούς όσο και σε υπερτασικούς επιβεβαιώνει πρόσφατη μετανάλυση των Geleijnse et al [234]. Το αποτέλεσμα της μετανάλυσης 36 μελετών που συμπεριλήφθηκαν έδειξε ότι η καθημερινή πρόσληψη περίπου 3,7

γραμμαρίων ιχθυέλαιου προκαλεί μείωση της συστολικής πίεσης κατά 2,1 mmHg και της διαστολικής κατά 1,6 mmHg. Σε υπερτασικούς και σε άτομα άνω των 45 ετών η μείωση φάνηκε να είναι μεγαλύτερη. Οι πιθανοί μηχανισμοί φαίνεται να είναι αφενός μεν η ενσωμάτωση EPA και DHA στα φωσφολιπίδια των μεμβρανών που βελτιώνει την αρτηριακή λειτουργία, και αφετέρου ότι τα EPA και DHA βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία με την αύξηση της απελευθέρωσης NO [235].

Ακόμα, μελέτη των Fanaian et al, σε ασθενείς τύπου II που ακολουθούσαν δύο διαφορετικά είδη διαίτας (είτε χαμηλή σε λίπος και υψηλή σε υδατάνθρακες είτε πλούσια σε MUFA) έδειξε ότι η διαίτα πλούσια σε MUFA προκάλεσε μείωση της συστολικής και διαστολικής πίεσης [236].

3.6.6 Λιπαρά οξέα και τροποποίηση της φλεγμονώδους απόκρισης

A) Επίδραση των λιπαρών οξέων σε μεσολαβητές πρωτεϊνικής φύσεως

Η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα CRP, TNF-α και IL-6 αποτελούν σοβαρούς παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών και διαβήτη. Σε μελέτη των Tobias Pischon et al, σε δείγμα 405 υγιών ανδρών και 454 υγιών γυναικών ερευνήθηκε η σχέση ανάμεσα στην συνήθη πρόσληψη από τη διαίτα ω-3 και ω-6 και των δεικτών φλεγμονής στο πλάσμα.

Το αποτέλεσμα της μελέτης έδειξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων από τα ψάρια και του υποδοχέα στο πλάσμα TNF-α, ενώ η σχέση γινόταν ισχυρότερη σε συνδυασμό με υψηλή πρόσληψη ω-6. Το πόρισμα αυτής της μελέτης έρχεται σε αντίθεση με την υπόθεση πως τα ω-6 λιπαρά οξέα ανταγωνίζονται τη δράση των ω-3 λιπαρών οξέων. Τα ω-6 φαίνεται να αυξάνουν τα επίπεδα των προ-φλεγμονωδών κυταροκινών σε χαμηλή κατανάλωση ω-3. Ωστόσο, ο συνδυασμός και των δύο φαίνεται να μειώνει τη συγκέντρωση των κυταροκινών [237].

Σε μελέτη των Lopez-Garcia εξετάστηκε η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων και η πιθανή συσχέτισή τους με δείκτες φλεγμονής και ενδοθηλιακής λειτουργίας. Από την Nurse's Health Study, δείγμα 727 υγιών γυναικών επιλέχθηκε και με ερωτηματολόγια συχνότητας έγινε η προσέγγιση της διαιτητικής πρόσληψης. Μετά από 2 χρόνια παρατήρησης και με ανάλυση από δείγμα αίματος βρέθηκε ότι η πρόσληψη ALA σχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα στο πλάσμα CRP, IL-6 και E-σελεκτίνης και η πρόσληψη EPA και DHA σχετίστηκαν αρνητικά με τα μόρια προσκόλλησης sICAM-1 και iCAM-1. Οι συσχετίσεις αυτές δεν άλλαξαν με την πρόσληψη βιταμίνης E,

διαιτητικών ινών, trans λιπαρών οξέων ή με τη χρήση μετεμμηνοπαυσιακής θεραπείας. Το αποτέλεσμα της μελέτης έδειξε ότι η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα των παραπάνω δεικτών φλεγμονής και ενδοθηλιακής λειτουργίας και αυτό ίσως εξηγεί την καρδιοπροστατευτική τους δράση.

Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκαν και τα εξής: οι γυναίκες που κατανάλωναν περισσότερο EPA και DHA ήταν μεγαλύτερες σε ηλικία, είχαν μειωμένη πρόσληψη υδατανθράκων και ακολουθούσαν μετεμμηνοπαυσιακή θεραπεία σε σχέση με τις υπόλοιπες που κατανάλωναν λιγότερα ω-3 [238].

Μία από τις θετικές επιδράσεις των ω-3 σε διάφορους παράγοντες που οδηγούν σε φλεγμονώδεις καταστάσεις αποτελεί και η σταθερότητα που προσδίδουν στην αθηροσκληρωτική πλάκα. Η ρήξη της πλάκας που αποτελεί την μοιραία και σοβαρή επίπτωση της χρόνιας αθηροσκλήρωσης, καταλήγει στην απελευθέρωση του περιεχομένου της σε ένα ήδη υψηλό προ-θρομβωτικό περιβάλλον [239]. Τα κύρια χαρακτηριστικά της πλάκας, που επηρεάζουν τη δομή της, είναι η λεπτή ινώδης κάψα και τα αυξημένα φλεγμονώδη κύτταρα όπως μονοκύτταρα, μακροφάγα, κλπ. Τα ω-3 λιπαρά οξέα φαίνεται ότι σταθεροποιούν την αθηροσκληρωτική πλάκα μειώνοντας τη διήθηση αλλά και την ενεργότητα των κυττάρων του ανοσοποιητικού και της φλεγμονής (μονοκύτταρα, μακροφάγα, λεμφοκύτταρα) στην πλάκα [240].

Μελέτη των Thies et al, μετά από χορήγηση συμπληρωμάτων EPA και DHA από ιχθυέλαια (1,4 g/ημέρα) έδειξε ότι τα ω-3 πολυακόρεστα ενσωματώνονται άμεσα στην αθηροσκληρωτική πλάκα και προκαλούν δομικές αλλαγές που επιφέρουν μεγαλύτερη σταθερότητα [241].

Αρκετές μελέτες αναφέρονται στη δράση του ενδοθηλίου και τη σχέση του με την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Τα υγιή ενδοθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν κατάλληλες ποσότητες NO και PGI₂ για να εμποδίσουν την συσσώρευση αιμοπεταλίων και με αυτό τον τρόπο αποφεύγεται και η αθηροσκλήρωση. Οι ελεύθερες ρίζες έχουν την δυνατότητα να απενεργοποιούν την παραγωγή NO και PGI₂ και να προάγουν αθηροσκληρωτικές διαδικασίες. Το ίδιο κάνουν και οι προ-φλεγμονώδεις κυταροκίνες όπως οι IL-6, IL-1b και ο TNF-a που ευνοούν το οξειδωτικό στρες και την παραγωγή ελευθέρων ριζών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα λευκοκύτταρα [242]. Το οξειδωτικό στρες έχει φανεί ότι προκαλεί βλάβη στο ενδοθήλιο και μειωμένη παραγωγή NO και PGI₂.

Η επίδραση των ω-3 στην αγγειακή λειτουργία είναι άμεση εξαιτίας της ενσωμάτωσής τους στα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα. Το EPA και το DHA ασκούν αγγειοχαλαρωτικές επιδράσεις στο ενδοθήλιο με την αύξηση της παραγωγής NO, το οποίο με μια σειρά αντιδράσεων καταστέλλει την αθηροσκλήρωση. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι ιδιαίτερα σοβαρή κατάσταση γιατί σχετίζεται με καρδιαγγειακά νοσήματα και έναρξη αθηρογένεσης [63].

Τα πολυακόρεστα EPA, DHA και AA φαίνεται πως συμπεριφέρονται ως ενδογενή αντιφλεγμονώδη μόρια, αφού εμποδίζουν το σχηματισμό ελευθέρων ριζών και ελαττώνουν την σύνθεση και έκκριση της IL-6 και του TNF-α [243] [244].

Σε επιδημιολογική μελέτη όπου πάρθηκε δείγμα από την Nurses Health Study, μελετήθηκε η κατανάλωση trans λιπαρών οξέων και η πιθανή συσχέτιση με δείκτες φλεγμονής και αγγειακής δυσλειτουργίας. Τα αποτελέσματα έδειξαν θετική συσχέτιση στην ομάδα με υψηλό ποσοστό πρόσληψης trans και των επιπέδων CRP, ιντερλευκίνη-6, των μορίων προσκόλλησης sICAM-1 και sVCAM-1, STNFR-2, E-σελεκτίνης, TNF-α.. Μετά από 3 χρόνια παρατήρησης οι γυναίκες με υψηλά επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών ανέπτυξαν καρδιαγγειακά, γεγονός που αποδόθηκε στη θετική σχέση trans λιπαρών οξέων και δεικτών φλεγμονής και αγγειακής δεισλειτουργίας [163][238].

Επίδραση των ω-3 σε μεσολαβητές φλεγμονής, στους οποίους περιέχονται και πρωτεϊνικής φύσεως μεσολαβητές παρατηρούνται στον πίνακα 3.3 πιο κάτω.

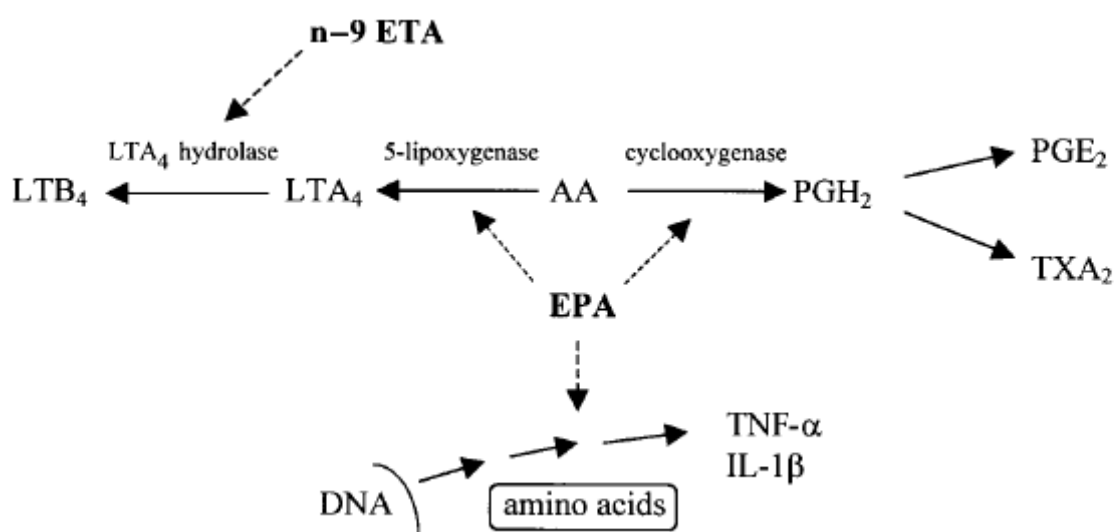
B)Επίδραση των λιπαρών οξέων σε λιποειδικούς μεσολαβητές

Λιπαρά οξέα και εικοσανοειδή

Ο συνδετικός κρίκος των λιπαρών οξέων με τη φλεγμονή είναι η οικογένεια των εικοσανοειδών, που παράγονται από τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα των μεμβρανών των φλεγμονωδών κυττάρων με 20 άτομα C. Άτομα που καταναλώνουν μια τυπική δυτική δίαιτα περιέχουν στις μεμβράνες των παραπάνω κυττάρων περίπου 20% αραχιδονικό οξύ (AA) και γι'αυτό το λόγο αποτελούν συνήθως το κύριο υπόστρωμα για την σύνθεση των εικοσανοειδών. Σε αυτά ανήκουν οι προσταγλαδίνες, οι θρομβοξανές, τα λευκοτριένια και τα υδροξυεικοσατετρανοικά οξέα. Τα διάφορα κύτταρα όπως τα ουδετερόφιλα, μακροφάγα, μονοκύτταρα παράγουν διαφορετικές ποσότητες εικοσανοειδών.

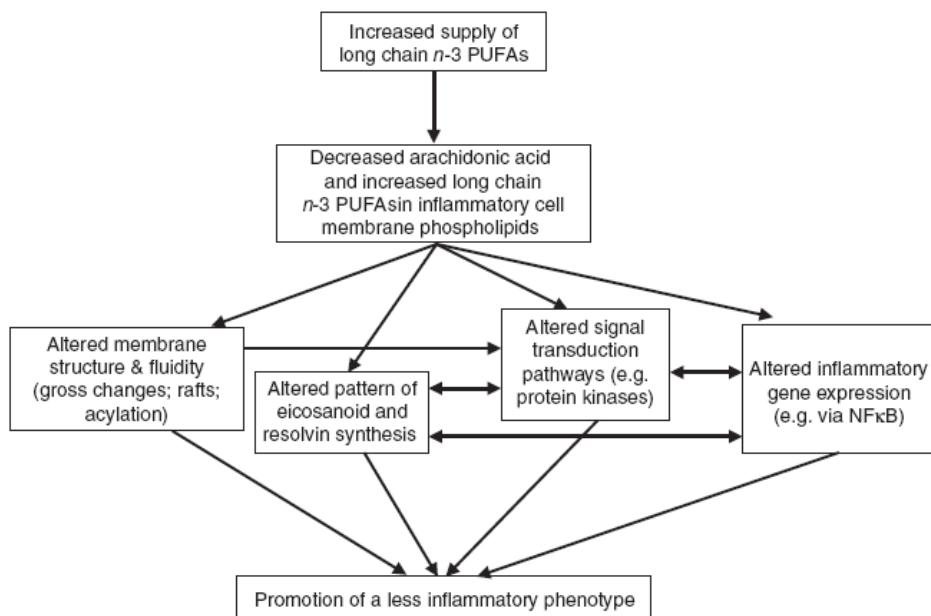
Αυξημένη κατανάλωση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων EPA και DHA είτε μέσω της δίαιτας, είτε με κάψουλες ως συμπλήρωμα προκαλεί αυξημένη εναπόθεση αυτών των λιπαρών οξέων στα φωσφολιπίδια των μεμβρανών των φλεγμονωδών κυττάρων. Όπως γίνεται αντιληπτό, εξαιτίας του ανταγωνισμού μεταξύ ω-3 και ω-6, το ποσοστό του αραχιδονικού οξέος είναι πολύ μικρό και επομένως δεν υπάρχει αρκετό υπόστρωμα για την σύνθεση εικοσανοειδών από αραχιδονικό. Έτσι δικαιολογείται ο τρόπος με τον οποίο η χορήγηση συμπληρωμάτων ιχθυελαίων οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή PGE₂, TXB₂, LTB₄, 5-HETE, LTE₄ από τα φλεγμονώδη κύτταρα [245].

Η PGE₂ έχει προφλεγμονώδη δράση που περιλαμβάνει τον πυρετό, αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και αγγειοσυστολή, πόνο και οίδημα και επιπλέον προάγει την παραγωγή της ιντερλευκίνης-6 από τα μακροφάγα. Το LTB₄ αποτελεί χημειοτακτικό παράγοντα και διεγείρει τα ουδετερόφιλα. Το AA είναι το βασικό πρόδρομο των PGE₂ και LTB₄ μέσω των ενζυμικών οδών της κυκλοοξυγονάσης και της 5-λιποξυγονάσης αντίστοιχα. Το EPA αποτελεί υπόστρωμα για τη δράση της κυκλοοξυγονάσης και τη σύνθεση PGE₃ και υπόστρωμα για την 5-λιποξυγονάση και τη σύνθεση LTB₅, οι οποίες έχουν φλεγμονώδεις δράσεις. Στην εικόνα 3.15 παρατηρούμε την επίδραση των ω-3 και ω-9 λιπαρών οξέων στην παραγωγή των λιποειδικών μεσολαβητών. Τα βέλη με συνεχόμενη γραμμή υποδεικνύουν τη σύνθεση και αυτά με τη διακεκομμένη, την αναστολή της σύνθεσης.



Εικόνα 3.15: Επίδραση των ω-3 και ω-9 λιπαρών οξέων στην παραγωγή λιποειδικών μεσολαβητών[246]

Η φλεγμονή εμφανίζεται σε διάφορα σημεία του σώματος. Κοινό χαρακτηριστικό όλων των φλεγμονωδών καταστάσεων και ασθενειών είναι η υπερβολική και άσκοπη παραγωγή ενδιάμεσων φλεγμονωδών παραγόντων, των εικοσανοειδών και των κυταροκινών. Με την αυξημένη πρόσληψη μακριάς αλύσου πολυακόρεστων λιπαρών οξέων από ψάρια και ιχθυέλαια, αυτά μετατοπίζουν το αραχιδονικό, αναστέλλουν το μεταβολισμό του και πετυχαίνουν την μειωμένη παραγωγή εικοσανοειδών, ενώ αυξάνουν την παραγωγή των αντι-φλεγμονωδών ρεσολβινών, με έμμεση αλλαγή μεταγραφικών παραγόντων. Έτσι, τα PUFA χρησιμοποιούνται ως αντι-φλεγμονώδεις παράγοντες και δίνονται σε ασθενείς με οξείες ή χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στη χορήγηση συμπληρωμάτων ιχθυελαίων λόγω πιθανών παρενεργειών ή αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα όπως η βαρφερίνη σε ασθενείς με προβλήματα αιμορραγίας [247].



Εικόνα 3.16: Απεικόνιση των κυτταρικών μηχανισμών με τους οποίους τα ω-3 πολυακόρεστα προκαλούν μειωμένη αντίδραση στη φλεγμονή [245]

Στον παρακάτω πίνακα περιλαμβάνονται οι επιδράσεις των ω-3 σε λιποειδικούς μεσολαβήτες.

Πίνακας 3.3 Οι επιδράσεις των ω-3 σε μεσολαβητές φλεγμονής[64]

Παράγοντας	Λειτουργία	Επίδραση ω-3
Αραχιδονικό οξύ	Πρόδρομο των εικοσανοειδών, προκαλεί συσσώρευση αιμοπεταλίων, διεγείρει τα λευκοκύτταρα	↑
Θρομβοξάνη A₂	Συσσώρευση αιμοπεταλίων, αγγειοσυστολή, αύξηση ενδοκυτταρικού Ca ⁺²	↓
Προστακυκλίνη	Εμποδίζει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, αγγειοδιαστολή, αυξάνει την κυκλική AMP ²	↑
Λευκοτριένιο B₄	Χημειοτακτικός παράγοντας, αύξηση ενδοκυτταρικού Ca ⁺²	↓
Ιστικός παράγοντας πλασμινογόνου	Αυξάνει την ενδογενή ινωδόλυση	↑
Ινωδογόνο	Παράγοντας πήξης του αίματος	↓
Παραμορφωσιμότητα ερυθρών	Μειώνει την τάση για θρόμβωση και βελτιώνει την διανομή οξυγόνου στους ιστούς	↑
PAF	Διέγερση αιμοπεταλίων και λευκών	↓
PDGF	Χημειοτακτικός παράγοντας, επάγει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυικών κυττάρων και των μακροφάγων	↓

Ελεύθερες ρίζες	Προκαλεί κυτταρική βλάβη, ενισχύει την πρόσληψη LDL από τα μακροφάγα, διεγείρει το μεταβολισμό του αραχιδονικού	↓
Λιπιδικά υπεροξειδία	Διεγείρει το μεταβολισμό του AA	↓
IL-1 και TNF	Διεγείρουν το σχηματισμό ελευθέρων ριζών, τον πολλ/σμό των λεμφοκυττάρων και PAF, συμβάλλουν στην έκφραση των ICAM-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα, αναστέλλουν το πλασμινογόνο και γι αυτό είναι procoagulant	↓
EDRF	Μειώνει την αγγειοσυστολή στις αρτηρίες	↑
LDL		↓
HDL	Μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο	↑
Λιποπρωτεΐνη Α	Αθηρογόνος και θρομβογόνος παράγοντας	↓
TG και χυλομικρά	Συμβάλλουν στη μεταγευματική λιπαιμία	↓

Λιπαρά οξέα και PAF

Η δράση των λιπαρών οξέων και κυρίως των πολυακόρεστων στο μεταβολισμό του PAF έχει μελετηθεί. Από τα μονοακόρεστα, το ελαϊκό οξύ φαίνεται να αποτελεί πιθανό αναστολέα της επαγωγίμης από PAF συσσώρευσης αιμοπεταλίων στα κουνέλια. Η επίδραση του ελαϊκού στην απόκριση των αιμοπεταλίων οφείλεται στη μείωση της σύνθεσης της φωσφοινοσιτόλης [248].

Μελέτες in vitro έδειξαν ότι επώαση των ανθρώπινων μονοκυττάρων με EPA μείωσε τον σχηματισμό PAF [249]. Επιπλέον, η προσκόλληση των μονοκυττάρων στα επωασμένα ενδοθηλιακά κύτταρα βρέθηκε ότι μειώνεται παρουσία EPA και DHA. Αυτή η επίδραση των ω-3 συνέβη ανεξάρτητα από την έκφραση των μορίων προσκόλλησης ICAM-1, VCAM-1, E-σελεκτίνης, και P-σελεκτίνης και βρέθηκε ότι σχετίζεται με την μειωμένη σύνθεση του PAF από τα ενδοθηλιακά κύτταρα παρουσία EPA και DHA [250]. Πιο κάτω παραθέτονται οι μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις των λιπαρών οξέων και κυρίως των πολυακόρεστων στο μεταβολισμό του PAF.

Πίνακας 3.4. Επιδράσεις λιπαρών οξέων στο μεταβολισμό του PAF [170]

Λιπαρά οξέα	Κύτταρα/ Ιστός	Αποτέλεσμα
Ελαϊκό οξύ	Αιμοπετάλια	↓ PAF που προάγει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων
EPA	Μονοκύτταρα	↓ της παραγωγής από διεγερμένα με ιονοφόρο

		κύτταρα PAF
DHP	Επιθηλιακά	↓ PAF που διεγείρει την αύξηση Ca
EPA, DHP	HUVEC	↓ PAF
DHA	Περιτόναιο	↓ Θρομβίνης, TNF, ↓ προσκόλληση μονοκυττάρων
ALA	PMN	↓ PAF
ALA	PMN	↓ της παραγωγής από διεγερμένα με ιονοφόρο κύτταρα PAF, ↓ CoA-IT, ↓ ↑ λυσο-PAF AT, ↓ ↑ PAF- AH
EPA	Μονοκύτταρα	↓ της παραγωγής από διεγερμένα με ιονοφόρο κύτταρα PAF
EPA	Ουδετερόφιλα	↓ ↑ PAF
EPA, DHA	Νεφρικός ιστός	↓ λυσο-PAF AT
ALA	Νεφρικός ιστός	↓ PAF, ↓ CoA-IT, ↓ ↑ λυσο-PAF AT, ↓ ↑ PAF- AH
Ω-3 λιπαρά οξέα	Εγκέφαλος	↓ PAF
Ω-3 λιπαρά οξέα	Έντερο	↓ της παραγωγής από διεγερμένα με ιονοφόρο κύτταρα PAF
Ελαιόλαδο / τατσίγαρος συνολικά υδρόφιλα λιπίδια	Αιμοπετάλια/ Αορτή	↓ PAF, ↓ PAF που προέρχεται από τη συσσώρευση
EPA	Μονοκύτταρα	↓ της παραγωγής από διεγερμένα με ιονοφόρο κύτταρα PAF
EPA, DHP	Ουδετερόφιλα	↓ PAF, ↓ PAF που προέρχεται από τη συσσώρευση

Πολλές μελέτες σε ανθρώπους και ζώα αναφέρουν ότι τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ρυθμίζουν το μεταβολισμό του PAF. Ορισμένες από αυτές αναφέρονται στον παραπάνω πίνακα και σε αρκετές από

αυτές χορηγούσαν συμπληρώματα με ω-3 κυρίως α-λινολενικό, EPA, DHA και έλαια που περιέχουν υψηλές ποσότητες σε αυτά. Η παραγωγή του PAF φαίνεται να μειώνεται από τα μονοκύτταρα σε ορισμένες μελέτες και σε άλλες [251][252] να παραμένει αμετάβλητη στα ουδετερόφιλα. Ο εμπλουτισμός της δίαιτας με ω-3 πολυακόρεστα έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει το αραχιδονικό και ότι αυξάνει τη σύσταση σε ω-3 πολυακόρεστα στα πρόδρομα μόρια του PAF. Ο βαθμός ενσωμάτωσης των πολυακόρεστων στα φωσφολιπίδια των μεμβρανών εξαρτάται από το είδος του κυττάρου και των πολυακόρεστων. Μόλις μειωθεί η σύσταση σε αραχιδονικό στα φωσφολιπίδια, τα κύτταρα εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα για παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως εικοσανοειδών και PAF, και με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται η ευεργετική δράση απέναντι στις διάφορες καταστάσεις φλεγμονής. Η υψηλή εξειδίκευση της PLA₂ στα πρόδρομα μόρια του PAF που περιέχουν αραχιδονικό παρέχει μία πιθανή εξήγηση. Ακόμα, μία άλλη διαπίστωση που φαίνεται να επηρεάζει είναι η εξειδίκευση που εμφανίζει η c-PLA₂ σε μακριάς αλύσου πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που βρίσκονται στα φωσφολιπίδια [253].

Μελέτη των Yeo et al έδειξε μείωση της δραστηριότητας του λυσο-PAF AT στα νεφρικά μικροσώματα μετά από μακροχρόνια κατανάλωση δίαιτας εμπλουτισμένης σε EPA και DHA [254]. Αντίθετα, άλλοι ερευνητές δεν παρατήρησαν καμία διαφορά στην δραστηριότητα λυσο-PAF AT και PAF AH στα PMN ποντικών ανάμεσα σε δίαιτα εμπλουτισμένη με ιχθυέλαια και δίαιτα εμπλουτισμένη με α-λινολενικό [255]. Στοιχεία άλλων ερευνών αναφέρουν ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων με ελαιόλαδο οδηγεί σε μείωση των επιπέδων PAF και των αθηροσκληρωτικών διαδικασιών σε αθηρογόνα κουνέλια [256][257].

Μελέτες σε ανθρώπους που χορήγησαν ω-3 είχαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα [258] και στο βρογχικό άσθμα [259], αναφέροντας μειωμένη παραγωγή PAF και περιορισμό της φλεγμονής. Ωστόσο, μία μελέτη σε ασθενείς που υπέφεραν από περιφερική αγγειακή νόσο δεν είχε τα ίδια αποτελέσματα, αφού δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στην παραγωγή του PAF μετά από κατανάλωση ιχθυελαίου [260].

3.6.7 Λιπαρά οξέα και δράση ινσουλίνης

Είναι γεγονός ότι η ινσουλिनοευαισθησία, εκτός από το σωματικό βάρος, επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό και από το είδος του διαιτητικού λίπους. Επιδημιολογικά στοιχεία και μελέτες παρέμβασης δείχνουν ξεκάθαρα ότι το κορεσμένο λίπος μειώνει σημαντικά την ινσουλινοευαισθησία, ενώ τα μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα φαίνεται να τη βελτιώνουν, μέσω αλλαγών που πραγματοποιούν στη σύσταση των κυτταρικών μεμβρανών, οι οποίες αντικατοπτρίζουν και κατά ένα μέρος τη σύσταση του διατροφικού λίπους [261].

Τα ίδια αποτελέσματα επιβεβαιώνει και η μελέτη KANWU [262] στην οποία συμμετείχαν 162 άτομα. Το δείγμα χωρίστηκε σε 3 ομάδες όπου σε κάθε μία χορηγούσαν για τρεις μήνες είτε δίαιτα υψηλή σε κορεσμένα λιπαρά οξέα, είτε υψηλή σε μονοακόρεστα, ή συμπληρώματα με ιχθυέλαια πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα ή placebo. Η αντικατάσταση των διαιτητικών λιπαρών οξέων από κορεσμένα σε μονοακόρεστα μείωσε τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, αύξησε τη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και βελτίωσε την ινσουλινοευαισθησία.

Αύξηση των πολυακόρεστων με 20 και 22-άτομα άνθρακα, όπως των EPA, DHA και AA στις μεμβράνες, οδηγεί σε μεγαλύτερη ρευστότητα των μεμβρανών, σε αύξηση των ινσουλινοϋποδοχέων και της δράσης της ινσουλίνης. Στους ανθρώπους, ο λόγος ω-6/ κορεσμένα λιπαρά οξέα στο πλάσμα συσχετίζεται με την ινσουλινοευαισθησία. Τα trans λιπαρά οξέα όταν ενσωματωθούν στα φωσφολίπδια των μεμβρανών, οδηγούν στην μείωση της ρευστότητάς τους, δένονται στους υποδοχείς ινσουλίνης, μειώνουν την δράση της ινσουλίνης και προάγουν την ινσουλινοαντίσταση και υπερινσουλιναίμια. Πειράματα σε ζώα έδειξαν ότι τα trans λιπαρά οξέα αύξησαν τα επίπεδα LA και μείωσαν τα επίπεδα AA στα φωσφολίπδια των ιστών, υποδεικνύοντας αναστολή της Δ6 αποκορεστάσης [263].

Το 1993, οι Borkman et al, έδειξαν ότι η υπερινσουλιναίμια και η ινσουλινοαντίσταση σχετίζονται αντίστροφα με την συγκέντρωση των λιπαρών οξέων με 20- και 22-άτομα άνθρακα στα φωσφολίπδια των μεμβρανών των μυϊκών κυττάρων σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και σε φυσιολογικούς εθελοντές [263].

Την προστατευτική δράση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και του φυτικού προελεύσεως λίπους στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 υποδεικνύει μεγάλη προοπτική μελέτη των Salmeron et al το 2001, στην οποία συμμετείχαν περίπου 84000 γυναίκες ηλικίας 34-59 ετών. Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ πρόσληψης λίπους από τη διατροφή και καρδιαγγειακού κινδύνου. Μετά από 14 χρόνια παρακολούθησης παρουσιάστηκαν 2507 περιστατικά σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Η πρόσληψη trans λιπαρών οξέων και χοληστερόλης συσχετίστηκε θετικά με την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και αρνητικά με την κατανάλωση φυτικού λίπους και ω-3 και ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων [264]. Σε μία πολύ πρόσφατη μελέτη των Isharval S et al το 2009, κατέληξαν ότι τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα βελτιώνουν το λιπιδαιμικό προφίλ και την ινσουλινοαντίσταση. Τα τελευταία αποτελέσματα συγκλίνουν στο γεγονός ότι η αυξημένη πρόσληψη ω-6 πολυακόρεστων και κορεσμένου λίπους σχετίζεται θετικά με υπερινσουλιναίμια σε

κατάσταση νηστείας και υποκλινική φλεγμονή, γεγονότα που παρατηρούνται τόσο στο σακχαρώδη διαβήτη όσο και στο μεταβολικό σύνδρομο [265].

Επιπλέον, σύμφωνα με έρευνες, η ενσωμάτωση των πολυακόρεστων EPA, DHA, και AA στις κυτταρικές μεμβράνες αυξάνει την ρευστότητά τους καθώς επίσης και τους υποδοχείς γλυκόζης, με αποτέλεσμα την αύξηση της ινσουλίνης. Αυτή έχει αντιφλεγμονώδεις δράσεις και με την αλληλεπίδραση με τα πολυακόρεστα συμβάλλει όχι μόνο στη μείωση της υπεργλυκαιμίας, αλλά και στην αποτροπή φλεγμονής και αθηροσκλήρωσης [266]. Γίνεται λοιπόν κατανοητό, ότι η κατάλληλη πρόσληψη (ακριβής δοσολογία δεν έχει οριστεί αλλά προτείνεται το ίδιο ποσοστό σε πολυακόρεστα που υπάρχει στο ανθρώπινο γάλα) μακριάς αλύσου πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, μπορεί να εμποδίσει ακόμα και να αναστρέψει την αθηροσκλήρωση, επαναφέροντας την ακεραιότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων [267].

Πιθανή εξήγηση που προέκυψε από έρευνες σε ζώα και ανθρώπους μετά από χορήγηση ιχθυελαίων, αποτελεί το γεγονός ότι τα ω-3 πολυακόρεστα μειώνουν την έκφραση των ICAM-1 και VCAM-1 μορίων προσκόλλησης και των μονοκυττάρων στην επιφάνεια του ενδοθηλίου και αυτό συντελεί στην περιορισμένη είσοδο μακροφάγων και μονοκυττάρων στην πλάκα [268].

3.6.8 Λιπαρά οξέα και εγκεφαλική λειτουργία

Άλλη μία έρευνα των DAS et al σχετικά με τα μακριάς αλύσου (LCPUFAs) πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που υπάρχουν στον εγκέφαλο παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Ο ανθρώπινος εγκέφαλος είναι πλούσιος σε EPA, DHA και AA τα οποία ασκούν διάφορες επιδράσεις στις μεμβράνες και στα κύτταρα του νευρικού ιστού. Μία από αυτές είναι η αύξηση των επιπέδων της ακετυλοχολίνης στον εγκέφαλο, η οποία αυξάνει τους χολινεργικούς νευρώνες και αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς της ντοπαμίνης, η οποία ευθύνεται για την πρόσληψη της τροφής. Η ακετυλοχολίνη όταν διεγερθεί εμποδίζει την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυταροκινών [267].

Ο εγκέφαλος είναι πλούσιος σε υποδοχείς ινσουλίνης. Αν η πρόσληψη πολυακόρεστων είναι υψηλή, αυτό συντελεί στην μεγαλύτερη ρευστότητα των μεμβρανών και υποδοχέων ινσουλίνης και επομένως σε αυξημένη δράση της. Η ινσουλίνη αυξάνει την ενεργότητα των αποκορεστασών (απαραίτητοι για το σχηματισμό των πολυακόρεστων από τα πρόδρομα λινελαϊκό και α-λινολενικό) και έτσι σχηματίζονται περισσότερα LCPUFAs. Με βάση τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι τα LCPUFA και κυρίως τα ω-3 μειώνουν την παραγωγή προφλεγμονωδών

κυταροκινών, αυξάνουν τη δράση της ινσουλίνης (νευροπροστατευτική) και της ακετυλοχολίνης, βοηθάει στη σύνθεση του NO και προστατεύει τα νεύρα από την τοξική δράση του TNF-a [269]. Άλλοι ερευνητές, με τη χορήγηση συμπληρωμάτων AA και DHA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και στα πρώτα στάδια της ζωής, παρατήρησαν ότι αναστέλλεται η μείωση των νευροδιαβιβαστών της ντοπαμίνης και της σεροτονίνης στον εγκέφαλο, η οποία παρατηρείται σε ανεπάρκεια λινελαϊκού και α-λινολενικού οξέος. Στη μελέτη φάνηκε ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων στην εγκυμονούσα επηρέασε τις συγκεντρώσεις της ντοπαμίνης και σεροτονίνης στο εγκέφαλο του νεογέννητου και επομένως η μητρική διατροφή παίζει σημαντικό ρόλο στα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών, ορμονών, πεπτιδίων του νεογνού. Γι αυτό το λόγο η επαρκής πρόσληψη EPA, DHA και AA στην αρχή της ζωής είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη σωστή ανάπτυξη και διατήρηση των νευροδιαβιβαστών [270].

Τα λιπαρά οξέα είναι γνωστό ότι αποτελούν βασικό δομικό συστατικό των κυττάρων του εγκεφάλου. Η μειωμένη γνωσιακή ικανότητα που επέρχεται με την γήρανση ενδεχομένως να οφείλεται σε διατροφικούς παράγοντες και πρωταρχικό λόγο σε αυτή την περίπτωση να έχουν τα λιπαρά οξέα που συντελούν στην ανάπτυξή του. Στη μελέτη EVA συμμετείχαν 247 άνδρες και γυναίκες. Ύστερα από μέτρηση της σύστασης των λιπαρών οξέων στη μεμβράνη των ερυθρών και των γνωσιακών ικανοτήτων με τη μέθοδο του Mini-Mental State Examination κατά τη διάρκεια 4 ετών παρατήρησης, βρέθηκε ότι υψηλά επίπεδα 18:0 και ω-6 πολυακόρεστων σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα απώλειας της γνωσιακής ικανότητας, ενώ μικρότερη πιθανότητα εμφανίζεται με υψηλά επίπεδα ω-3. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με άλλα στα οποία η διαιτητική προσέγγιση έγινε με ερωτηματολόγια. αλλά παρ' ολ' αυτά χρειάζεται περισσότερη έρευνα προκειμένου να κατανοήσουμε πως τα λιπαρά οξέα εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία γνωσιακής γήρανσης [271].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4. Σκοπός

Τις τελευταίες δεκαετίες διατροφικές μελέτες έχουν επισημάνει την ευεργετική δράση της Μεσογειακής Διατροφής (ΜΔ) σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως τα καρδιαγγειακά και ο καρκίνος. Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί για την εξήγηση της ευεργετικής της δράσης περιλαμβάνουν τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, της αρτηριακής πίεσης, των δεικτών φλεγμονής, θρόμβωσης και οξειδωτικού στρες. Πλήθος ερευνών έρχονται να επιβεβαιώσουν την ιδιαίτερη σημασία της μεσογειακής διατροφής, κυρίως εξαιτίας του χαμηλού λόγου κορεσμένα/μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και της ευεργετικής δράσης των πολυακόρεστων ω-3 λιπαρών οξέων έναντι διαφόρων νοσημάτων.

Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν

- α) η μέτρηση των λιπαρών οξέων στις μεμβράνες των ερυθρών κυττάρων υγιών εθελοντών, η οποία αποτελεί έναν από τους καλύτερους δείκτες για την διατροφική πρόσληψη του διαιτητικού λίπους.
- β) η διερεύνηση της σχέσης της σύστασης των λιπαρών οξέων στα ερυθρά αιμοσφαίρια υγιών εθελοντών με τις διατροφικές τους συνήθειες
- γ) η διερεύνηση της σχέσης της σύστασης των λιπαρών οξέων στα ερυθρά αιμοσφαίρια υγιών εθελοντών με δείκτες φλεγμονής και οξείδωσης. Ειδικότερα, εξετάστηκε η επίδρασή τους στα επίπεδα του PAF και στα ένζυμα του μεταβολισμού του.

Αξίζει να αναφερθεί ότι μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν δεδομένα που να συσχετίζουν την σύσταση των λιπαρών οξέων στις μεμβράνες των ερυθρών αιμοσφαιρίων με τον PAF και τα ένζυμα του μεταβολισμού του.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

5.1 Εθελοντές

Η επιλογή του δείγματος αφορούσε 103 φαινομενικά υγιείς άνδρες και γυναίκες, και έγινε προσπάθεια να ενταχθούν στην μελέτη άτομα όλων των ηλικιακών ομάδων, χωρίς ατομικό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Κριτήρια αποκλεισμού της μελέτης αποτέλεσαν η χρήση φαρμακευτικής αγωγής, οι φλεγμονώδεις νόσοι, η παρουσία κρυολογήματος ή γρίπης, τα οδοντικά προβλήματα, η νεφρική, ηπατική και θυρεοειδική δυσλειτουργία.

Τα στοιχεία που αφορούσαν την ηλικία, τις καπνιστικές συνήθειες, την ύπαρξη ασθενειών ή μη φυσιολογικών βιοχημικών παραμέτρων, το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (χρόνια εκπαίδευσης, επάγγελμα) καθώς και τη λήψη φαρμακολογικής αγωγής και συμπληρωμάτων διατροφής συλλέχθηκαν με τη χρήση ερωτηματολογίων.

5.2 Ερωτηματολόγια

5.2.1. Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών

Η αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης των εθελοντών έγινε με τη χρήση ενός ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ) ΕΠΙΚ, ώστε να καθοριστεί η διαίτα των εθελοντών. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, η διατροφική πρόσληψη θρεπτικών συστατικών ελέγχθηκε και με διατροφική ανάκληση 24ωρου, κατά την οποία έγινε καταγραφή των τροφίμων δύο ημερών κατόπιν τηλεφωνικής επικοινωνίας [274].

5.2.2. Αξιολόγηση φυσικής δραστηριότητας

Η αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας έγινε με τη χρήση του ερωτηματολογίου IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) που περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικά τη συχνότητα και τη διάρκεια έντονων (π.χ. άρση βαρών, σκάψιμο, αεροβική γυμναστική, έντονη ποδηλασία) και μετρίου έντασης (π.χ. μεταφορά ελαφρού φορτίου, ποδηλασία σε μέτρια ένταση ή διπλό τένις) δραστηριοτήτων καθώς και το χρόνο περπατήματος και καθιστικών δραστηριοτήτων. Η φυσική δραστηριότητα και η ενεργειακή δαπάνη αξιολογήθηκαν από το σύνολο των δραστηριοτήτων των

εθελοντών μετά από αναγωγή τους ανά ημέρα και αντιστοίχιση των δραστηριοτήτων με τιμές Μεταβολικών Ισοδυνάμων (MET). Το 1 MET αντιπροσωπεύει το μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας. Η ένταση κάθε φυσικής δραστηριότητας μπορεί να εκφραστεί ως πολλαπλάσιο του MET, π.χ. για το αργό περπάτημα 3,3 MET, για δραστηριότητες μέτριας έντασης (π.χ. μεταφορά βάρους, ποδηλασίας) 4,0 MET και για έντονες δραστηριότητες (π.χ. άρση βαρών, σκάψιμο, αεροβική γυμναστική) 8,8 MET. Η μέτρηση της φυσικής δραστηριότητας γίνεται με την χρήση της έννοιας του MET-min, η οποία είναι το γινόμενο των MET της φυσικής δραστηριότητας επί τη διάρκεια της φυσικής δραστηριότητας (σε λεπτά). Το 1 MET-min μιας φυσικής δραστηριότητας αποτελεί την ενέργεια που δαπανά ένας άνθρωπος 60 κιλών για τη συγκεκριμένη φυσική δραστηριότητα και αποτελεί ένα μέγεθος που μεταβάλλεται συναρτήσει του χρόνου και της έντασης της δραστηριότητας.

Το ερωτηματολόγιο IPAQ ταξινομεί τους συμμετέχοντες σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας:

- Κατ' ελάχιστο ενεργά άτομα: Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται τα άτομα που (i) εκτελούν έντονη φυσική δραστηριότητα για τουλάχιστον 3 ημέρες ανά εβδομάδα, διάρκειας τουλάχιστον 20 λεπτών/ημέρα ή (ii) εκτελούν μέτριας έντασης φυσική δραστηριότητα ή περπάτημα για 5 ή περισσότερες ημέρες ανά εβδομάδα, διάρκειας τουλάχιστον 30 λεπτών/ημέρα ή (iii) εκτελούν οποιονδήποτε συνδυασμό δραστηριοτήτων επιτυγχάνοντας τουλάχιστον 600 MET-min/εβδομάδα
- Ενεργά άτομα με φυσική δραστηριότητα ικανή για την προαγωγή της υγείας (Health Enhancing Physical Activity Active, HEPA active): Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται τα άτομα που (i) εκτελούν έντονη φυσική δραστηριότητα για τουλάχιστον 3 ημέρες ανά εβδομάδα, επιτυγχάνοντας συνολικά τουλάχιστον 1500 MET-min/εβδομάδα ή (ii) εκτελούν 7 ή περισσότερες ημέρες οποιουδήποτε συνδυασμού φυσικών δραστηριοτήτων, φτάνοντας συνολικά τουλάχιστον 3000 MET-min/εβδομάδα.
- Μη ενεργά άτομα- καθιστική ζωή. Τα άτομα που δεν ανήκουν στις προηγούμενες κατηγορίες χαρακτηρίζονται ως μη ενεργά ή ως ανεπαρκώς ενεργά άτομα.

5.3 Ανθρωπομετρικές μετρήσεις

Κατά τη διάρκεια της μελέτης έγιναν οι εξής μετρήσεις: α) σωματικό βάρος, β) ύψος, γ) περιφέρεια μέσης, δ) οβελιαία διάμετρος, ε) δερματική πτυχή κοιλίας.

Το σωματικό βάρος μετρήθηκε με τη βοήθεια ζυγού με ακρίβεια 0,1 kg λαμβάνοντας υπόψη την παρουσία οιδήματος, είτε είναι ορατή είτε πρόκειται να δηλωθεί από τον ασθενή. Το ύψος

μετρήθηκε σε αναστημόμετρο με ακρίβεια 0,1 cm μετά από εκπνοή και με τον ελάχιστο δυνατό ρουχισμό και χωρίς παπούτσια. Από τη μέτρηση του ύψους και του βάρους προκύπτει ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) σύμφωνα με τον τύπο: $\Delta\text{Μ}\Sigma = \text{βάρους (kg)} / \text{ύψος m}^2$

Η περιφέρεια μέσης μετρήθηκε ως η ελάχιστη περιφέρεια μεταξύ της κατώτερης πλευράς και της λαγόνιας ακρολοφίας με ακρίβεια 0,1 cm με τη βοήθεια μη ελαστικής μεζούρας. Η οβελιαία διάμετρος (sagittal diameter) σε όρθια θέση (Lafayette Instr.) μετά από ήπια εκπνοή. Η κοιλιακή δερματική πτυχή μετρήθηκε 3 cm παράπλευρα και 1 cm κάτω από τον ομφαλό με δερματοπτυχόμετρο Harpenden (Harpenden, UK). Η δερματική πτυχή τρικεφάλου μετρήθηκε στο ύψος του μέσου βραχίονα. Όλες οι δερματοπτυχές λήφθηκαν τρεις φορές στο πλησιέστερο 0,1 mm και έγιναν στη δεξιά πλευρά του σώματος.

DXA

Η μέθοδος DXA είναι η περισσότερο διαδεδομένη τεχνική για την αξιολόγηση της οστικής πυκνότητας λόγω της υψηλής ακρίβειας, της υψηλής ταχύτητας και της χαμηλής έκθεσης στην ακτινοβολία. Η ανάλυση απορροφησιομετρίας ακτίνων Χ διπλής ενέργειας (DXA) (Lunar, Corporation, Brussels, Belgium) ολικού σώματος έγινε σε μέτρια ταχύτητα σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Πριν τη διαδικασία της σάρωσης οι εθελοντές κλήθηκαν να αφαιρέσουν τα μεταλλικά αντικείμενα που έφεραν (π.χ. ρολόι, ζώνη, κοσμήματα), ώστε να μην επηρεάζεται η μέτρηση. Ο προσδιορισμός της λιπώδους και άλιπης μάζας σώματος καθώς και της οστικής πυκνότητας έγινε με κατάλληλο λογισμικό πρόγραμμα (software version 4.6).

Σε κάθε εθελοντή επιλέχθηκε μία περιοχή ενδιαφέροντος (region of interest, ROI) σε σχήμα τραπεζίου. Οι βάσεις του τραpezίου ήταν στην νοητή ευθεία των σπονδύλων O1 και O4. Το λίπος της περιοχής αυτής παρουσιάζει καλή συσχέτιση με το σπλαχνικό λίπος όπως αυτό προκύπτει από αξονική τομογραφία. Η αξιοπιστία των μετρήσεων και του μηχανήματος πραγματοποιούνταν με καθημερινή χρήση βαθμονομητή (phantom) όπως ορίζει ο κατασκευαστής.

5.4 Αιμοληψία και Βιοχημικές αναλύσεις

Η αιμοληψία έγινε πρωινές ώρες μετά από 12ωρη νηστεία των εθελοντών.

Μέτρηση αιματολογικών παραμέτρων

- *Όργανα*

Αιματολογικός αναλυτής Cell Dyn 1700 Hematology Analyzer, Abbott Diagnostics, USA)

- *Αναλυτική πορεία*

Διάφορες αιματολογικές παράμετροι προσδιορίστηκαν σε ολικό αίμα με αντιπηκτικό EDTA με τη βοήθεια αιματολογικού αναλυτή. Συγκεκριμένα, προσδιορίστηκε ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων καθώς και οι υποπληθυσμοί τους (λεμφοκύτταρα, κοκκιοκύτταρα καθώς και τα λευκοκύτταρα ενδιάμεσης διαμέτρου στα οποία συγκαταλέγονται τα μονοκύτταρα, τα ηωσινόφιλα, τα βασεόφιλα και άλλες μορφές λευκοκυττάρων) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Επιπλέον, αξιολογήθηκαν η αιμοσφαιρίνη και ο αιματοκρίτης, ο αριθμός και ο μέσος όγκος αιμοπεταλίων, ο αριθμός και ο όγκος των ερυθροκυττάρων (MCV), η μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ερυθρών (MCHC), η μέση αιμοσφαιρίνη ανά ερυθροκύτταρο (MCH) και το εύρος κατανομής ερυθρών (RDW).

Παραλαβή ορού και πλάσματος

- *Όργανα*

Φυγόκεντρος (Avanti 30 centrifuge, Beckman)

Αυτόματες πιπέτες

- *Αναλυτική πορεία*

Για την παραλαβή του ορού είκοσι (20) mL αίματος λήφθηκαν σε γυάλινους σωλήνες των 10 mL και αφέθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου για 45 min. Στη συνέχεια φυγοκεντρήθηκαν στα 1500 x g για 10 min σε θερμοκρασία 20 °C και παραλήφθηκε το υπερκείμενο, που αποτελεί τον ορό. Το υπερκείμενο μοιράστηκε σε σωλήνες τύπου Eppendorf και φυλάχθηκε στους - 80 °C.

Για την παραλαβή του πλάσματος δεκαοκτώ (18) mL αίματος λήφθηκαν σε vacutainer με αντιπηκτικό EDTA και κιτρικό άλας. Ένα vacutainer των 2 mL φυλάχθηκε υπό ψύξη για 2 ώρες και αναλύθηκε στον αιματολογικό αναλυτή. Οι υπόλοιποι σωλήνες φυγοκεντρήθηκαν στα 1500 x g για 10 min σε θερμοκρασία 20 °C και παραλήφθηκε το υπερκείμενο, που αποτελεί τον πλάσμα. Το υπερκείμενο μοιράστηκε σε σωλήνες τύπου Eppendorf και φυλάχθηκε στους - 80 °C.

Παραλαβή και ομογενοποίηση λευκοκυττάρων

- *Όργανα*

Φυγόκεντρος (Avanti 30 centrifuge, Beckman)

Αυτόματες πιπέτες

Ομογενοποιητής υπερήχων (Bandelin Sonoplus sonicator GM 2070, Germany)

- *Διαλύματα*

Δεξτράνη 3% διαλυμένη σε φυσιολογικό ορό (NaCl 0,15 M)

Διάλυμα λύσης ερυθροκυττάρων (lysis buffer): 155 mM NH₄Cl, 10 mM KHCO₃ και 0,1 mM EDTA

Διάλυμα αναδιάλυσης Tris (50 mM-pH 7,4) -Suc 0,25 M-DTT 1 mM

Φυσιολογικός ορός (NaCl 0,15 M)

HCl 1N

- *Αναλυτική πορεία*

Σε ηπαρηνισμένους σωλήνες των 10 mL προστέθηκαν 5 mL αίματος. Προστέθηκαν 1,7 mL διαλύματος δεξτράνης 3% διαλυμένης σε NaCl 0,15 M σε θερμοκρασία δωματίου και έγινε ήπια ανάδευση. Το μείγμα αφέθηκε για καταβύθιση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 h. Λήφθηκε το υπερκείμενο (leukocyte rich plasma- LRP) και φυγοκεντρήθηκε στα 500 x g για 10 min σε θερμοκρασία δωματίου. Το υπερκείμενο απορρίφθηκε με απόχυση και το ίζημα αναμείχθηκε με 5 mL διαλύματος λύσης και αφέθηκε για 5 min. Στη συνέχεια φυγοκεντρήθηκε στα 300 x g για 10 min σε θερμοκρασία δωματίου. Το υπερκείμενο απορρίφθηκε και το ίζημα των κυττάρων αναδιασπάθηκε σε 1 mL Tris 50mM - Suc Ph pH 7,4 και DTT. Ακολούθησε κατεργασία με υπέρηχους (sonicator) για 10 sec (x 4) (υπό ψύξη) με μεσοδιάστημα 30 sec για να αποφευχθεί η υπερθέρμανση του ομογενοποιημένου (μέση ισχύς 30- 40%). Στη συνέχεια έγινε φυγοκέντρηση στα 500 x g για 10 min στους 4 °C, λήφθηκε το υπερκείμενο και μοιράστηκε σε σωλήνες τύπου erpendorf και φυλάχθηκε στους - 80 °C.

Τα δείγματα ορού και πλάσματος αφού πέρασαν από ρεύμα αζώτου τοποθετήθηκαν σε πλαστικά Erpendorf και αποθηκεύτηκαν σε θερμοκρασία -80°C έως την ημέρα ανάλυσης.

Παραλαβή μεμβρανών των ερυθροκυττάρων

Από κάθε εθελοντή ελήφθησαν 2 ml ολικού αίματος, τα οποία τοποθετήθηκαν σε φιαλίδια με EDTA. Ο ορός διαχωρίστηκε με φυγοκέντρηση στα 1000g για 15 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και στη συνέχεια έγινε ξέπλυμα των κυττάρων με φυσιολογικό ορό (1 ml) x 3 και φυγοκέντρηση κάθε φορά στις 3000 στροφές (1500 g) για 10 λεπτά. Μετά την τελευταία φυγοκέντρηση, προσθέσαμε 2,5 μL από το διάλυμα 2% κ.β. BHT σε μεθανόλη (τελική συγκέντρωση BHT 0,1 mg/ml ερυθροκυττάρων).

Μέτρηση γλυκόζης, λιπιδαιμικών παραμέτρων και γ-γλουταμυλ-τρανσφεράσης (γ-gt)

- *Όργανα*

Βιοχημικός αναλυτής ACE analyzer, Schiapparelli Biosystems, Inc, New Jersey, USA

- *Αναλυτική πορεία*

Τα επίπεδα γλυκόζης, τριγλυκεριδίων, ολικής και HDL χοληστερόλης καθώς και της γ-γλουταμυλ-τρανσφεράσης (γ-GT) στον ορό μετρήθηκαν σε βιοχημικό αναλυτή σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή χρησιμοποιώντας αντιδραστήρια από την Alfa Wassermann (Woerden, The Netherlands). Η LDL χοληστερόλη υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την εξίσωση Friedewald ($LDL \text{ χοληστερόλη} = \text{Ολική χοληστερόλη} - HDL \text{ χοληστερόλη} - \text{τριγλυκερίδια}/5$), δεδομένου ότι οι τιμές των τριγλυκεριδίων ήταν κάτω από 400 mg/dL.

5.4.1 Δείκτες φλεγμονής

C-αντιδρώσα πρωτεΐνη υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP)

Η CRP υψηλής ευαισθησίας (hs-CRP) μετρήθηκε στον ορό σε αυτόματο αναλυτή LISA 200 (Biocode, Hycel) χρησιμοποιώντας εμπορικά διαθέσιμα kit (Siemens Healthcare Diagnostics).

Μέτρηση επιπέδων PAF στο αίμα

Η διαδικασία που ακολουθήθηκε για την απομόνωση του PAF από το αίμα καθώς και για τον καθαρισμό του είναι σύμφωνη με αυτή που έχει περιγραφεί από τους Demopoulos et al [275].

5.4.2. Δείκτες οξειδωσης

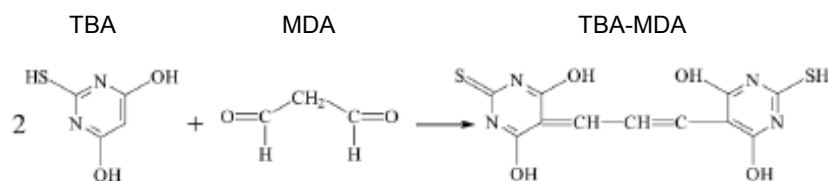
Οξειδωμένη LDL

Η οξειδωμένη LDL (oxLDL) μετρήθηκε με ανοσοενζυμικό τρόπο με τη βοήθεια κατάλληλου kit (BIOMEDICA, Wien). Σύμφωνα με τον κατασκευαστή ο συντελεστής διακύμανσης (intra-assay variation) στο ίδιο δείγμα είναι 4,0 % ενώ ο συντελεστής διακύμανσης από άνθρωπο σε άνθρωπο είναι 10,7 %.

Μέτρηση συστατικών που αντιδρούν με θειοβαρβιτουρικό οξύ (thiobarbituric acid reactive substances, TBARS)

- *Αναλυτική πορεία*

Ο προσδιορισμός των συστατικών που αντιδρούν με θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBARS) αποτελεί έναν δείκτη λιποειδικής υπεροξειδωσης. Πιο συγκεκριμένα, ένα από τα κύρια προϊόντα που παράγονται κατά την λιποειδική υπεροξειδωση (κυρίως των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων) είναι η μηλονική διαλδεύδη (MDA), που αντιδρά με το θειοβαρβιτουρικό και δημιουργεί το μόριο TBA-MDA, το οποίο μπορεί να προσδιοριστεί φωτομετρικά (Εικόνα 5.1)).



Εικόνα 5.1: Σχηματισμός του φωτομετρικά προσδιοριζόμενου TBA-MDA από την αντίδραση του θειοβαρβιτουρικού (TBA) με τη μηλονική διαλδεύδη (MDA).

Προσδιορισμός της δραστηριότητας της Lp-PLA₂ και της PAF-AH των λευκοκυττάρων

Ο προσδιορισμός της δραστηριότητας του ενζύμου στον ορό (LpPLA₂) και στο ομογενοποίημα λευκοκυττάρων (PAF-AH) βασίστηκε στη μέτρηση της ραδιενέργειας του ραδιενεργού προϊόντος ([H³]-CH₃COOH) που απελευθερώνεται στο υπερκείμενο διάλυμα μετά την επώαση του ενζυμικού παρασκευάσματος με [H₃]-PAF, παρουσία BSA και την καταβύθιση των πρωτεϊνών με TCA [276].

Προσδιορισμός δραστηριότητας της ακετυλο-CoA:1-ο-αλκυλο-2-λυσο-sn-γλυκεροφωσφοχολίνη ακετυλοτρανσφεράσης, (λυσο-PAF-AT)

Ο προσδιορισμός της δραστηριότητας της λυσο-PAF-AT βασίζεται στη μέτρηση του παραγόμενου μετά την επώαση του ενζυμικού παρασκευάσματος με λυσο-PAF και ακετυλο-CoA, παρουσία BSA. Ο παραγόμενος PAF εκχυλίζεται από το μίγμα της αντίδρασης με όξινη εκχύλιση Bligh-Dyer, διαχωρίζεται από τα υπόλοιπα συστατικά με TLC και προσδιορίζεται με βιολογικό πείραμα [277].

Προσδιορισμός της δραστηριότητας της DTT- ανεξάρτητης CDP-χολίνη:αλκυλοακετυλογλυκερολη φωσφοχολινοτρανσφεράσης (PAF-CPT)

Ο προσδιορισμός της δραστηριότητας της PAF-CPT βασίστηκε στη μέτρηση του παραγόμενου PAF μετά την επώαση του ενζυμικού παρασκευάσματος με CDP-χολίνη και AAG παρουσία BSA. Ο παραγόμενος PAF εκχυλίστηκε από το μίγμα της αντίδρασης με όξινη εκχύλιση Bligh-Dyer,

διαχωρίστηκε από τα υπόλοιπα συστατικά με TLC και προσδιορίστηκε με βιολογικό πείραμα [278].

5.5 Μέτρηση λιπαρών οξέων

Στο πλαίσιο αυτής της μελέτης μετρήθηκε η σύσταση των λιπαρών οξέων στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων των υγιών εθελοντών. Ο προσδιορισμός αυτός περιλαμβάνει τρία στάδια : 1) Εκχύλιση των λιπαρών οξέων, 2) Μεθυλεστεροποίηση των λιπαρών οξέων και παραλαβή των εστέρων 3) Μέτρηση των λιπαρών οξέων με αέρια χρωματογραφία

Εκχύλιση των λιπαρών οξέων

- *Όργανα*

Φυγόκεντρο (Centrifuge 5810R Eppendorf.)

CentriVap Concentrator LABCONCO

Αυτόματες πιπέτες

πιπέτα Pasteur

γυάλινοι σωλήνες GC

- *Διαλύτες - Αντιδραστήρια*

Αποσταγμένο νερό

Ισοπροπανόλη

Χλωροφόρμιο

Μεθανόλη

Ακετυλοχλωρίδιο

Εννεανικό οξύ

BHT

- *Αναλυτική πορεία*

Αρχικά βγάζουμε τα δείγματα ερυθροκυττάρων (RBC) από την κατάψυξη και τα αναδεύουμε έντονα σε Vortex. Σε δοκιμαστικό σωλήνα των 12ml με βιδωτό πώμα καλυμμένο με Teflon, προστίθενται 0,3 ml δείγμα μεμβρανών ερυθροκυττάρων (RBC) και κατόπιν 0,3 ml αποσταγμένου νερού. Ακολουθεί έντονη ανάδευση για 15 λεπτά και μετά προσθήκη 3,1ml ισοπροπανόλης, έντονη ανάδευση και αναμονή για 1 ώρα. Συνεχίζουμε την διαδικασία της εκχύλισης με προσθήκη στο σωλήνα 2 ml χλωροφορμίου και έντονη ανάδευση και αναμονή για 1 ώρα. Επόμενο βήμα είναι η φυγοκέντρωση του δείγματος στα 500g για 30 λεπτά. Ακολουθεί παραλαβή του υπερκείμενου μέρους σε καινούριο, γυάλινο δοκιμαστικό σωλήνα με πιπέτα Pasteur και τοποθετείται στους -20°C μέχρι να χρησιμοποιηθεί για το επόμενο βήμα που είναι η μεθυλεστεροποίηση των λιπαρών οξέων.

Μεθυλεστεροποίηση των λιπαρών οξέων και παραλαβή των εστέρων

Το δείγμα εξατμίζεται με φυγοκέντρηση σε ελαττωμένη πίεση σε συσκευή CentriVar. Παρασκευάζεται το διάλυμα 5% κ.ο. ακετυλοχλωριδίου σε μεθανόλη. Στο εξατμισμένο δείγμα προστίθεται 1 ml από το διάλυμα 5% κ.ο. ακετυλοχλωριδίου σε μεθανόλη, αναδεύουμε, πωματίσουμε καλά και τοποθετούμε το δείγμα σε υδατόλουτρο στους 90°C για 30 λεπτά. Μετά την παραμονή στο υδατόλουτρο, αφήνουμε το δείγμα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου. Για την παραλαβή των εστέρων προσθέτουμε 1 ml εξανίου το οποίο περιέχει εσωτερικό πρότυπο εννεανικό οξύ (τελική συγκέντρωση 0,24 mg/ml) και BHT (τελική συγκέντρωση 0,11 mg/ml) και αναδεύουμε έντονα. Αφού δημιουργηθεί διφασικό διάλυμα, γίνεται παραλαβή της υπερκείμενης φάσης (800μl) με πιπέτα Pasteur και τοποθέτηση σε γυάλινο φιαλίδιο (vial) για GC. Η ίδια διαδικασία γίνεται για άλλη μια φορά προσθέτοντας 0,5 ml εξάνιο και έντονη ανάδευση. Τη δεύτερη φορά παραλαμβάνουμε 700μl από την υπερκείμενη φάση και τοποθετούμε στο vial, το οποίο περιέχει πλέον διάλυμα τελικού όγκου 1,5 ml. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στο σφράγισμα των vial έτσι ώστε να γίνει καλή εφαρμογή.

5.6 Ανάλυση με αέρια χρωματογραφία (GC)

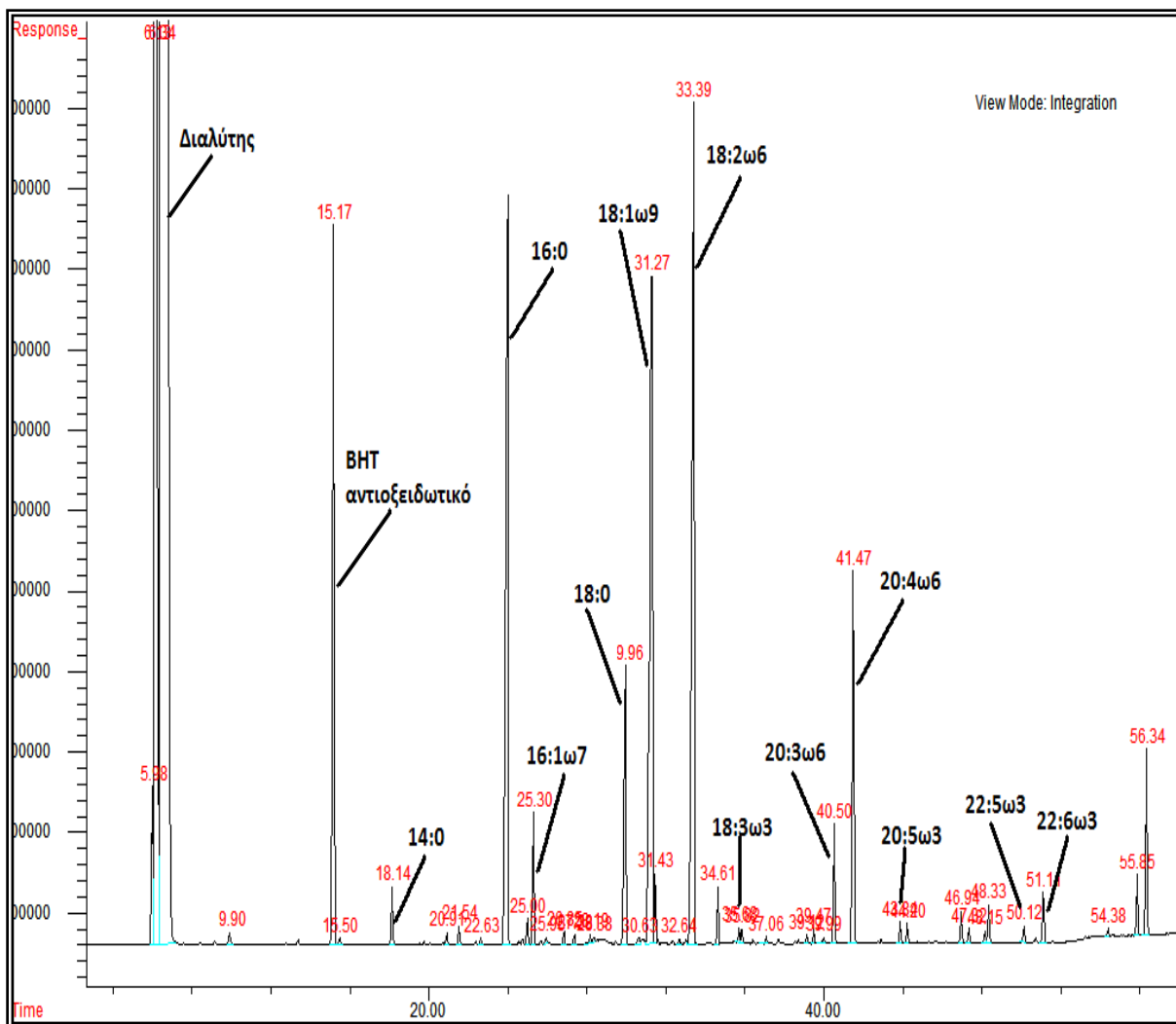
Η ανάλυση των μεθυλεστέρων των λιπαρών οξέων στα δείγματα πραγματοποιήθηκε με αέρια χρωματογραφία σε τριχοειδή στήλη με προσδιορισμό της ποιοτικής και ποσοτικής σύστασης του μείγματος μεθυλεστέρων, οι οποίοι παραλήφθηκαν με τη μέθοδο που περιγράφηκε προηγουμένως.

Για τον προσδιορισμό χρησιμοποιήθηκε αεριοχρωματογράφος HP6890 της Agilent (Hewlett Packard) εφοδιασμένος με ανιχνευτή ιονισμού φλόγας (Flame Ionization Detector, FID), ανιχνευτή μάζας MS 6890 (Mass Selective Detector, MSD) και αυτόματο δειγματολήπτη HP 7673.

Ο διαχωρισμός των μεθυλεστέρων των λιπαρών οξέων έγινε σε τριχοειδή στήλη BPX 70 της SGE (Μελβούρνη, Αυστραλία), μήκους 60m, εσωτερικής διαμέτρου 0,25 mm και πάχους εσωτερικής επικάλυψης 0,25μm. Χρησιμοποιήθηκε ήλιο ως φέρον αέριο με ροή 0,8 mL/min ενώ η θερμοκρασία του εισαγωγέα του δείγματος και του ανιχνευτή ήταν 230° και 290° C αντίστοιχα. Για την ανάλυση γινόταν εισαγωγή -με ένεση- 1μL δείγματος στο χρωματογράφο με διαχωρισμό ροής (split mode) σε αναλογία 20:1. Έτσι τελικά το 1/20 του 1μL εισαγόταν στην στήλη. Η θερμοκρασία του φούρνου του χρωματογράφου ακολούθησε το πρόγραμμα: αρχική θερμοκρασία 130°C, αύξηση με ρυθμό 2° C / min έως τους 220° C όπου παρέμεινε σταθερή επί 7 λεπτά, στη συνέχεια αύξηση με ρυθμό 20° C / min έως του 250° C όπου παρέμεινε επί 6,5 λεπτά. Ο συνολικός χρόνος ανάλυσης ήταν 60 min.

Οι χρόνοι κατακράτησης των λιπαρών οξέων καταγράφηκαν αρχικά με ανάλυση πολυπροτύπων 37 μεθυλεστέρων λιπαρών οξέων της Sigma (Sigma L9405, St Louis, MO, USA) με χρήση του ανιχνευτή

μάζας και με τη βοήθεια των βιβλιοθηκών (NIST και WILEY) του ανιχνευτή μάζας. Στη συνέχεια έγινε χρήση του ανιχνευτή ιονισμού φλόγας και τα πρότυπα παρεμβάλλονταν σε τακτά διαστήματα, ώστε αφ' ενός μεν να καταγράφονται τυχόν μικρές μεταβολές στους χρόνους κατακράτησης των συστατικών και αφ' ετέρου για υπολογισμό των συντελεστών απόκρισης (response factors, RF) των διαφόρων λιπαρών οξέων, ώστε να διορθώνονται τα εμβαδά των αντιστοίχων χρωματογραφικών κορυφών. Οι σχετικές αναλογίες των λιπαρών οξέων (%) καθορίστηκαν από την ολοκλήρωση των χρωματογραφημάτων (εικόνα 5.2) και ποσοτικοποίηση των χρωματογραφικών κορυφών και διορθώθηκαν με τη χρήση συντελεστών απόκρισης.



Εικόνα 5.2: Τυπικό αεριοχρωματογράφημα μεθυλεστέρων λιπαρών οξέων σε δείγμα ανθρωπίνου πλάσματος

5.7 Εφαρμογή συντελεστών απόκρισης (Response factors)

Ένα απαραίτητο βήμα στην ποσοτική ανάλυση των δειγμάτων είναι η εφαρμογή συντελεστών απόκρισης για την διόρθωση των πειραματικών αποτελεσμάτων. Οι συντελεστές απόκρισης καθορίζονται μέσω της χρήσης πρότυπων μειγμάτων, παρόμοιων με τα μείγματα που αναλύονται για τους σκοπούς μιας μελέτης, και τα αναλυτικά αποτελέσματα συγκρίνονται κάτω από πρότυπες χρωματογραφικές συνθήκες.

Η συγκέντρωση ενός συστατικού ενός μείγματος μπορεί να θεωρηθεί ανάλογη της επιφάνειας κορυφής που παρουσιάζει στο χρωματογράφημα. Εάν ο ανιχνευτής παρουσίαζε την ίδια ευαισθησία για κάθε συστατικό ενός μείγματος, η επιφάνεια κορυφής θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί απευθείας για τον προσδιορισμό της επί τοις εκατό συγκέντρωσης του συστατικού, διαιρώντας την επιφάνεια κάθε κορυφής με την συνολική επιφάνεια όλων των κορυφών. Όμως η θερμική αγωγιμότητα δεν είναι ίδια για όλα τα συστατικά ενός μείγματος, με αποτέλεσμα η απόκριση του ανιχνευτή να μην είναι ίδια για όλες τις ενώσεις.

Εφόσον η ευαισθησία του ανιχνευτή δεν είναι ίδια για όλα τα συστατικά, προκειμένου να χρησιμοποιηθούν τα εμβαδά των κορυφών για την ποσοτική ανάλυση, θα πρέπει να προσδιοριστεί ένας συντελεστής (συντελεστής απόκρισης, response factor) για κάθε συστατικό. Όταν οι συντελεστές απόκρισης πολλαπλασιαστούν με τα αντίστοιχα εμβαδά, μπορεί να υπολογιστεί η ακριβής επί τις εκατό συγκέντρωση των συστατικών του μείγματος.

Οι συντελεστές απόκρισης υπολογίζονται για κάθε συστατικό ενός μείγματος και για συγκεκριμένο ανιχνευτή. Ο προσδιορισμός τους επιτυγχάνεται πειραματικά με τη χρήση ενός μείγματος που περιέχει μια γνωστή ποσότητα του συστατικού (πρότυπο) και μετρώντας την αντίστοιχη χρωματογραφική κορυφή. Ο συντελεστής απόκρισης ισούται με την επιφάνεια της κορυφής διαιρούμενη από τον όγκο ή βάρος ή την επί τοις % περιεκτικότητα του συστατικού υπό ανάλυση. Στην περίπτωση ποσοτικής ανάλυσης με χρήση εσωτερικού προτύπου, όπου χρησιμοποιούνται λόγοι εμβαδών των συστατικών προς αυτόν του εσωτερικού προτύπου, δεν απαιτείται η χρήση των συντελεστών απόκρισης.

5.8 Βιοηθική

Το παρόν ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου (Πρακτικά Συνεδρίασης 17/10-07-2007).

5.9 Στατιστική ανάλυση

Η κανονικότητα της κατανομής των υπό εξέταση μεταβλητών καθορίστηκε με τον έλεγχο Kolmogorov-Smirnoff. Οι συνεχείς μεταβλητές που κατανέμονται κανονικά παρουσιάζονται ως

μέσες τιμές $\pm$ τυπική απόκλιση. Οι ποιοτικές- κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές και σχετικές συχνότητες (%). Μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών, οι συγκρίσεις έγιναν με τη χρήση του κριτηρίου X^2 , ενώ μεταξύ των κανονικά κατανομημένων παραμέτρων με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Spearman. Στατιστικά σημαντικά θεωρήθηκαν τα αποτελέσματα όταν το επίπεδο σημαντικότητας (p-value) ήταν μικρότερο του 0,1. Το λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση ήταν το SPSS for Windows, 17.0, 2008, SPSS Inc. Chicago, IL.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1 Ανθρωπομετρικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Στους Πίνακες 1, 2 και 3 παρουσιάζονται ορισμένα βασικά χαρακτηριστικά των εθελοντών που συμμετείχαν στη μελέτη, όπως ηλικία, βάρος, δείκτης μάζας σώματος, συστολική και διαστολική πίεση, γλυκόζη και τριγλυκερίδια ορού, καπνιστικές συνήθειες, κ.λ.π. Ακόμα, παρουσιάζονται και οι επιμέρους συγκρίσεις μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των εθελοντών

Παράμετροι που αξιολογήθηκαν	Σύνολο (n=103)	Άνδρες (n=47)	Γυναίκες (n=56)	P
Ηλικία (έτη)	44± 13,5	43,7± 13,3	44,2±13,8	0,861
BMI (kg/m ²)	26,9±4,95	27,5±3,75	26,39± 5,72	0,248
Περιφέρεια μέσης (cm)	85,2±14,8	92,75±9,18	78,7±15,8	<0,001
Συστολική πίεση (mmHg)	11,3±1,25	11,8±1,16	10,9±1,18	<0,001
Διαστολική πίεση (mmHg)	7,4±1,09	7,8±0,74	7,1±1,1	<0,001
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	215±41	218,7±37,5	211,7±44,2	0,384
HDL-χοληστερόλη(mg/dL)	47±11	42,5± 7,8	50,6±12,4	<0,001
LDL-χοληστερόλη(mg/dL)	147±34	150,6±30,2	143,8±37,7	0,317
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	101±57	126,3± 59,3	80,6± 46,1	<0,001
Γλυκόζη (mg/dL)	91,8±9,0	94,04± 7,8	89,91± 9,6	0,017

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσος ± τυπική απόκλιση. Η σύγκριση των μετρούμενων παραμέτρων ανδρών γυναικών έγινε με T-test. Πριν τη διεξαγωγή του ελέγχου T-test οι τιμές των τριγλυκεριδίων είχαν λογαριθμοποιηθεί ώστε να ακολουθούν την κανονική κατανομή.

Πίνακας 2. Καπνιστικές συνήθειες του πληθυσμού

Παράμετροι που αξιολογήθηκαν	Σύνολο (n=103)	Άνδρες (n=47)	Γυναίκες (n=56)	P
<i>Καπνιστικές συνήθειες</i>				
Μη καπνιστές (n)	60	28	32	0,614
Πρώην καπνιστές (n)	12	6	6	-
Διακοπή < 5 έτη (n)	5	3	2	-
Διακοπή >5 έτη (n)	7	4	3	-
Καπνιστές (n)	30	13	17	0,562
1-5 τσιγάρα/ ημέρα (n)	11	3	8	-
6-20 τσιγάρα/ημέρα (n)	10	5	5	-
20-30 τσιγάρα/ ημέρα (n)	10	4	6	-
>31 τσιγάρα/ημέρα (n)	1	1	0	-
Παθητικό κάπνισμα >30 min ημερησίως	23	12	11	0,453

Πίνακας 3. Αξιολόγηση φυσικής δραστηριότητας του πληθυσμού

Παράμετροι που αξιολογήθηκαν	Σύνολο (n=103)	Άνδρες (n=47)	Γυναίκες (n=56)	P
<i>Φυσική δραστηριότητα</i>				
Καθιστική ζωή (n)	51	28	23	0,055
Έντονη φυσική δραστηριότητα (n)	9	5	4	0,556
MET λεπτά/ εβδομάδα	972± 981	1046±1043	926± 127	0,506

Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν 47 άνδρες και 56 γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας 44 ± 13 και μέσο BMI 27 ± 5 kg/m². Πρόκειται για ένα ελαφρά υπέρβαρο πληθυσμό, με ΔΜΣ μία με δύο μονάδες περίπου πάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο. Από τον πίνακα παρατηρούμε διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα στις τιμές της αρτηριακής πίεσης, στα τριγλυκερίδια, στην HDL-χοληστερόλη και στη γλυκόζη ορού με δυσμενέστερες τιμές για τους άνδρες, οι οποίοι έδειξαν μια μικρή αλλά αξιοσημείωτη τάση για καθιστική ζωή.

Στον **Πίνακα 4 και 5** παρουσιάζονται οι μέσες τιμές $\pm$ τ.α. των βασικών ανθρωπομετρικών δεικτών του δείγματος, όπως προκύπτουν από απλές μετρήσεις βάρους, ύψους, περιφερειών, δερματοπτυχών και με τη μέθοδο DXA.

Πίνακας 4. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Ανθρωπομετρικοί δείκτες	Σύνολο	Άνδρες	Γυναίκες	P
Περιφέρεια μέσης (cm)	85 $\pm$ 15	92,7 $\pm$ 9,2	78,7 $\pm$ 15,8	<0,001
Οβελιαία διάμετρος (cm)	21,8 $\pm$ 4,3	23,4 $\pm$ 3,4	20,4 $\pm$ 4,6	<0,001
Περιφέρεια ισχύων (cm)	104,6 $\pm$ 12,1	104,7 $\pm$ 7	104,5 $\pm$ 15,2	0,922
Περιφέρεια μέσου βραχίονα (cm)	30,8 $\pm$ 4,7	32,4 $\pm$ 3,8	29,5 $\pm$ 5,1	0,001
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	26,9 $\pm$ 4,9	27,4 $\pm$ 3,7	26,4 $\pm$ 5,7	0,248

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσος $\pm$ τυπική απόκλιση.

Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά του δείγματος ως προς τη σύσταση του σώματος

Σύσταση σώματος	Σύνολο	Άνδρες	Γυναίκες	p
Δερματική πτυχή τρικεφάλου (mm)	20 $\pm$ 8	16 $\pm$ 6	23 $\pm$ 8	<0,001
Κοιλιακή δερματική πτυχή (mm)	28 $\pm$ 9	28 $\pm$ 7	27 $\pm$ 10	0,566
Λίπος κάτω άκρων (kg)	8,26 $\pm$ 3,7	6,84 $\pm$ 3,0	9,5 $\pm$ 3,8	<0,001
Άλιπη μάζα κάτω άκρων (kg)	15,3 $\pm$ 3,9	18,7 $\pm$ 2,9	12,5 $\pm$ 1,9	< 0,001
Λίπος άνω άκρων (kg)	2,04 $\pm$ 0,94	1,9 $\pm$ 0,6	2,2 $\pm$ 1,1	<0,110
Άλιπη μάζα άνω άκρων (kg)	10,7 $\pm$ 5,1	6,7 $\pm$ 1,2	3,8 $\pm$ 0,6	< 0,001
Λίπος στην περιοχή της κοιλιάς (kg)	2,89 $\pm$ 1,26	3,06 $\pm$ 0,9	2,7 $\pm$ 1,5	0,185
Λίπος στον κορμό (kg)	11,9 $\pm$ 4,89	11,8 $\pm$ 3,7	12,1 $\pm$ 5,7	0,739
Λίπος σώματος (%)	32,8 $\pm$ 9,27	26,7 $\pm$ 5,8	38,0 $\pm$ 8,5	< 0,001
Άλιπη μάζα σώματος (kg)	47,6 $\pm$ 12	58,5 $\pm$ 8,1	38,4 $\pm$ 5,2	< 0,001

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσος $\pm$ τυπική απόκλιση.

Οι άνδρες έχουν διαφορετική κατανομή λίπους από τις γυναίκες, και εμφανίζουν μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης, οβελιαία διάμετρο, περιφέρεια μέσου βραχίονα, περισσότερο λίπος άνω άκρων και μεγαλύτερη δερματική πτυχή τρικεφάλου. Την ίδια τάση ακολουθεί και η ισχνή

μάζα σώματος καθώς και η ισχνή μάζα άνω και κάτω άκρων με τους άνδρες να εμφανίζουν μεγαλύτερες τιμές. Οι γυναίκες έχουν περισσότερο λίπος στα κάτω άκρα καθώς και συνολικό λίπος, γεγονός που πιθανότατα οφείλεται στη διαφορετική για το κάθε φύλο αποθήκευση και γενετικά κατανομή του λίπους.

Στον **Πίνακα 6** παρουσιάζονται τα αιματολογικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων. Μεγαλύτερος αριθμός λευκοκυττάρων, λεμφοκυττάρων, αιμοσφαιρίνης, αιματοκρίτη και μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό (MCH) εμφανίζεται στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες, διαφορές που παρατηρούνται κατά κανόνα στην κλινική πράξη.

Πίνακας 6. Αιματολογικά χαρακτηριστικά του υγιούς δείγματος.

Παράμετροι που αξιολογήθηκαν	Σύνολο (n=103)	Άνδρες (n=47)	Γυναίκες (n=56)	P
Λευκοκύτταρα (K/ μ L)	5,95 $\pm$ 1,61	6,36 $\pm$ 1,94	5,59 $\pm$ 1,16	0,021
Λεμφοκύτταρα(K/ μ L)	2,04 $\pm$ 0,52	2,22 $\pm$ 0,54	1,90 $\pm$ 0,45	0,002
Λεμφοκύτταρα %	35,46 $\pm$ 8,44	8,68 $\pm$ 1,26	8,24 $\pm$ 1,11	0,353
MID(K/ μ L)	0,53 $\pm$ 0,24	0,22 $\pm$ 0,03	0,26 $\pm$ 0,36	0,898
MID%	8,97 $\pm$ 3,86	8,44 $\pm$ 3,44	9,38 $\pm$ 4,21	0,235
Κοκκιοκύτταρα (K/ μ L)	3,4 $\pm$ 1,14	3,62 $\pm$ 1,31	3,24 $\pm$ 0,98	0,132
Κοκκιοκύτταρα %	56,04 $\pm$ 9,35	55,58 $\pm$ 9,53	56,39 $\pm$ 9,27	0,680
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	14,35 $\pm$ 0,52	15,2 $\pm$ 1,37	13,51 $\pm$ 1,22	<0,001
Αιματοκρίτης(%)	41,75 $\pm$ 4,10	44,37 $\pm$ 3,59	39,67 $\pm$ 3,21	<0,001
MCV (fL)	86,99 $\pm$ 7,10	87,17 $\pm$ 8,50	86,85 $\pm$ 5,79	0,098
MCH (pg)	29,85 $\pm$ 2,64	30,19 $\pm$ 2,87	29,58 $\pm$ 2,42	0,024
MCHC (g/dL)	34,16 $\pm$ 0,92	34,32 $\pm$ 0,93	34,03 $\pm$ 0,89	0,114
Εύρος ερυθροκυττάρων (RDW) (%)	13,87 $\pm$ 1,10	13,94 $\pm$ 1,13	13,81 $\pm$ 1,08	0,499
Αιμοπετάλια ($\times 10^9$ /L)	243,01 $\pm$ 56,27	238,76 $\pm$ 58,46	246,38 $\pm$ 54,74	0,499
Μέσος όγκος αιμοπεταλίων (fL)	10,24 $\pm$ 1,45	10,04 $\pm$ 1,68	10,40 $\pm$ 1,23	0,239

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσος $\pm$ τυπική απόκλιση.

Στον **Πίνακα 7** παρουσιάζονται οι δείκτες φλεγμονής και οξείδωσης και τα επίπεδα του PAF των συμμετεχόντων.

Πίνακας 7. Δείκτες φλεγμονής και οξείδωσης

Παράμετροι που αξιολογήθηκαν	Σύνολο (n=103)	Άνδρες (n=47)	Γυναίκες (n=56)	P
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)	4,59± 2,26	4,69±2,3	4,51±2,2	0,690
Γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση (U/L)	22,12±11,07	26,96±11,63	17,91±8,67	<0,001
Ox-LDL	3517±1919	3178±1648	3814±2104	0,143
TBARS (nmol/100 μL)	3,01±1,04	3,22±1,12	2,86±0,94	0,076
Free PAF (pmol/mL)	0,98±0,21	0,057±0,10	0,13±0,26	0,096
Bound PAF (pmol/mL)	0,39±0,83	0,19±0,36	0,56±1,10	0,025
Total PAF (pmol/mL)	0,49±0,86	0,25±0,38	0,68±1,06	0,013

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσος ± τυπική απόκλιση. Η σύγκριση των μετρούμενων παραμέτρων ανδρών γυναικών έγινε με T-test.

Πριν τη διεξαγωγή του ελέγχου T-test οι τιμές της οι τιμές των παραμέτρων έχουν μετασχηματιστεί ($1/CRP^2$ ή λογαριθμοποίηση) ώστε να ακολουθούν την κανονική κατανομή.

Από τα στοιχεία του **πίνακα 7** παρατηρούμε ότι η μέση τιμή CRP του δείγματος ήταν 4,59± 2,26 mg/L, που δείχνει μία συνήθη, μικρής κλίμακας ενεργοποίηση του συστήματος φλεγμονής. Διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών δεν εντοπίστηκαν ούτε στα επίπεδα CRP ούτε της οξειδωμένης LDL. Στα TBARS, που αποτελούν ένα συχνά χρησιμοποιούμενο δείκτη οξείδωσης λιπιδίων παρατηρήσαμε διαφορές μεταξύ των δύο φύλων ($p=0,076$) και στα επίπεδα της γ-GT με $p<0,001$. Η μέση τιμή της γ-γλουταμυλ-τρανσφεράσης ήταν 22±11 U/L με τους άνδρες να εμφανίζουν μεγαλύτερες τιμές στα πλαίσια του φυσιολογικού εύρους σύμφωνα με τον κατασκευαστή (11-49 U/L για τους άνδρες και 7-32 U/L για τις γυναίκες). Σύγκριση μεταξύ ανδρών και γυναικών στα επίπεδα του PAF έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές, με τις γυναίκες να εμφανίζουν αυξημένες τιμές free, bound PAF και total PAF ($p=0,096$, $p=0,025$ και $p=0,013$ αντίστοιχα.)

Πίνακας 8. Δραστικότητα ενζύμων μεταβολισμού του PAF

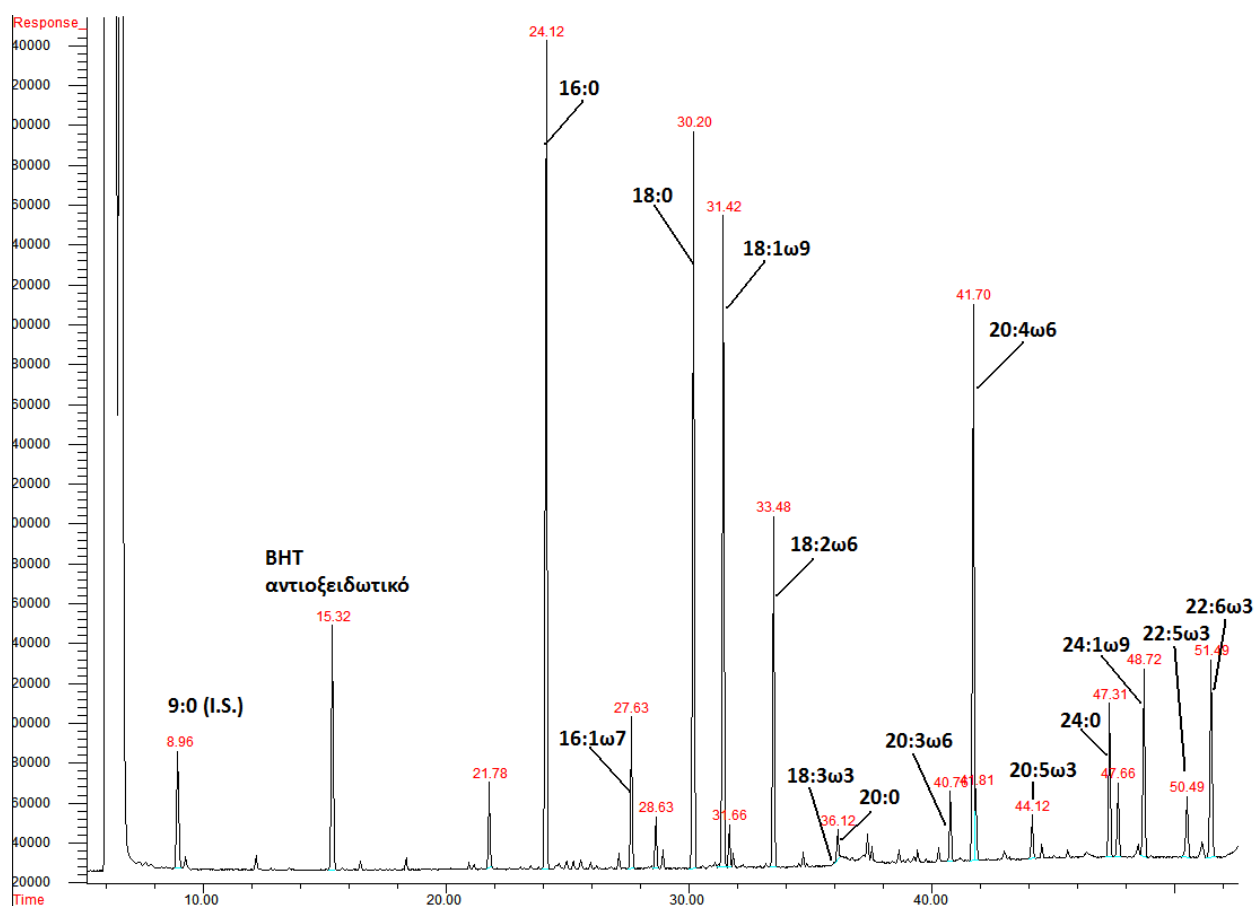
Παράμετροι που αξιολογήθηκαν	Σύνολο (n=103)	Άνδρες (n=47)	Γυναίκες (n=56)	P
Lp-PLA2 (nmol/min/mL)	22,23±5,38	24,83±4,5	19,78±5,02	<0,001
PAF-AH (pmol/min/mg)	335±120	389±127,1	291±92,16	<0,001
Λύσο-PAF-AT (pmol/min/mg)	8123±5488	9422±6354	7055±4439	0,029
PAF-CPT (pmol/min/mg)	130,6±84,0	143,1±100	120,1 ±66,3	0,171

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσος $\pm$ τυπική απόκλιση. Η σύγκριση των μετρούμενων παραμέτρων ανδρών γυναικών έγινε με T-test. Πριν τη διεξαγωγή του ελέγχου T-test οι τιμές των παραμέτρων αυτών έχουν μετασχηματιστεί ώστε να ακολουθούν την κανονική κατανομή (λογαριθμοποίηση).

Χαρακτηριστικές διαφορές στη δράση των ενζύμων μεταβολισμού του PAF μεταξύ των δύο φύλων παρατηρούνται στον πίνακα με εμφανείς αυξημένες τιμές των Lp-PLA2 ($p=0,001$), PAF-AH ($p=0,001$) και Λυσο-PAF-AT στους άνδρες ($p=0,029$)

6.2 Μέτρηση λιπαρών οξέων στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων

Για τον προσδιορισμό των λιπαρών οξέων δοκιμάστηκαν δύο μέθοδοι προκειμένου να καταλήξουμε στην ιδανικότερη: α) η πρώτη μέθοδος του Guy Lepage [272] αφορούσε την άμεση εστεροποίηση των λιπαρών οξέων στο δείγμα των μεμβρανών των ερυθροκυττάρων με ακετυλοχλωρίδιο και β) η μέθοδος του Rose αφορούσε πρώτα την εκχύλιση των λιποειδών από τις μεμβράνες των ερυθρών κυττάρων και κατόπιν την μεθυλεστεροποίηση των λιπαρών οξέων [273]. Με σκοπό να επιλεγεί η πιο κατάλληλη μέθοδος πραγματοποιήθηκαν στο ίδιο δείγμα οι δυο μέθοδοι με διάφορες τροποποιήσεις, καθώς και συνδυασμός αυτών. Τελικά και μετά από αρκετές δοκιμές καταλήξαμε στο συνδυασμό των μεθόδων γιατί με αυτό τον τρόπο καταφέραμε να εκχυλίσουμε και να ανιχνεύσουμε περισσότερες και μεγαλύτερες κορυφές στην αέρια χρωματογραφία (GC). Παρακάτω, παρατίθεται ένα χαρακτηριστικό χρωματογράφημα των λιπαρών οξέων που εκχυλίστηκαν και εστεροποιήθηκαν από τις μεμβράνες των ερυθρών κυττάρων.



Εικόνα 6.1. Χαρακτηριστικό χρωματογράφημα των λιπαρών οξέων από τις μεμβράνες των ερυθρών κυττάρων των εθελοντών.

Στον **Πίνακα 9** φαίνονται οι τιμές των λιπαρών οξέων στα ερυθροκύτταρα ύστερα από υπολογισμό τους με βάση πρότυπα διαλύματα λιπαρών οξέων και εκφρασμένες ως μg λιπαρού οξέος / ml δείγματος.

Πίνακας 9. Απόλυτες τιμές (μg/mL) μετρούμενων λιπαρών οξέων στα ερυθροκύτταρα των εθελοντών

Λιπαρά οξέα στα ερυθρά (μg/ml δείγματος)	Σύνολο (n=103)	Άνδρες (n=47)	Γυναίκες (n=56)	p
14:0	14,1 ± 6,3	13,0 ± 5,7	15,2 ± 6,7	0,074
15:0	45,2 ± 47,6	44,8 ± 45,5	45,4 ± 49,6	0,949
16:0	1.031,0 ± 209,0	1.031 ± 201,65	1.031 ± 216,9	0,992
16:1ω7	15,8 ± 8,6	15,7 ± 8,6	15,9 ± 8,6	0,911
17:0	17,6 ± 5,1	17,2 ± 4,1	18,0 ± 5,9	0,388
17:1	25,3 ± 29,5	94,1 ± 106,3	98,4 ± 104,5	0,835

16:2	96,5 ± 104,9	23,9 ± 30,4	26,5± 28,9	0,670
18:0	843,5 ± 168,8	845,0±156,2	842,2 ± 180,0	0,934
18:1 t	16,0 ± 8,9	13,7± 6,1	18,1 ± 10,4	0,011
18:1ω9c	716,4 ± 195,8	744,0±222,1	693,2± 169,2	0,191
18:1 ω7	27,4 ± 25,0	27,1± 25,7	27,6± 24,6	0,923
18:1others	0,2± 0,0	0,2± 0,00	0,2± 0,0	0,561
18:2 t	1,4± 4,8	1,1± 4,4	1,6 ± 5,1	0,569
18:2ω6cc	494,3 131,8	492,5± 141,5	495,8± 124,3	0,900
18:3ω6 GLA	13,0 ± 31,1	9,3 ± 21,0	16,2± 37,6	0,267
18:3ω3	1,2± 2,2	1,4± 2,6	1,0±1,8	0,407
20:0	18,9 ± 5,4	17,9± 5,3	19,8 ± 5,4	0,071
20:1ω9	14,9± 6,6	15,2 ± 6,5	14,6± 6,8	0,620
20:2ω6	13,7 ± 8,1	12,6± 6,2	14,6 ± 9,3	0,193
20:3ω9	9,9 ± 24	7,4± 16,8	12,1 ± 28,8	0,319
20:3ω6	87,3 ± 27,1	90,2 ± 31,6	84,9± 22,7	0,320
20:4ω6 AA	762,0± 165,5	743,0± 154,4	778,0± 174,0	0,285
22:0	16,0±17,2	12,0 ±12,3	19,2 ± 20,0	0,031
22:1ω9	7,1± 17,1	4,6 ± 11,6	9,1± 20,5	0,186
20:5ω3 EPA	31,2± 17,9	31,6 ± 17,4	30,8± 18,3	0,819
24:0	177,4 ± 68,5	177,2± 59,9	177,7± 75,6	0,973
22:4ω6	164,0 ± 53,1	166,4± 60,3	162,1 ± 46,7	0,687
22:5ω6	25,6± 10,6	25,5 ± 10,8	25,6 ± 10,6	0,956
24:1ω9	166,9± 66,3	166,8± 69,4	167,0±64,1	0,989
22:5ω3 DPA	128,2± 30,8	131,2 ± 32,4	125,6± 29,4	0,353
22:6ω6	58,9 ± 47,5	62,4 ± 56,1	55,9 ± 39,2	0,495
22:6ω3 DHA	302,5 ± 95,4	303,1 ± 93,8	302,2± 97,8	0,960
SFA	2.164,0 ±449,6	2.158,9± 419,6	2.169,0± 477,1	0,909
MUFA	974,0± 260,51	998,0± 289,0	954,0± 234,8	0,400
PUFA	2.092,0± 387,7	2.077,0± 363,6	2.105,0 ±409,7	0,713
ω-6	1.619,0± 319,8	1.602,0± 306,5	1.633,0± 332,5	0,622
ω-3	463,1 ± 133,9	467,3 ± 132,0	459,5 ± 136,5	0,770
ω-6/ω-3	3,7 ± 1,1	3,6 ± 1,1	3,8 ± 1,1	0,510
AA/EPA	32,1± 16,7	30,3 ± 15,5	33,6± 17,8	0,324

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσος ± τυπική απόκλιση. Η σύγκριση των μετρούμενων παραμέτρων ανδρών γυναικών έγινε με T-test. Ο συμβολισμός t αναφέρεται στην *trans* και ο c στην *cis* διάταξη των λιπαρών οξέων.

Τα στοιχεία του **πίνακα 9** δείχνουν αυξημένες απόλυτες τιμές στα εξής λιπαρά οξέα 16:0, 18:0, 18:1ω9c (ελαϊκό οξύ), 18:2ω6cc (LA), 20:4ω6 (AA) και 22:6ω3 (DHA). Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στη σύσταση κατά απόλυτη τιμή εντοπίστηκαν στα 14:0 (p=0,074), 18:1 *trans* (p=0,011), 20:0 (p=0,071) και στο 22:0 (p=0,031) λιπαρά οξέα τα οποία εμφανίζονται με πιο έντονη σκίαση. Οι γυναίκες παρουσιάζουν πιο αυξημένες απόλυτες τιμές σε σχέση με τους άνδρες σε αυτά τα λιπαρά οξέα. Ωστόσο, διαφορές δεν παρατηρήθηκαν στη σύσταση των 16:0 (παλμιτικό οξύ), στο 18:2ω6cc (LA), στο AA, στο EPA και στο DHA καθώς και στα συνολικά κορεσμένα, μονοακόρεστα, πολυακόρεστα, ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Στον Πίνακα 10 παρουσιάζεται το επί τις εκατό του κάθε λιπαρού οξέος στο σύνολο των λιπαρών οξέων που ανιχνεύθηκαν.

Πίνακας 10. Εκατοστιαία σύσταση των μετρούμενων λιπαρών οξέων στα ερυθροκύτταρα του δείγματος

% Λιπαρά οξέα στα ερυθρά	Σύνολο (n=103)	Άντρες (n=47)	Γυναίκες (n=56)	P
14:0	0,234 ± 0,09	0,217 ± 0,08	0,248 ± 0,09	0,082
14:1 9t	0,001 ± 0,01	0,003 ± 0,02	0,000 ± 0,00	0,277
14:1ω9	0,004 ± 0,03	0,000 ± 0,00	0,007 ± 0,04	0,265
14:1ω5	0,039 ± 0,15	0,013 ± 0,09	0,060 ± 0,19	0,117
15:0	0,798 ± 0,80	0,830 ± 0,79	0,771 ± 0,81	0,709
15:1	0,036 ± 0,17	0,030 ± 0,15	0,041 ± 0,18	0,739
16:0	17,238 ± 1,21	17,342 ± 1,13	17,150 ± 1,27	0,425
16:1ω9t	0,258 ± 0,31	0,277 ± 0,37	0,242 ± 0,25	0,572
16:1ω9	0,046 ± 0,08	0,041 ± 0,06	0,050 ± 0,09	0,564
16:1ω7	0,260 ± 0,15	0,257 ± 0,13	0,263 ± 0,16	0,839
17:0	0,291 ± 0,06	0,287 ± 0,04	0,294 ± 0,08	0,565
16:2	1,546 ± 1,62	1,489 ± 1,60	1,594 ± 1,65	0,744
17:1	0,405 ± 0,46	0,373 ± 0,45	0,431 ± 0,47	0,527
18:0	14,213 ± 1,00	14,376 ± 1,00	14,076 ± 0,99	0,130
18:1 t	0,262 ± 0,13	0,219 ± 0,09	0,298 ± 0,14	0,001
18:1ω9c	13,234 ± 2,90	13,783 ± 3,24	12,772 ± 2,53	0,079
18:1 ω7	0,502 ± 0,45	0,501 ± 0,47	0,502 ± 0,44	0,991
18:2 t (9t, 12c)	0,013 ± 0,07	0,009 ± 0,06	0,016 ± 0,07	0,578
18:2ω6cc	9,069 ± 2,03	9,088 ± 2,27	9,054 ± 1,81	0,934
18:3ω6 (GLA)	0,189 ± 0,42	0,146 ± 0,31	0,226 ± 0,50	0,339
18:3ω3 (ALA)	0,013 ± 0,04	0,016 ± 0,05	0,010 ± 0,03	0,436
20:0	0,345 ± 0,07	0,327 ± 0,07	0,359 ± 0,07	0,021
18:4ω3	0,026 ± 0,09	0,009 ± 0,05	0,039 ± 0,11	0,094
20:1ω9	0,269 ± 0,11	0,279 ± 0,10	0,261 ± 0,11	0,398
20:2ω6	0,227 ± 0,15	0,214 ± 0,15	0,239 ± 0,15	0,410
20:3ω9	0,128 ± 0,29	0,101 ± 0,22	0,150 ± 0,34	0,402
20:3ω6	1,365 ± 0,33	1,412 ± 0,38	1,325 ± 0,28	0,185
20:4ω6 (AA)	12,136 ± 1,80	11,886 ± 1,72	12,346 ± 1,85	0,198
22:0	0,226 ± 0,28	0,163 ± 0,20	0,278 ± 0,32	0,037
22:1ω9	0,103 ± 0,25	0,070 ± 0,18	0,131 ± 0,30	0,220
20:5ω3 (EPA)	0,505 ± 0,28	0,517 ± 0,28	0,494 ± 0,28	0,682
22:2ω6	0,006 ± 0,03	0,008 ± 0,02	0,004 ± 0,03	0,469
24:0	2,753 ± 0,80	2,784 ± 0,67	2,726 ± 0,90	0,719
22:4ω6	2,636 ± 0,66	2,672 ± 0,72	2,605 ± 0,61	0,614
22:5ω6	0,439 ± 0,17	0,433 ± 0,15	0,444 ± 0,18	0,745
24:1ω9	3,017 ± 0,90	3,032 ± 0,92	3,005 ± 0,90	0,878
22:5ω3 (DPA)	2,128 ± 0,39	2,188 ± 0,41	2,078 ± 0,37	0,156
22:6ω6	1,257 ± 1,03	1,314 ± 1,15	1,209 ± 0,93	0,610
22:6ω3 (DHA)	5,079 ± 1,30	5,132 ± 1,38	5,036 ± 1,24	0,711

SFA	36,10 ± 2,62	36,33 ± 2,56	35,90 ± 2,67	0,416
MUFA	17,91 ± 3,25	18,38 ± 3,62	17,52 ± 2,88	0,184
PUFA	35,20 ± 2,47	35,13 ± 2,24	35,26 ± 2,66	0,800
ω-6	27,32 ± 3,10	27,17 ± 2,82	27,45 ± 3,34	0,650
ω-3	7,75 ± 1,77	7,86 ± 1,88	7,66 ± 1,69	0,561
ω-6/ω-3	3,76 ± 1,13	3,70 ± 1,14	3,81 ± 1,12	0,646
AA/EPA	32,07 ± 17,45	30,35 ± 16,21	33,51 ± 18,44	0,361

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσος ± τυπική απόκλιση. Η σύγκριση των μετρούμενων παραμέτρων ανδρών γυναικών έγινε με T-test. Ο συμβολισμός t αναφέρεται στην *trans* και ο c στην *cis* διάταξη των λιπαρών οξέων. Τα λιπαρά οξέα με κόκκινη γραμματοσειρά είτε βρίσκονται σε μεγαλύτερο ποσοστό στα ερυθρά είτε παρουσιάζουν βιβλιογραφικό ενδιαφέρον λόγω του μεταβολισμού τους στον οργανισμό.

Με βάση τον **πίνακα 10**, τα πιο άφθονα λιπαρά οξέα που παρουσιάζονται στα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι το 16:0 με μέση τιμή 17,2%, το 18:1ω9c(ελαϊκό) με 13,2%, 18:2ω6cc(LA) με 9%, το 20:4ω6 (AA) με 12% και το 22:6ω3 (DHA) με 5%. Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών στην σύσταση παρατηρήθηκαν στα εξής λιπαρά οξέα 14:0 (p=0,082), 18:1 *trans* (p=0,001), 20:0 (p=0,037), 18:4ω3 (p=0,094), 22:0 (p=0,037) που είναι πιο έντονα σκιασμένα με αυξημένες τιμές στις γυναίκες, ενώ μόνο το 18:1ω9c εμφανίζεται περισσότερο στους άνδρες (p=0,079). Διαφορές δεν παρατηρήθηκαν στη σύσταση των 16:0 (παλμιτικό οξύ), στο 18:2ω6cc (LA), στο AA, στο EPA και στο DHA καθώς και στα συνολικά % κορεσμένα, μονοακόρεστα, πολυακόρεστα, ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα μεταξύ των δύο φύλων. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα τα λιπαρά οξέα με έντονη γραμματοσειρά είτε βρίσκονται σε μεγαλύτερο ποσοστό στα ερυθρά είτε παρουσιάζουν ενδιαφέρον λόγω του μεταβολισμού τους στον οργανισμό.

Για την περαιτέρω μελέτη των λιπαρών οξέων και τη συσχέτιση τους με διάφορους δείκτες θα χρησιμοποιηθεί η εκατοστιαία σύσταση των μετρούμενων λιπαρών οξέων στα ερυθροκύτταρα του δείγματος την οποία και θεωρήσαμε πιο αξιόπιστη, δεδομένου ότι δεν υπήρχαν πρότυπα όλων των λιπαρών οξέων αλλά και λόγω δυσκολίας στην κανονικοποίηση των αποτελεσμάτων.

6.3 Συσχετίσεις που αφορούν τα λιπαρά οξέα που μετρήθηκαν στα ερυθρά

Στους παρακάτω Πίνακες παρουσιάζονται οι συσχετίσεις των λιπαρών οξέων (% του συνόλου) στα ερυθροκύτταρα των εθελοντών με τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, τις διατροφικές συνήθειες και τους δείκτες φλεγμονής και οξειδωσης των εθελοντών

Πίνακας 11. Εκατοστιαία σύσταση λιπαρών οξέων και συσχέτιση με ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και ηλικία των εθελοντών

% κ.β. Λιπαρά οξέα στα ερυθρά		Ηλικία (έτη)	Περιφέρεια μέσης (cm)	BMI (kg/m²)
14:1 9t	Συσχέτιση	-0,047	0,027	0,072
	p	0,640	0,785	0,474
14:1ω9	Συσχέτιση	0,028	-0,202	-0,033
	p	0,778	0,043	0,745
14:1ω5	Συσχέτιση	-0,054	-0,189	-0,129
	p	0,591	0,058	0,199
15:0	Συσχέτιση	-0,271	-0,021	-0,182
	p	0,006	0,832	0,068
15:1	Συσχέτιση	-0,131	0,053	0,120
	p	0,186	0,598	0,230
16:0	Συσχέτιση	0,078	0,013	-0,016
	p	0,431	0,899	0,874
16:1ω9t	Συσχέτιση	-0,286	-0,149	-0,207
	p	0,003	0,137	0,038
16:1 ω9	Συσχέτιση	0,073	0,096	0,173
	p	0,466	0,341	0,084
16:1 ω7 palmitoleic	Συσχέτιση	0,101	0,227	0,270
	p	0,311	0,022	0,006
17:0	Συσχέτιση	0,232	-0,159	-0,107
	p	0,019	0,113	0,286
16:2	Συσχέτιση	0,217	-0,054	0,127
	p	0,027	0,592	0,204
17:1	Συσχέτιση	0,290	-0,017	0,160
	p	0,003	0,863	0,109
18:0	Συσχέτιση	0,035	0,044	-0,101
	p	0,723	0,660	0,313
18:1 t	Συσχέτιση	-0,351	-0,366	-0,268
	p	0,000	0,000	0,007
18:1ω9c	Συσχέτιση	0,304	0,256	0,172
	p	0,002	0,010	0,085
18:1 ω7	Συσχέτιση	0,294	0,042	0,123
	p	0,003	0,680	0,221
18:2ω6cc	Συσχέτιση	-0,242	-0,201	-0,113
	p	0,014	0,044	0,260
18:3ω6 (GLA)	Συσχέτιση	-0,102	-0,036	-0,138
	p	0,306	0,719	0,169
18:3ω3 (ALA)	Συσχέτιση	0,116	0,118	0,000
	p	0,242	0,240	0,999
20:0	Συσχέτιση	0,029	-0,181	-0,021
	p	0,771	0,071	0,832
18:4ω3	Συσχέτιση	0,011	-0,198	-0,091
	p	0,913	0,047	0,367
20:1ω9	Συσχέτιση	0,268	0,132	0,207
	p	0,006	0,188	0,038
20:3ω9	Συσχέτιση	0,220	0,030	0,006
	p	0,025	0,769	0,949
20:3ω6	Συσχέτιση	0,014	0,193	0,211
	p	0,891	0,053	0,034

20:4ω6 (AA)	Συσχέτιση	-0,315	-0,155	-0,181
	p	0,001	0,122	0,069
22:0	Συσχέτιση	0,283	-0,088	0,077
	p	0,004	0,383	0,441
20:5ω3 (EPA)	Συσχέτιση	0,418	-0,035	-0,089
	p	0,000	0,728	0,376
22:5ω3 (DPA)	Συσχέτιση	0,058	-0,085	-0,116
	p	0,558	0,397	0,248
22:2ω6	Συσχέτιση	0,189	0,092	0,087
	p	0,056	0,360	0,384
22:4ω6	Συσχέτιση	-0,318	0,045	0,110
	p	0,001	0,658	0,272
22:5ω6	Συσχέτιση	-0,316	-0,051	0,006
	p	0,001	0,612	0,955
24:0	Συσχέτιση	0,041	-0,017	0,068
	p	0,680	0,869	0,498
24:1ω9	Συσχέτιση	0,259	0,071	0,157
	p	0,008	0,483	0,116
22:6ω3 (DHA)	Συσχέτιση	0,354	0,003	-0,031
	p	0,000	0,977	0,762
SFA	Συσχέτιση	-0,009	0,002	-0,081
	p	0,930	0,983	0,419
MUFA	Συσχέτιση	0,407	0,195	0,257
	p	0,000	0,051	0,010
PUFA	Συσχέτιση	-0,272	-0,132	-0,206
	p	0,005	0,187	0,038
ω-6	Συσχέτιση	-0,416	-0,067	-0,106
	p	0,000	0,503	0,292
ω-3	Συσχέτιση	0,322	-0,051	-0,075
	p	0,001	0,615	0,456
ω-6/ω-3	Συσχέτιση	-0,397	0,010	0,023
	p	0,000	0,918	0,818
AA/EPA	Συσχέτιση	-0,461	0,002	0,044
	p	0,000	0,983	0,662

Συσχετίσεις Spearman. Ο συμβολισμός t αναφέρεται στην *trans* και ο c στην *cis* διάταξη των λιπαρών οξέων.

Από τον **πίνακα 11** παρατηρούμε ότι ορισμένα ω-6 λιπαρά οξέα, τα συνολικά PUFA ($p=0,005$) αλλά και τα συνολικά ω-6 ($p=0,001$) εμφανίζουν αρνητική συσχέτιση με την ηλικία, ενώ τόσο μεμονωμένα όσο και τα συνολικά MUFA ($p=0,001$) και τα συνολικά ω-3 ($p=0,001$) καθώς και τα EPA ($p=0,001$) και DHA ($p=0,001$) στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση. Στατιστικά αρνητική συσχέτιση παρουσιάζουν και οι λόγοι ω-6/ω-3 ($p=0,001$) και AA/EPA ($p=0,001$). Η περιφέρεια μέσης και ο BMI δείχνουν μια στατιστικά θετική συσχέτιση με τα συνολικά MUFA ($p=0,051$ και $p=0,010$ αντίστοιχα) και με το 20:3ω-6 ($p=0,053$ και $p=0,034$ αντίστοιχα) και επιπλέον η περιφέρεια μέσης μια θετική συσχέτιση με το 18:1ω-9 ($p=0,010$) και μια αρνητική με το LA ($p=0,044$).

Πίνακας 12. Κατανάλωση τροφίμων από τους εθελοντές

Κατηγορίες τροφίμων	Σύνολο (n=103)	Άντρες (n=47)	Γυναίκες (n=56)	P
Συνολικά γαλακτοκομικά	63,19 ± 52,88	63,10 ± 55,87	63,27 ± 50,80	0,988
Γαλακτοκομικά χαμηλών λιπαρών	34,89 ± 46,62	33,22 ± 47,88	36,27 ± 45,96	0,750
Γαλακτοκομικά με πλήρη λιπαρά	28,30 ± 19,85	29,88 ± 22,60	26,99 ± 17,36	0,479
Συνολική κατανάλωση κρέατος	28,73 ± 14,97	32,27 ± 16,39	25,79 ± 13,12	0,033
Κόκκινο κρέας	19,48 ± 12,55	22,93 ± 14,77	16,62 ± 9,59	0,013
Κοτόπουλο	9,25 ± 6,04	9,34 ± 5,27	9,18 ± 6,66	0,896
Αυγά	4,08 ± 3,43	4,14 ± 3,59	4,04 ± 3,32	0,893
Συνολική κατανάλωση ψαριού	12,24 ± 8,68	12,04 ± 8,40	12,40 ± 8,99	0,839
Μικρό ψάρι/ εβδομάδα	0,57 ± 0,55	0,55 ± 0,51	0,58 ± 0,59	0,775
Μεγάλο ψάρι/ εβδομάδα	0,80 ± 0,75	0,84 ± 0,65	0,78 ± 0,82	0,711
Θαλασσινά/ εβδομάδα	0,28 ± 0,51	0,32 ± 0,46	0,25 ± 0,54	0,450
Λαχανικά	54,83 ± 28,76	48,41 ± 27,20	60,17 ± 29,18	0,044
Φρούτα	60,78 ± 40,53	56,54 ± 45,19	64,31 ± 36,27	0,350
Τυριά	24,52 ± 18,56	26,13 ± 20,64	23,18 ± 16,72	0,439
Πατάτα	13,37 ± 10,28	14,18 ± 10,78	12,69 ± 9,90	0,479
Βραστή πατάτα	5,01 ± 4,08	5,16 ± 4,21	4,89 ± 4,00	0,745
Όσπρια	9,86 ± 5,89	9,79 ± 4,53	9,92 ± 6,86	0,920
Διάφορα είδη ψωμιού	79,12 ± 45,15	87,62 ± 49,35	72,06 ± 40,46	0,091
Ξηροί καρποί	1,56 ± 2,06	1,60 ± 1,58	1,53 ± 2,41	0,862
Ελιές/ εβδομάδα	1,69 ± 1,97	2,06 ± 2,24	1,39 ± 1,67	0,092
Γλυκά	22,01 ± 24,03	18,48 ± 13,69	24,95 ± 29,86	0,188
Ζάχαρη σε κουτ γλυκού μήνα	38,06 ± 40,54	42,41 ± 49,94	34,45 ± 30,71	0,339
Φυτικά ροφήματα	8,73 ± 11,66	8,18 ± 10,95	9,19 ± 12,32	0,675
Αναψυκτικά	3,55 ± 6,65	4,77 ± 8,09	2,53 ± 5,01	0,098
Αλκοόλ/ ημέρα	0,70 ± 0,96	1,14 ± 1,09	0,34 ± 0,65	0,000

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσος ± τυπική απόκλιση. Η σύγκριση των μετρούμενων παραμέτρων ανδρών γυναικών έγινε με T-test. Η κατανάλωση των διαφόρων τροφίμων προέκυψε από τα ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και αναφέρονται σε μερίδες των εθελοντών ανά μήνα, εκτός από τα τρόφιμα στα οποία αναφέρεται ότι προέκυψαν από εβδομαδιαία ή ημερήσια κατανάλωση.

Ο **πίνακας 12** παρουσιάζει το σύνολο του πληθυσμού να εμφανίζει μια προτίμηση στην κατανάλωση γαλακτοκομικών και ιδιαίτερα χαμηλών λιπαρών, φρούτων και λαχανικών, τυριού, κρέατος και κυρίως κόκκινου, ψαριού, ψωμιού και παρεμφερών ειδών υδατανθράκων (φρυγανιές, παξιμάδια) καθώς επίσης γλυκών και αλκοόλ. Στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών φαίνονται στην μηνιαία κατανάλωση λαχανικών με τις γυναίκες να εμφανίζουν μεγαλύτερη κατανάλωση ($p=0,044$). Αντίθετα, οι άνδρες εμφανίζουν μεγαλύτερη κατανάλωση διαφόρων ειδών ψωμιού ($p=0,091$), συνολικού κρέατος ($p=0,033$) και κόκκινου

κρέατος ($p=0,013$), αναψυκτικών ($p=0,098$), αλκοόλ ($p<0,001$) κ ελιών ($p=0,092$) σε σχέση με τις γυναίκες.

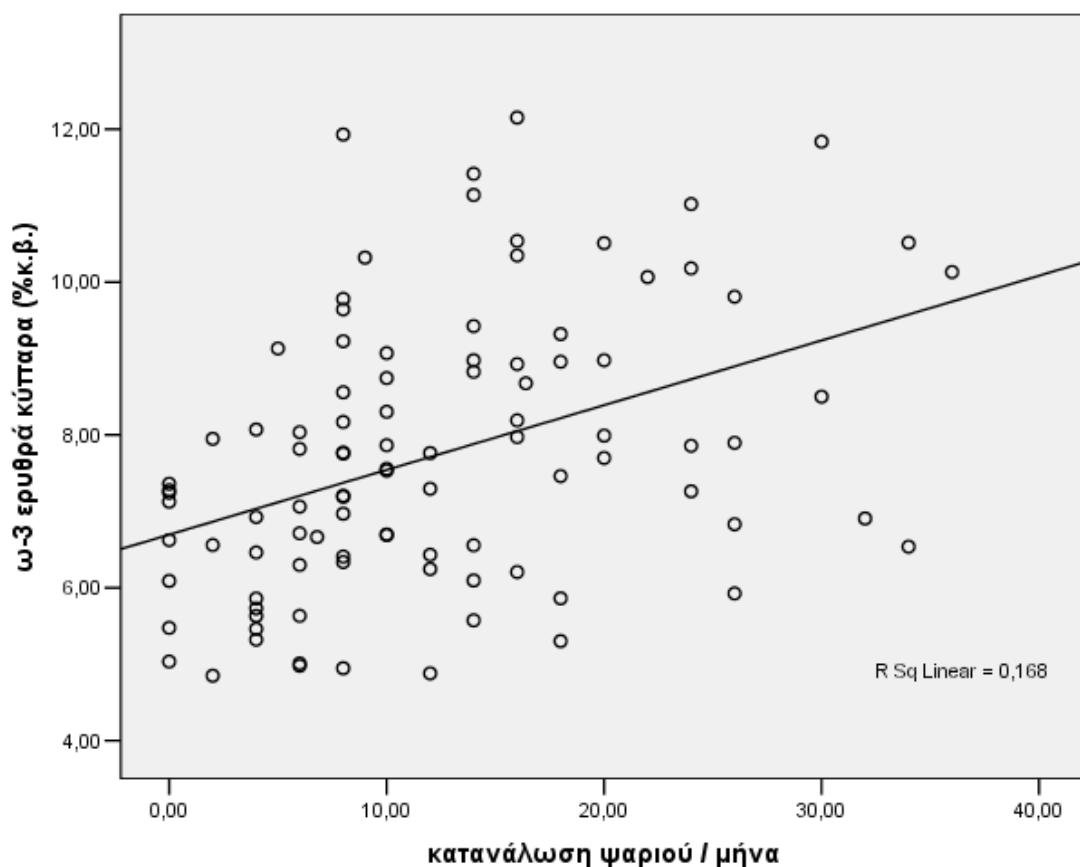
Πίνακας 13. Εκατοστιαία σύσταση των μετρούμενων λιπαρών οξέων στα ερυθροκύτταρα του δείγματος και συσχέτιση με κατηγορίες τροφίμων

% λιπαρά οξέα στα ερυθρά	ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ						
		Μικρό ψάρι	Μεγάλο ψάρι	Θαλασσινά	Συνολική κατανάλω ση ψαριού	Κόκκινο κρέας	Αυγά
14:1ω5	Συσχέτιση	-0,029	-0,047	-0,098	-0,103	0,029	0,059
	ρ	0,775	0,647	0,342	0,315	0,775	0,568
15:0	Συσχέτιση	-0,246	0,041	0,023	-0,112	0,137	0,065
	ρ	0,015	0,693	0,822	0,276	0,182	0,528
15:1	Συσχέτιση	-0,016	-0,089	0,033	-0,123	0,261	0,194
	ρ	0,875	0,387	0,748	0,232	0,010	0,056
16:0	Συσχέτιση	-0,168	-0,024	-0,165	-0,102	-0,057	-0,131
	ρ	0,100	0,813	0,106	0,322	0,577	0,199
16:1ω9t	Συσχέτιση	-0,148	0,058	-0,037	-0,041	0,180	0,075
	ρ	0,147	0,569	0,720	0,692	0,077	0,467
16:1 ω9	Συσχέτιση	-0,026	-0,005	-0,149	-0,010	-0,240	-0,204
	ρ	0,799	0,961	0,146	0,919	0,018	0,045
17:0	Συσχέτιση	0,152	0,065	-0,076	0,202	-0,164	-0,144
	ρ	0,137	0,524	0,462	0,047	0,108	0,159
16:2	Συσχέτιση	0,196	-0,173	0,069	0,046	-0,264	-0,009
	ρ	0,054	0,090	0,500	0,654	0,009	0,929
17:1	Συσχέτιση	0,202	-0,204	0,028	0,031	-0,316	-0,015
	ρ	0,048	0,046	0,785	0,762	0,002	0,880
18:0	Συσχέτιση	0,077	0,056	-0,009	0,087	0,071	-0,090
	ρ	0,452	0,583	0,928	0,394	0,491	0,378
18:1ω9c	Συσχέτιση	0,140	-0,040	0,078	0,089	-0,210	0,005
	ρ	0,172	0,700	0,448	0,385	0,039	0,958
18:1ω7	Συσχέτιση	0,206	-0,055	0,124	0,133	-0,266	-0,004
	ρ	0,043	0,590	0,226	0,196	0,009	0,968
18:2ω6cc	Συσχέτιση	-0,174	0,054	-0,028	-0,047	0,046	0,024
	ρ	0,089	0,598	0,789	0,650	0,654	0,815
18:3ω6 (GLA)	Συσχέτιση	0,014	0,086	0,080	-0,009	0,353	-0,092
	ρ	0,895	0,403	0,436	0,933	0,000	0,368
20:0	Συσχέτιση	-0,022	0,119	-0,099	0,124	0,051	-0,013
	ρ	0,832	0,246	0,334	0,227	0,619	0,899
20:1ω9	Συσχέτιση	0,126	-0,025	0,082	0,121	-0,303	0,006
	ρ	0,220	0,810	0,425	0,238	0,003	0,955
20:2ω6	Συσχέτιση	-0,108	-0,115	0,075	-0,128	-0,036	-0,005
	ρ	0,292	0,261	0,467	0,211	0,723	0,963
20:3ω9	Συσχέτιση	0,034	-0,102	-0,062	-0,045	-0,036	-0,298
	ρ	0,741	0,321	0,544	0,661	0,727	0,003
22:0	Συσχέτιση	0,171	-0,168	0,017	0,020	-0,090	-0,040
	ρ	0,094	0,100	0,871	0,843	0,383	0,698
20:5ω3 (EPA)	Συσχέτιση	0,374	0,187	0,129	0,374	-0,195	-0,104
	ρ	0,000	0,067	0,207	0,000	0,055	0,312
22:2ω6	Συσχέτιση	0,204	0,197	-0,124	0,254	-0,088	-0,180
	ρ	0,046	0,053	0,226	0,012	0,394	0,077

24:0	Συσχέτιση	-0,078	-0,081	-0,165	-0,099	0,194	-0,049
	ρ	0,450	0,428	0,106	0,335	0,057	0,636
22:4ω6	Συσχέτιση	-0,297	-0,173	-0,173	-0,293	0,178	-0,029
	ρ	0,003	0,090	0,091	0,004	0,081	0,781
22:5ω6	Συσχέτιση	-0,262	-0,229	-0,150	-0,330	0,034	0,102
	ρ	0,010	0,024	0,143	0,001	0,743	0,322
24:1ω9	Συσχέτιση	0,058	-0,010	-0,076	0,092	-0,096	-0,005
	ρ	0,574	0,924	0,461	0,370	0,349	0,961
22:5ω3 (DPA)	Συσχέτιση	0,186	0,056	0,107	0,192	-0,137	-0,025
	ρ	0,068	0,586	0,297	0,059	0,182	0,806
22:6ω6	Συσχέτιση	-0,045	0,150	-0,085	0,015	0,280	-0,054
	ρ	0,664	0,143	0,408	0,882	0,005	0,600
22:6ω3 (DHA)	Συσχέτιση	0,475	0,205	0,236	0,467	-0,139	-0,025
	ρ	0,000	0,044	0,020	0,000	0,176	0,810
SFA	Συσχέτιση	-0,195	0,018	-0,139	-0,081	0,153	-0,120
	ρ	0,056	0,861	0,176	0,429	0,135	0,241
MUFA	Συσχέτιση	0,150	-0,081	0,038	0,098	-0,305	-0,001
	ρ	0,143	0,429	0,709	0,340	0,002	0,996
PUFA	Συσχέτιση	-0,060	0,209	-0,018	0,094	0,096	-0,137
	ρ	0,557	0,040	0,857	0,359	0,349	0,182
ω-6	Συσχέτιση	-0,319	0,020	-0,150	-0,204	0,181	-0,057
	ρ	0,001	0,843	0,142	0,045	0,076	0,582
ω-3	Συσχέτιση	0,458	0,183	0,216	0,438	-0,156	-0,027
	ρ	0,000	0,072	0,033	0,000	0,128	0,789
ω-6/ω-3	Συσχέτιση	-0,445	-0,129	-0,209	-0,391	0,187	0,011
	ρ	0,000	0,207	0,040	0,000	0,066	0,913
AA/EPA	Συσχέτιση	-0,383	-0,163	-0,137	-0,354	0,191	0,087
	ρ	0,000	0,111	0,180	0,000	0,061	0,394

Συσχετίσεις Spearman. Ο συμβολισμός t αναφέρεται στην *trans* και ο c στην *cis* διάταξη των λιπαρών οξέων.

Όπως παρατηρούμε στον **πίνακα 13** η κατανάλωση ψαριού (μικρού, μεγάλου και συνολική) για όλο το δείγμα του πληθυσμού εμφανίζει στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με τα 20:5ω-3 (EPA), 22:6ω-3 (DHA), με τα συνολικά ω-3 λιπαρά οξέα και 22:5ω3 (DPA) μόνο για το μικρό ψάρι και τη συνολική κατανάλωση ενώ στατιστικά σημαντική αρνητική με τα 22:4ω-6, 22:5ω-6, τα συνολικά ω-6 (μόνο για το μικρό ψάρι και τη συνολική κατανάλωση ψαριού) και το λόγο ω-6/ω-3 λιπαρά οξέα και το λόγο AA/EPA. Επιπλέον, η κατανάλωση μικρού ψαριού συγκεκριμένα, σχετίζεται αρνητικά με ορισμένα κορεσμένα (15:0 και 16:0) καθώς και με τα συνολικά κορεσμένα SFA ($p=0,056$), ενώ η κατανάλωση μεγάλου ψαριού σχετίζεται στατιστικά σημαντικά θετικά με τα πολυακόρεστα ($p=0,04$). Η κατανάλωση θαλασσινών έδειξε μια θετική στατιστικά συσχέτιση με το DHA ($p=0,020$) και τα ω-3 ($p=0,033$) και αρνητική με το 22:4ω-6 ($p=0,091$) και το λόγο ω-6/ω-3 ($p=0,040$). Στην **εικόνα 6.1** φαίνεται η γραμμική σχέση των ω-3 λιπαρών οξέων στα ερυθροκύτταρα των εθελοντών με την μηνιαία κατανάλωση ψαριού.



Εικόνα 6.1: Διάγραμμα των ω-3 στα ερυθροκύτταρα του δείγματος με την μηνιαία κατανάλωση ψαριού.

Το κόκκινο κρέας δείχνει ισχυρή αρνητική συσχέτιση με τα ακόρεστα 16:1ω9 ($p=0,018$), 16:2 ($p=0,009$), 17:1 ($p=0,002$), 18:1ω9c ($p=0,039$), 18:1ω7 ($p=0,009$), 20:1ω9 ($p=0,003$), 20:5ω3 (EPA) ($p=0,055$) και με τα συνολικά μονοακόρεστα MUFA ($p=0,002$) και στατιστικά σημαντικά θετική με το 18:3ω6 (GLA) ($p=0,000$), με το 24:0 ($p=0,057$), με το 22:4ω6 ($p=0,081$), με το 22:6ω6 ($p=0,005$), με τα συνολικά ω-6 ($p=0,076$) και με το λόγο ω-6/ω-3 και AA/EPA με $p=0,066$ και $p=0,061$ αντίστοιχα. Η κατανάλωση αυγών έδειξε σημαντικά αρνητική συσχέτιση με το 16:1ω9 και το 20:3ω9 με $p=0,045$ και $p=0,003$ αντίστοιχα.

Πίνακας 14. Εκατοστιαία σύσταση των μετρούμενων λιπαρών οξέων στα ερυθροκύτταρα του δείγματος και συσχέτιση με επιπλέον κατηγορίες τροφίμων

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ					
% λιπαρά οξέα στα ερυθρά		Συνολική κατανάλωση κρέατος	Κοτόπουλο	Ξηροί καρποί	Συνέπεια με μεσογειακή διατροφή
14:1ω5	Συσχέτιση	0,107	0,147	-0,010	-0,187
	p	0,295	0,150	0,921	0,067
15:0	Συσχέτιση	0,101	0,013	-0,078	-0,084
	p	0,323	0,902	0,449	0,413

15:1	Συσχέτιση	0,286	0,117	0,061	-0,201
	ρ	0,004	0,253	0,554	0,048
16:0	Συσχέτιση	-0,035	0,015	-0,252	0,026
	ρ	0,732	0,884	0,013	0,801
16:1ω9t	Συσχέτιση	0,149	0,114	0,003	-0,042
	ρ	0,145	0,265	0,976	0,682
16:1 ω9	Συσχέτιση	-0,207	-0,025	0,026	0,025
	ρ	0,042	0,807	0,797	0,810
17:0	Συσχέτιση	-0,216	-0,146	-0,088	0,278
	ρ	0,034	0,152	0,392	0,006
16:2	Συσχέτιση	-0,272	-0,115	0,113	0,065
	ρ	0,007	0,262	0,272	0,524
17:1	Συσχέτιση	-0,330	-0,145	0,098	0,088
	ρ	0,001	0,157	0,340	0,389
18:0	Συσχέτιση	0,049	-0,006	0,000	-0,033
	ρ	0,636	0,954	0,997	0,747
18:1ω9c	Συσχέτιση	-0,236	-0,118	0,080	0,147
	ρ	0,020	0,250	0,438	0,152
18:1 ω7	Συσχέτιση	-0,269	-0,153	0,102	0,188
	ρ	0,008	0,136	0,322	0,065
18:2ω6cc	Συσχέτιση	0,055	0,087	0,203	-0,024
	ρ	0,592	0,396	0,047	0,814
18:3ω6 (GLA)	Συσχέτιση	0,328	0,039	0,004	-0,142
	ρ	0,001	0,704	0,967	0,166
20:0	Συσχέτιση	0,103	0,191	-0,281	-0,029
	ρ	0,317	0,061	0,005	0,781
20:1ω9	Συσχέτιση	-0,281	-0,083	0,046	0,074
	ρ	0,005	0,421	0,652	0,471
20:2ω6	Συσχέτιση	-0,073	-0,183	0,186	-0,023
	ρ	0,480	0,073	0,069	0,824
20:3ω9	Συσχέτιση	-0,052	-0,057	-0,110	-0,137
	ρ	0,611	0,576	0,285	0,181
22:0	Συσχέτιση	-0,072	-0,065	-0,043	0,031
	ρ	0,481	0,529	0,676	0,763
20:5ω3 (EPA)	Συσχέτιση	-0,230	-0,170	0,021	0,357
	ρ	0,023	0,097	0,835	0,000
22:2ω6	Συσχέτιση	-0,059	0,052	-0,048	0,222
	ρ	0,564	0,616	0,637	0,029
24:0	Συσχέτιση	0,197	0,070	-0,216	-0,160
	ρ	0,053	0,495	0,033	0,118
22:4ω6	Συσχέτιση	0,192	0,086	-0,025	-0,236
	ρ	0,059	0,401	0,808	0,020
22:5ω6	Συσχέτιση	0,071	0,081	-0,065	-0,151
	ρ	0,492	0,428	0,530	0,139
24:1ω9	Συσχέτιση	-0,072	-0,013	-0,220	0,036
	ρ	0,481	0,902	0,031	0,725
22:5ω3 (DPA)	Συσχέτιση	-0,124	-0,026	0,098	0,225
	ρ	0,224	0,804	0,339	0,027
22:6ω6	Συσχέτιση	0,299	0,160	-0,146	-0,113
	ρ	0,003	0,118	0,155	0,272
22:6ω3 (DHA)	Συσχέτιση	-0,158	-0,149	0,087	0,367
	ρ	0,123	0,145	0,396	0,000
SFA	Συσχέτιση	0,137	0,032	-0,205	-0,100

	p	0,181	0,758	0,044	0,329
MUFA	Συσχέτιση	-0,300	-0,137	0,040	0,140
	p	0,003	0,182	0,695	0,173
PUFA	Συσχέτιση	0,130	0,101	0,131	0,041
	p	0,205	0,324	0,200	0,690
ω-6	Συσχέτιση	0,213	0,161	0,031	-0,184
	p	0,036	0,115	0,762	0,071
ω-3	Συσχέτιση	-0,171	-0,137	0,085	0,379
	p	0,093	0,181	0,409	0,000
ω-6/ω-3	Συσχέτιση	0,209	0,163	-0,032	-0,331
	p	0,039	0,111	0,752	0,001
AA/EPA	Συσχέτιση	0,226	0,177	-0,031	-0,315
	p	0,026	0,082	0,763	0,002

Συσχετίσεις Spearman. Ο συμβολισμός t αναφέρεται στην *trans* και ο c στην *cis* διάταξη των λιπαρών οξέων.

Από τα δεδομένα του **πίνακα 14** η κατανάλωση κρέατος σχετίζεται στατιστικά αρνητικά με τα πολυακόρεστα 16:1ω9(p=0,042), 18:1ω9c(p=0,020), 18:1ω7(p=0,008), 20:1ω9(p=0,005), 16:2(p=0,007), 17:1 (p=0,001), 20:5ω3 (EPA)(p=0,023), με τα MUFA(p=0,003) και τα συνολικά ω-3(p=0,093) και θετικά σημαντικά με το 18:3ω6 (GLA)(p=0,001), με το 24:0(p=0,053), με το 22:4ω6(p=0,059), το 22:6ω6(p=0,003), με τα συνολικά ω-6(p=0,036) και τους λόγους ω-6/ω-3 και AA/EPA (p=0,039 και p=0,026 αντίστοιχα).

Η θετική συσχέτιση των ξηρών καρπών με το 18:2ω6cc και το 20:2ω6 (p=0,047) και (p=0,069) αντίστοιχα είναι στατιστικά σημαντική καθώς επίσης και η αρνητική συσχέτιση με το 16:0 (p=0,013), το 20:0(p=0,005), το 24:1ω9(p=0,031) και με τα SFA (p=0,044)

Από τον **πίνακα 14** διαπιστώνουμε ακόμη ότι η συνέπεια με τη μεσογειακή διατροφή παρουσιάζει στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με τα 20:5ω3 (EPA) (p=0,000), 22:5ω3 (DPA) (p=0,027), 22:6ω3 (DHA) (p=0,000), 22:2ω-6 (p=0,029) και τα συνολικά ω-3 (p=0,000) και αρνητική με τα 22:4ω6 (p=0,020), με τα συνολικά ω-6 (p=0,071), το λόγο ω-6/ω-3 και AA/EPA με p=0,001 και p=0,002 αντίστοιχα. Γενικά δηλαδή, η συνέπεια με τη μεσογειακή διατροφή δείχνει στη μελέτη μας άμεση θετική συσχέτιση με την παρουσία ω-3 στα λιπαρά οξέα των ερυθροκυττάρων και αρνητική με την παρουσία των ω-6. Η κατανάλωση κοτόπουλου έδειξε μόνο μία αρνητική συσχέτιση με το EPA και μία θετική με το λόγο AA/EPA (p=0,097 και p=0,082 αντίστοιχα)

Πίνακας 15. Εκατοστιαία σύσταση των μετρούμενων λιπαρών οξέων στα ερυθροκύτταρα του δείγματος και συσχέτιση με επιπλέον κατηγορίες τροφίμων

% λιπαρά οξέα στα ερυθρά		Συνολικά γαλακτοκο- μικά	Γαλακτοκομικ ά με πλήρη λιπαρά	Γαλακτοκομι κά χαμηλών λιπαρών	Τυριά	Πατάτα
14:0	Συσχέτιση	0,101	0,179	-0,030	0,123	0,141
	ρ	0,323	0,080	0,772	0,229	0,170
14:1 9t	Συσχέτιση	0,069	0,146	0,015	0,095	-0,004
	ρ	0,500	0,154	0,884	0,356	0,972
14:1ω9	Συσχέτιση	-0,125	-0,015	-0,160	-0,039	-0,068
	ρ	0,224	0,884	0,117	0,707	0,506
14:1ω5	Συσχέτιση	0,091	0,111	0,058	0,066	-0,187
	ρ	0,375	0,280	0,571	0,519	0,066
15:0	Συσχέτιση	-0,001	0,042	-0,015	0,082	0,109
	ρ	0,992	0,686	0,883	0,423	0,289
15:1	Συσχέτιση	0,024	0,139	0,018	0,090	-0,032
	ρ	0,817	0,174	0,859	0,382	0,757
16:0	Συσχέτιση	-0,110	-0,232	0,005	-0,219	0,022
	ρ	0,285	0,022	0,964	0,031	0,829
16:1ω9t	Συσχέτιση	0,078	0,011	0,069	0,047	0,086
	ρ	0,448	0,912	0,500	0,649	0,404
16:1 ω9	Συσχέτιση	0,024	0,082	-0,054	0,048	-0,068
	ρ	0,814	0,423	0,597	0,639	0,507
16:1 ω7 palmitoleic	Συσχέτιση	-0,083	0,120	-0,175	0,074	0,128
	ρ	0,418	0,243	0,087	0,472	0,210
17:0	Συσχέτιση	0,172	0,145	0,116	0,092	0,090
	ρ	0,092	0,156	0,258	0,369	0,379
16:2	Συσχέτιση	-0,032	0,065	-0,083	-0,013	-0,220
	ρ	0,757	0,524	0,420	0,899	0,030
17:1	Συσχέτιση	-0,039	0,022	-0,092	-0,079	-0,222
	ρ	0,703	0,828	0,370	0,443	0,029
18:0	Συσχέτιση	-0,055	-0,028	-0,037	0,016	-0,093
	ρ	0,595	0,789	0,722	0,875	0,367
18:1 <i>trans</i>	Συσχέτιση	0,043	0,092	0,070	0,123	-0,027
	ρ	0,674	0,371	0,494	0,230	0,793
18:1ω9c	Συσχέτιση	-0,127	-0,036	-0,160	-0,131	-0,117
	ρ	0,215	0,730	0,117	0,202	0,256
18:1 ω7	Συσχέτιση	-0,093	-0,069	-0,085	-0,140	-0,104
	ρ	0,364	0,503	0,409	0,172	0,311
18:2 <i>trans</i> (9t, 12c)	Συσχέτιση	0,016	0,097	-0,015	0,071	-0,145
	ρ	0,880	0,345	0,885	0,491	0,157
18:2ω6cc	Συσχέτιση	0,130	0,123	0,057	0,131	0,019
	ρ	0,203	0,229	0,580	0,201	0,854
18:3ω6 (GLA)	Συσχέτιση	-0,061	0,148	-0,102	0,181	0,192
	ρ	0,554	0,147	0,320	0,076	0,060
18:3ω3 (ALA)	Συσχέτιση	0,087	0,137	0,037	0,104	0,116
	ρ	0,398	0,180	0,720	0,309	0,257
20:0	Συσχέτιση	0,038	0,037	0,042	0,038	-0,021
	ρ	0,712	0,718	0,686	0,709	0,840
18:4ω3	Συσχέτιση	-0,120	-0,048	-0,088	-0,048	-0,151
	ρ	0,242	0,643	0,393	0,638	0,140
20:1ω9	Συσχέτιση	-0,034	-0,079	-0,028	-0,106	-0,284
	ρ	0,739	0,443	0,786	0,300	0,005
20:2ω6	Συσχέτιση	0,224	0,070	0,190	0,067	-0,074
	ρ	0,027	0,496	0,062	0,511	0,470
20:3ω9	Συσχέτιση	-0,120	-0,038	-0,083	-0,011	-0,053

	ρ	0,244	0,713	0,419	0,912	0,605
20:3 ω 6	Συσχέτιση	-0,166	-0,085	-0,186	-0,103	-0,076
	ρ	0,104	0,409	0,068	0,315	0,462
20:4ω6 (AA)	Συσχέτιση	0,070	-0,169	0,152	-0,085	0,040
	ρ	0,493	0,099	0,137	0,408	0,699
22:0	Συσχέτιση	-0,032	0,053	-0,068	0,012	-0,055
	ρ	0,754	0,606	0,506	0,904	0,589
22:1 ω 9	Συσχέτιση	-0,058	-0,007	-0,016	-0,010	0,185
	ρ	0,574	0,945	0,875	0,921	0,070
20:5ω3 (EPA)	Συσχέτιση	-0,042	-0,029	-0,023	-0,102	-0,025
	ρ	0,680	0,781	0,820	0,321	0,811
22:2 ω 6	Συσχέτιση	0,000	-0,142	0,071	-0,115	0,055
	ρ	0,996	0,165	0,489	0,263	0,592
24:0	Συσχέτιση	-0,089	0,105	-0,116	0,084	0,015
	ρ	0,386	0,304	0,257	0,413	0,884
22:4 ω 6	Συσχέτιση	-0,021	-0,163	-0,011	-0,097	-0,012
	ρ	0,840	0,112	0,917	0,345	0,909
22:5 ω 6	Συσχέτιση	-0,040	-0,070	-0,046	-0,007	0,038
	ρ	0,699	0,498	0,655	0,947	0,711
24:1ω9	Συσχέτιση	-0,034	-0,045	-0,027	-0,068	-0,134
	ρ	0,743	0,662	0,791	0,511	0,190
22:5ω3 (DPA)	Συσχέτιση	0,095	0,020	0,106	0,031	0,014
	ρ	0,354	0,848	0,301	0,765	0,888
22:6ω6	Συσχέτιση	0,038	-0,001	0,040	0,074	0,163
	ρ	0,710	0,992	0,697	0,471	0,112
22:6ω3 (DHA)	Συσχέτιση	-0,013	-0,021	0,025	-0,088	0,053
	ρ	0,899	0,837	0,808	0,393	0,604
SFA	Συσχέτιση	-0,118	-0,071	-0,065	-0,036	0,051
	ρ	0,250	0,491	0,526	0,726	0,617
MUFA	Συσχέτιση	-0,081	0,012	-0,121	-0,079	-0,201
	ρ	0,428	0,905	0,236	0,440	0,049
PUFA	Συσχέτιση	0,165	0,001	0,169	0,062	0,055
	ρ	0,106	0,995	0,098	0,543	0,595
ω -6	Συσχέτιση	0,094	0,002	0,075	0,074	0,051
	ρ	0,357	0,987	0,466	0,473	0,617
ω -3	Συσχέτιση	0,005	-0,035	0,053	-0,091	0,030
	ρ	0,958	0,732	0,605	0,377	0,771
ω -6/ ω -3	Συσχέτιση	0,043	0,023	0,002	0,089	0,014
	ρ	0,673	0,825	0,981	0,384	0,890
AA/EPA	Συσχέτιση	0,052	-0,018	0,059	0,066	0,052
	ρ	0,610	0,859	0,568	0,523	0,615

Συσχετίσεις Spearman. Ο συμβολισμός *t* αναφέρεται στην *trans* και ο *c* στην *cis* διάταξη των λιπαρών οξέων.

Ο **πίνακας 15** παρουσιάζει τις συσχετίσεις με τις κατηγορίες των γαλακτομικών, τυριών και κατανάλωση πατάτας με τα επίπεδα της εκατοστιαίας σύστασης των λιπαρών οξέων στα ερυθρά των εθελοντών. Τα αποτελέσματα έδειξαν μία στατιστικά θετική συσχέτιση των συνολικών γαλακτοκομικών με το 17:0 ($p=0,092$) και το 20:2 ω -6 ($p=0,027$), αυτών με πλήρη λιπαρά με το 14:0 ($p=0,080$) και στατιστικά αρνητική με το 16:0 και το AA ($p=0,022$ και $p=0,099$ αντίστοιχα) και των χαμηλών λιπαρών μία θετική με το 20:2 ω -6($p=0,062$) και τα PUFA ($p=0,098$) και μία

αρνητική με το 20:3ω-6 ($p=0,068$). Η κατανάλωση πατάτας έδειξε μία στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με τα MUFA ($p= 0,049$)

Πίνακας 16. Εκατοστιαία σύσταση των μετρούμενων λιπαρών οξέων στα ερυθροκύτταρα του δείγματος και συσχέτιση με επιπλέον κατηγορίες τροφίμων

% μετρούμενα λιπαρά οξέα στα ερυθρά		Λαχανικά	Φρούτα	Όσπρια	Διάφορα είδη ψωμιού	Αλκοόλ/ ημέρα	Φυτικά ροφήματα
14:0	Συσχέτιση	-0,048	-0,031	-0,011	-0,122	-0,189	-0,005
	ρ	0,638	0,761	0,916	0,232	0,064	0,965
14:1 9t	Συσχέτιση	-0,044	-0,069	0,168	0,146	0,104	0,025
	ρ	0,671	0,500	0,101	0,154	0,312	0,813
14:1ω9	Συσχέτιση	0,006	0,092	-0,189	-0,162	0,016	-0,190
	ρ	0,952	0,370	0,063	0,112	0,876	0,063
14:1ω5	Συσχέτιση	-0,048	-0,027	-0,127	-0,064	-0,046	0,042
	ρ	0,638	0,790	0,215	0,534	0,657	0,683
15:0	Συσχέτιση	-0,187	-0,124	0,031	-0,065	-0,081	0,003
	ρ	0,067	0,225	0,765	0,525	0,429	0,978
15:1	Συσχέτιση	0,053	-0,069	-0,017	0,141	0,065	0,010
	ρ	0,606	0,502	0,868	0,169	0,527	0,923
16:0	Συσχέτιση	0,017	0,158	0,176	-0,210	-0,005	0,051
	ρ	0,872	0,121	0,084	0,039	0,961	0,620
16:1ω9t	Συσχέτιση	-0,040	0,044	0,172	-0,117	0,024	0,050
	ρ	0,698	0,670	0,093	0,253	0,816	0,627
16:1ω9	Συσχέτιση	0,028	-0,139	-0,102	0,088	-0,148	-0,187
	ρ	0,785	0,176	0,322	0,391	0,148	0,068
16:1ω7	Συσχέτιση	0,009	-0,095	0,029	0,073	-0,079	-0,090
	ρ	0,931	0,352	0,777	0,477	0,441	0,381
17:0	Συσχέτιση	0,136	0,126	0,228	-0,064	-0,136	0,065
	ρ	0,184	0,219	0,025	0,536	0,185	0,532
16:2	Συσχέτιση	0,113	0,018	-0,056	0,211	-0,026	-0,064
	ρ	0,272	0,858	0,587	0,038	0,799	0,537
17:1	Συσχέτιση	0,130	0,050	-0,056	0,198	-0,038	-0,100
	ρ	0,203	0,627	0,584	0,052	0,715	0,333
18:0	Συσχέτιση	-0,179	-0,029	0,089	-0,063	0,158	0,104
	ρ	0,079	0,776	0,388	0,542	0,123	0,311
18:1 t	Συσχέτιση	0,028	-0,075	-0,043	-0,144	-0,211	-0,012
	ρ	0,786	0,466	0,673	0,159	0,038	0,908
18:1ω9c	Συσχέτιση	0,113	0,118	0,010	0,069	0,121	-0,048
	ρ	0,269	0,249	0,926	0,503	0,239	0,642
18:1ω7	Συσχέτιση	0,064	0,037	-0,034	0,116	0,143	-0,151
	ρ	0,535	0,722	0,743	0,256	0,161	0,142
18:2 t (9t, 12c)	Συσχέτιση	-0,027	-0,045	0,010	-0,051	0,056	-0,086
	ρ	0,790	0,660	0,924	0,617	0,585	0,405
18:2ω6cc	Συσχέτιση	0,131	0,022	0,008	-0,010	-0,028	0,079
	ρ	0,199	0,827	0,941	0,923	0,783	0,442
18:3ω6 (GLA)	Συσχέτιση	-0,022	-0,063	-0,081	0,081	0,188	-0,063
	ρ	0,828	0,537	0,433	0,432	0,066	0,544
18:3ω3 (ALA)	Συσχέτιση	-0,055	-0,242	-0,113	0,293	-0,009	-0,005
	ρ	0,594	0,017	0,272	0,004	0,929	0,964
20:0	Συσχέτιση	0,268	0,231	0,095	-0,106	-0,204	0,081
	ρ	0,008	0,023	0,354	0,301	0,045	0,431

18:4ω3	Συσχέτιση	-0,064	0,014	-0,147	-0,132	0,093	-0,089
	ρ	0,532	0,895	0,152	0,197	0,365	0,388
20:1ω9	Συσχέτιση	0,039	0,036	-0,064	0,099	-0,012	-0,165
	ρ	0,708	0,730	0,534	0,332	0,904	0,109
20:2ω6	Συσχέτιση	-0,040	0,014	0,046	0,065	-0,064	0,041
	ρ	0,700	0,888	0,654	0,525	0,532	0,692
20:3ω9	Συσχέτιση	-0,063	-0,041	-0,160	0,052	0,085	-0,167
	ρ	0,538	0,690	0,117	0,616	0,405	0,104
20:3ω6	Συσχέτιση	-0,066	0,024	0,063	-0,069	-0,041	-0,115
	ρ	0,524	0,813	0,537	0,502	0,691	0,264
20:4ω6 (AA)	Συσχέτιση	-0,112	0,007	0,058	-0,150	-0,138	0,150
	ρ	0,274	0,945	0,574	0,143	0,176	0,146
22:0	Συσχέτιση	0,153	0,170	0,033	0,057	0,015	-0,016
	ρ	0,135	0,095	0,750	0,582	0,882	0,879
22:1ω9	Συσχέτιση	-0,044	-0,043	0,054	0,152	0,054	-0,145
	ρ	0,670	0,676	0,599	0,138	0,600	0,158
20:5ω3 (EPA)	Συσχέτιση	0,168	0,331	0,123	-0,131	0,137	0,131
	ρ	0,100	0,001	0,231	0,202	0,182	0,202
22:2ω6	Συσχέτιση	0,006	0,028	0,025	-0,062	-0,045	-0,084
	ρ	0,954	0,784	0,809	0,548	0,660	0,418
24:0	Συσχέτιση	0,012	-0,022	0,061	-0,097	-0,048	-0,064
	ρ	0,909	0,833	0,555	0,344	0,643	0,539
22:4ω6	Συσχέτιση	-0,131	-0,138	0,145	0,009	-0,091	-0,052
	ρ	0,202	0,178	0,157	0,928	0,374	0,616
22:5ω6	Συσχέτιση	-0,082	-0,148	0,208	0,077	-0,087	-0,041
	ρ	0,425	0,147	0,041	0,455	0,399	0,693
24:1ω9	Συσχέτιση	0,116	0,149	0,024	0,007	-0,057	-0,192
	ρ	0,256	0,144	0,813	0,942	0,577	0,060
22:5ω3 (DPA)	Συσχέτιση	0,126	0,245	0,207	-0,093	0,172	0,182
	ρ	0,217	0,016	0,042	0,363	0,092	0,076
22:6ω6	Συσχέτιση	0,022	0,089	0,044	-0,202	0,037	0,187
	ρ	0,831	0,388	0,670	0,047	0,721	0,069
22:6ω3 (DHA)	Συσχέτιση	0,211	0,272	0,162	-0,075	0,100	0,092
	ρ	0,038	0,007	0,114	0,466	0,331	0,372
SFA	Συσχέτιση	-0,094	0,020	0,133	-0,184	0,010	0,015
	ρ	0,361	0,847	0,195	0,071	0,921	0,884
MUFA	Συσχέτιση	0,142	0,059	-0,041	0,177	0,055	-0,191
	ρ	0,166	0,564	0,693	0,083	0,593	0,063
PUFA	Συσχέτιση	-0,008	0,038	0,157	-0,166	-0,024	0,270
	ρ	0,936	0,711	0,125	0,103	0,814	0,008
ω-6	Συσχέτιση	-0,105	-0,111	0,021	-0,075	-0,075	0,135
	ρ	0,307	0,278	0,837	0,463	0,464	0,191
ω-3	Συσχέτιση	0,216	0,294	0,191	-0,109	0,112	0,117
	ρ	0,033	0,003	0,060	0,290	0,274	0,257
ω-6/ω-3	Συσχέτιση	-0,180	-0,238	-0,108	0,061	-0,107	-0,025
	ρ	0,078	0,019	0,293	0,552	0,297	0,809
AA/EPA	Συσχέτιση	-0,178	-0,306	-0,087	0,101	-0,157	-0,078
	ρ	0,081	0,002	0,397	0,326	0,123	0,452

Συσχετίσεις Spearman. Ο συμβολισμός t αναφέρεται στην *trans* και ο c στην *cis* διάταξη των λιπαρών οξέων.

Τα λαχανικά στον **πίνακα 16** δείχνουν στατιστικά θετική συσχέτιση με την παρουσία του DHA($p=0,038$) και με τα συνολικά ω -3 λιπαρά οξέα ($p=0.033$) στα ερυθρά και μία αρνητική με τα κορεσμένα 15:0 ($p=0,067$), 18:0 ($p=0,079$) και με τους λόγους ω -6/ ω -3 ($p=0,078$) και AA/EPA ($p=0,081$). Η κατανάλωση φρούτων συσχετίστηκε θετικά με τα EPA ($p=0,001$), DPA ($p=0,016$), DHA ($p=0,007$) και ω -3 ($p=0,003$) και στατιστικά αρνητικά με το ALA ($p=0,017$) και τους λόγους ω -6/ ω -3 ($p=0,059$) και AA/EPA($p=0,002$). Τα όσπρια παρατηρούμε να εμφανίζουν μία στατιστικά θετική συσχέτιση με τα λιπαρά οξέα DPA ($p=0,042$), ω -3 ($p=0,060$), 22:5 ω -6 ($p=0,041$), 17:0 ($p=0,025$), 16:0 ($p=0,084$) και αρνητική με το 14:1 ω -9 ($p=0,063$) και η κατανάλωση διαφόρων ειδών ψωμιού μία θετική με τα MUFA ($p=0,083$) και μία αρνητική με τα SFA ($p=0071$). Τα φυτικά ροφήματα έδειξαν μία στατιστικά θετική συσχέτιση με τα συνολικά PUFA στα ερυθρά ($p=0,008$) και μία αρνητική συσχέτιση με το 14:1 ω -9 ($p=0,063$).

Πίνακας 17. Συσχέτιση κατανάλωσης τροφίμων και συνολικών και σημαντικότερων μετρούμενων λιπαρών οξέων στα ερυθρά σταθμισμένη ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες ηλικία, φύλο, BMI, και ενεργειακή πρόσληψη.

% μετρούμενα Λιπαρά οξέα στα ερυθρά		Συνολικά γαλακτοκομικά	Γαλακτοκομικά με πλήρη λιπαρά	Γαλακτοκομικά χαμηλών λιπαρών	Τυριά
Log 16:0	Συσχέτιση	-0.051	-0.227	0.038	-0.200
	ρ	0.628	0.031	0.718	0.057
16:2	Συσχέτιση	-0.023	0.086	-0.059	0.123
	ρ	0.826	0.423	0.578	0.832
Log 18:0	Συσχέτιση	-0.004	-0.083	0.030	-0.073
	ρ	0.964	0.485	0.777	0.490
Log 18:1 ω 9c	Συσχέτιση	-0.044	0.023	-0.061	0.016
	ρ	0.673	0.827	0.566	0.877
Log 18:2 ω 6cc	Συσχέτιση	0.024	0.112	-0.020	0.108
	ρ	0.815	0.290	0.853	0.310
20:3 ω 6	Συσχέτιση	-0.043	0.039	-0.062	-0.032
	ρ	0.688	0.717	0.559	0.762
20:4 ω 6 (AA)	Συσχέτιση	0.043	-0.163	0.112	-0.120
	ρ	0.685	0.124	0.293	0.259
Log 20:5 ω 3 (EPA)	Συσχέτιση	0.065	-0.063	0.101	-0.052
	ρ	0.538	0.552	0.339	0.624
24:0	Συσχέτιση	-0.053	0.104	-0.099	0.107
	ρ	0.620	0.329	0.352	0.317
22:4 ω 6	Συσχέτιση	-0.084	-0.108	-0.049	-0.134
	ρ	0.434	0.313	0.643	0.210
24:1 ω 9	Συσχέτιση	0.057	0.030	0.051	0.061
	ρ	0.595	0.778	0.635	0.570
22:5 ω 3 (DPA)	Συσχέτιση	0.078	-0.163	0.150	-0.125
	ρ	0.465	0.125	0.159	0.242
Log 22:6 ω 6	Συσχέτιση	0.051	0.076	0.027	0.086
	ρ	0.625	0.476	0.701	0.415
22:6 ω 3 (DHA)	Συσχέτιση	0.087	-0.086	0.129	-0.081

	p	0.417	0.418	0.225	0.446
Log SFA	Συσχέτιση	-0.030	0.094	0.005	-0.072
	p	0.777	0.374	0.955	0.494
Log MUFA	Συσχέτιση	-0.042	0.043	-0.066	0.028
	p	0.691	0.680	0.529	0.787
PUFA	Συσχέτιση	0.034	-0.142	0.094	-0.116
	p	0.748	0.181	0.380	0.276
ω-6	Συσχέτιση	-0.020	-0.163	0.003	-0.148
	p	0.855	0.553	0.975	0.654
ω-3	Συσχέτιση	0.091	-0.112	0.144	-0.099
	p	0.393	0.295	0.175	0.353
ω-6/ω-3	Συσχέτιση	0.063	0.041	-0.185	0.035
	p	0.557	0.704	0.426	0.743
AA/EPA	Συσχέτιση	-0.015	-0.003	-0.015	-0.004
	p	0.892	0.975	0.891	0.973

Πριν τη διεξαγωγή του ελέγχου οι τιμές των παραμέτρων αυτών έχουν μετασχηματιστεί ώστε να ακολουθούν την κανονική κατανομή (λογαριθμοποίηση). Τα λιπαρά οξέα που παρουσιάζονται στον πίνακα είναι αυτά που βρίσκονται σε μεγαλύτερο ποσοστό στα ερυθρά ή παρουσιάζουν βιβλιογραφικό ενδιαφέρον λόγω του μεταβολισμού τους στον οργανισμό. Ο συμβολισμός *t* αναφέρεται στην *trans* και ο *c* στην *cis* διάταξη των λιπαρών οξέων. Οι συσχετίσεις που παραμένουν μετά τον έλεγχο ως προς συγχυτικούς παράγοντες εμφανίζονται στον πίνακα με σκίαση γκρι χρώματος.

Στον **πίνακα 17** παρατηρούμε ότι η αρνητική συσχέτιση των γαλακτοκομικών με πλήρη λιπαρά παρέμεινε με το 16:0 ($p=0,031$) και της κατανάλωσης τυριών με το 16:0 ($p=0,057$) στα ερυθρά μετά από στάθμιση ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες ηλικία, φύλο και BMI.

Πίνακας 18. Συσχέτιση κατανάλωσης τροφίμων και συνολικών και σημαντικότερων μετρούμενων λιπαρών οξέων στα ερυθρά σταθμισμένη ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες ηλικία, φύλο, BMI και ενεργειακή πρόσληψη.

% μετρούμενα λιπαρά οξέα στα ερυθρά		Λαχανικά	Φρούτα	Διάφορα είδη ψωμιού	Αλκοόλ/ ημέρα	Φυτικά ροφήματα
Log 16:0	Συσχέτιση	0.019	0.207	-0.237	-0.024	0.080
	p	0.858	0.048	0.024	0.820	0.452
16:2	Συσχέτιση	0.062	-0.065	0.238	-0.009	0.029
	p	0.561	0.544	0.024	0.930	0.783
Log 18:0	Συσχέτιση	-0.130	0.017	-0.130	-0.027	0.081
	p	0.219	0.873	0.218	0.802	0.447
Log 18:1ω9c	Συσχέτιση	0.116	-0.025	0.100	0.112	-0.165
	p	0.276	0.814	0.344	0.290	0.118
Log 18:2ω6cc	Συσχέτιση	0.075	-0.044	0.105	0.143	0.024
	p	0.478	0.680	0.322	0.176	0.822
20:3ω6	Συσχέτιση	0.025	0.241	-0.198	0.014	0.020
	p	0.812	0.022	0.062	0.898	0.853
20:4ω6 (AA)	Συσχέτιση	-0.052	0.186	-0.112	-0.063	0.252
	p	0.628	0.080	0.293	0.556	0.017
Log 20:5ω3 (EPA)	Συσχέτιση	0.635	0.252	-0.123	-0.047	0.113

	p	0.012	0.016	0.246	0.661	0.285
24:0	Συσχέτιση	-0.085	-0.071	0.004	-0.185	-0.167
	p	0.426	0.509	0.968	0.425	0.115
22:4ω6	Συσχέτιση	-0.153	0.002	-0.027	0.015	0.107
	p	0.149	0.987	0.803	0.889	0.316
24:1ω9	Συσχέτιση	0.172	0.110	-0.003	-0.119	-0.085
	p	0.105	0.303	0.976	0.263	0.425
22:5ω3 (DPA)	Συσχέτιση	0.150	0.192	-0.183	-0.042	0.193
	p	0.159	0.070	0.084	0.691	0.069
Log 22:6ω6	Συσχέτιση	0.114	0.128	-0.132	0.000	0.074
	p	0.280	0.227	0.212	0.999	0.488
22:6ω3 (DHA)	Συσχέτιση	0.283	0.156	-0.054	-0.085	0.112
	p	0.007	0.142	0.612	0.425	0.293
Log SFA	Συσχέτιση	-0.090	0.078	-0.163	-0.082	0.014
	p	0.391	0.478	0.122	0.439	0.890
Log MUFA	Συσχέτιση	0.128	-0.053	0.157	0.080	-0.232
	p	0.224	0.612	0.136	0.447	0.026
PUFA	Συσχέτιση	0.067	0.138	-0.146	-0.002	0.304
	p	0.529	0.196	0.169	0.983	0.004
ω-6	Συσχέτιση	-0.099	0.028	-0.075	0.047	0.190
	p	0.353	0.793	0.481	0.660	0.174
ω-3	Συσχέτιση	0.274	0.173	-0.087	-0.085	0.135
	p	0.009	0.103	0.415	0.427	0.206
ω-6/ω-3	Συσχέτιση	-0.256	-0.161	0.118	0.075	-0.072
	p	0.015	0.128	0.268	0.483	0.502
AA/EPA	Συσχέτιση	-0.285	-0.242	0.176	0.006	-0.029
	p	0.007	0.022	0.096	0.958	0.787

Πριν τη διεξαγωγή του ελέγχου οι τιμές των παραμέτρων αυτών έχουν μετασχηματιστεί ώστε να ακολουθούν την κανονική κατανομή (λογαριθμοποίηση). Τα λιπαρά οξέα που παρουσιάζονται στον πίνακα είναι αυτά που βρίσκονται σε μεγαλύτερο ποσοστό στα ερυθρά ή παρουσιάζουν βιβλιογραφικό ενδιαφέρον λόγω του μεταβολισμού τους στον οργανισμό. Ο συμβολισμός *t* αναφέρεται στην *trans* και ο *c* στην *cis* διάταξη των λιπαρών οξέων. Οι συσχετίσεις που παραμένουν μετά τον έλεγχο ως προς συγχυτικούς παράγοντες εμφανίζονται στον πίνακα με σκίαση γκρι χρώματος.

Στο **πίνακα 18** παρατηρούμε τις συσχετίσεις που παρέμειναν μετά από στάθμιση ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες ηλικία, φύλο και BMI και οι οποίες είναι: η στατιστικά θετική συσχέτιση της κατανάλωσης λαχανικών με το DHA ($p=0,007$) και τα ω-3 ($p=0,009$) και η αρνητική με τους λόγους ω-6/ω-3 και AA/EPA στα ερυθρά ($p=0,015$ και $p=0,007$ αντίστοιχα) καθώς και η στατιστικά θετική συσχέτιση των φρούτων με τα DPA και EPA ($p=0,070$ και $p=0,016$) και η αρνητική με το λόγο AA/EPA ($p=0,022$) και η θετική των φυτικών ροφημάτων με τα PUFA ($p=0,004$).

Πίνακας 19. Συσχέτιση κατανάλωσης τροφίμων και συνολικών και σημαντικότερων μετρούμενων λιπαρών οξέων στα ερυθρά σταθμισμένη ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες ηλικία, φύλο, BMI και ενεργειακή πρόσληψη.

% Λιπαρά οξέα στα ερυθρά		Συν/κή κατανάλωση ψαριού	Μικρό ψάρι	Μεγάλο ψάρι	Θαλ/νά	Συν/κή κατανάλωση κρέατος	Κόκκινο κρέας	Συνέπεια με μεσ/κή διατροφή
Log 16:0	Συσχέτιση	-0,018	-0,060	0,020	-0,054	0,003	-0,01	0,017
	p	0,863	0,569	0,845	0,608	0,976	0,990	0,874
16:2	Συσχέτιση	0,021	0,151	0,199	0,040	-0,124	-0,144	0,010
	p	0,848	0,154	0,352	0,705	0,245	0,176	0,928
Log 18:0	Συσχέτιση	0,053	0,040	0,092	0,023	0,005	0,975	-0,053
	p	0,619	0,699	0,382	0,826	0,962	0,473	0,619
Log 18:1ω9c	Συσχέτιση	0,041	0,015	-0,016	-0,009	-0,224	-0,206	0,163
	p	0,701	0,880	0,872	0,924	0,032	0,248	0,123
Log 18:2ω6cc	Συσχέτιση	-0,041	-0,200	-0,003	-0,142	-0,133	-0,074	0,063
	p	0,698	0,055	0,975	0,175	0,206	0,478	0,553
20:3ω6	Συσχέτιση	-0,104	-0,080	-0,067	-0,129	-0,145	-0,132	0,030
	p	0,330	0,452	0,529	0,226	0,174	0,216	0,976
20:4ω6 (AA)	Συσχέτιση	0,019	-0,031	0,047	0,013	-0,049	-0,052	0,073
	p	0,859	0,774	0,660	0,904	0,647	0,628	0,496
Log 20:5ω3 (EPA)	Συσχέτιση	0,432	0,339	0,308	0,055	0,007	-0,008	0,279
	p	0,000	0,000	0,002	0,598	0,940	0,937	0,007
24:0	Συσχέτιση	-0,165	-0,094	-0,071	-0,167	0,200	0,211	-0,263
	p	0,121	0,377	0,508	0,116	0,059	0,046	0,012
22:4ω6	Συσχέτιση	-0,186	-0,130	-0,133	0,009	0,039	0,080	-0,135
	p	0,079	0,221	0,211	0,934	0,717	0,452	0,205
24:1ω9	Συσχέτιση	0,033	0,022	0,049	-0,005	0,081	-0,022	-0,066
	p	0,754	0,837	0,649	0,960	0,447	0,839	0,539
22:5ω3 (DPA)	Συσχέτιση	0,119	0,156	0,052	-0,035	-0,087	-0,118	0,134
	p	0,264	0,143	0,624	0,745	0,413	0,270	0,208
Log 22:6ω6	Συσχέτιση	0,052	0,051	0,119	0,014	0,038	-0,016	-0,0073
	p	0,626	0,623	0,255	0,893	0,720	0,876	0,490
22:6ω3 (DHA)	Συσχέτιση	0,478	0,470	0,280	0,094	0,080	0,053	0,303
	p	0,000	0,000	0,008	0,379	0,456	0,617	0,004
Log SFA	Συσχέτιση	-0,045	-0,072	0,041	-0,056	0,081	0,124	-0,105
	p	0,668	0,492	0,696	0,592	0,444	0,238	0,319
Log MUFA	Συσχέτιση	0,043	0,044	-0,030	-0,022	-0,208	-0,240	0,108

	p	0,681	0,674	0,776	0,830	0,047	0,021	0,305
PUFA	Συσχέτιση	0,036	0,023	0,150	-0,058	-0,023	-0,047	0,141
	p	0,203	0,826	0,159	0,590	0,830	0,663	0,186
ω-6	Συσχέτιση	-0,139	-0,234	-0,023	-0,086	-0,062	-0,056	-0,131
	p	0,192	0,026	0,831	0,419	0,561	0,603	0,768
ω-3	Συσχέτιση	0,441	0,431	0,261	0,065	0,040	0,007	0,287
	p	0,000	0,000	0,013	0,541	0,711	0,945	0,006
ω-6/ω-3	Συσχέτιση	-0,389	-0,393	-0,227	-0,071	-0,048	-0,022	-0,255
	p	0,000	0,000	0,032	0,504	0,653	0,836	0,015
AA/EPA	Συσχέτιση	-0,379	-0,306	-0,271	-0,057	-0,023	-0,017	-0,227
	p	0,000	0,003	0,010	0,594	0,827	0,877	0,031

Πριν τη διεξαγωγή του ελέγχου οι τιμές κάποιων παραμέτρων αυτών έχουν μετασχηματιστεί ώστε να ακολουθούν την κανονική κατανομή (λογαριθμοποίηση). Τα λιπαρά οξέα που παρουσιάζονται στον πίνακα είναι αυτά που βρίσκονται σε μεγαλύτερο ποσοστό στα ερυθρά ή παρουσιάζουν βιβλιογραφικό ενδιαφέρον λόγω του μεταβολισμού τους στον οργανισμό. Ο συμβολισμός *t* αναφέρεται στην *trans* και ο *c* στην *cis* διάταξη των λιπαρών οξέων. Οι συσχετίσεις που παραμένουν μετά τον έλεγχο ως προς συγχυτικούς παράγοντες εμφανίζονται στον πίνακα με σκίαση γκρι χρώματος.

Από τα αποτελέσματα του **πίνακα 19** φαίνεται ότι η στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση της συνολικής κατανάλωσης ψαριού με τα επίπεδα EPA ($p=0,000$), DHA ($p=0,000$) και ω-3 ($p=0,000$) στα ερυθρά καθώς και η αρνητική με τους λόγους ω-6/ω-3 ($p=0,000$) και AA/EPA ($p=0,000$) στα ερυθρά παραμένει ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, το BMI και την ενεργειακή πρόσληψη των εθελοντών. Τα ίδια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και για την στατιστικά θετική συσχέτιση του μικρού ψαριού στη διατροφή με τα EPA ($p=0,000$), DHA ($p=0,000$) και ω-3 ($p=0,000$) στα ερυθρά καθώς και για την στατιστικά αρνητική με το LA ($p=0,000$), ω-6 ($p=0,020$) και τους λόγους ω-6/ω-3 ($p=0,000$) και AA/EPA ($p=0,003$). Η κατανάλωση μεγάλου ψαριού με την παρουσία EPA ($p=0,002$), DHA ($p=0,008$) και ω-3 ($p=0,013$) στα ερυθρά και της συνέπειας της μεσογειακής διατροφής με τα EPA ($p=0,007$), DHA ($p=0,004$) και ω-3 ($p=0,006$) στα ερυθρά παρέμεινε και μετά στράθμιση ως προς ηλικία, φύλο και BMI. Η αρνητική συσχέτιση της τήρησης της μεσογειακής δίαιτας με τα λιπαρά οξέα στα ερυθρά παρέμεινε μόνο για τους λόγους ω-6/ω-3 ($p=0,015$) και AA/EPA ($p=0,031$).

Όσον αφορά τη συνολική κατανάλωση κρέατος και κόκκινου κρέατος και την αρνητική συσχέτιση με τα MUFA ($p=0,047$ και $p=0,021$ αντίστοιχα) στα ερυθρά αυτή δεν άλλαξε εξετάζοντάς την ως προς ηλικία, φύλο και BMI των εθελοντών. Επιλέον παρέμεινε και η θετική συσχέτιση της συνολικής κατανάλωσης κρέατος με το 24:0 ($p=0,059$).

Πίνακας 20. Σταθμισμένη συσχέτιση ως προς την ενεργειακή κατανάλωση του συνολικού διατροφικού λίπους και της συνέπειας στη μεσογειακή διαίτα με τα συνολικά κορεσμένα, μονοακόρεστα, πολυακόρεστα, ω -3, ω -6, ω -6/ ω -3, AA/EPA και συνολικά *trans* στα ερυθροκύτταρα του πληθυσμού.

Λίπος από τη διατροφή		SFA	MUFA	PUFA	ω -6	ω -3	ω -6/ ω -3	AA/EP A	<i>trans</i>
Συνολικό Λίπος διατροφής	Συσχέτιση	-0,176	0,067	0,033	0,117	-0,155	0,148	0,157	0,143
	p	0,089	0,520	0,747	0,260	0,134	0,152	0,129	0,167
SFA διατροφής	Συσχέτιση	-0,178	0,101	0,005	0,169	-0,281	0,251	0,264	0,184
	p	0,085	0,332	0,964	0,102	0,006	0,014	0,010	0,075
MUFA διατροφής	Συσχέτιση	-0,188	0,100	0,053	0,060	-0,027	0,046	0,031	0,157
	p	0,068	0,333	0,612	0,563	0,792	0,661	0,765	0,129
PUFA διατροφής	Συσχέτιση	-0,073	-0,037	0,086	0,003	0,115	-0,055	0,029	-0,051
	p	0,484	0,722	0,407	0,979	0,265	0,598	0,778	0,626
Συνέπεια μεσογειακής διατροφής	Συσχέτιση	-0,074	0,162	0,058	-0,157	0,376	-0,348	-0,322	0,161
	p	0,477	0,116	0,578	0,128	0,000	0,001	0,001	0,119

Τα συνολικά SFA, MUFA, PUFA και το ολικό λίπος από τη διατροφή έχουν προέλθει από την κατανάλωση των τροφίμων των εθελοντών. Η διαιτητική προσέγγιση έγινε με την χρήση ερωτηματογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων.

Τα δεδομένα του **πίνακα 20** δεν δείχνουν συσχέτιση μεταξύ των συνολικών κορεσμένων, μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων της διατροφής με τα αντίστοιχα συνολικά λιπαρά οξέα που μετρήθηκαν στα ερυθρά αιμοσφαίρια των εθελοντών σταθμισμένα ως προς την ενεργειακή κατανάλωση. Στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση παρατηρείται μεταξύ του συνολικού κορεσμένου λίπους από τη διατροφή και των λόγων ω -6/ ω -3 ($p=0,014$), AA/EPA ($p=0,010$) και *trans* ($p=0,075$) λιπαρών οξέων στα ερυθρά και αρνητική με τα συνολικά ω -3 ($p=0,006$). Επιπλέον, στατιστικά αρνητική συσχέτιση παρατηρείται μεταξύ της προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή και των λόγων ω -6/ ω -3 ($p=0,001$), AA/EPA ($p=0,001$) και ισχυρά θετική με τα ω -3 ($p=0,000$) στα ερυθρά των εθελοντών ανεξάρτητα από την ποσότητα της τροφής.

Πίνακας 21. Εκατοστιαία σύσταση λιπαρών οξέων στα ερυθρά και συσχέτιση με λιπιδαιμικό προφίλ εθελοντών και επίπεδα γλυκόζης

% Λιπαρά οξέα στα ερυθρά		Γλυκόζη (mg/dL)	Τριγλυκερίδια (mg/dL)	Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	HDL χοληστερόλη (mg/dL)	LDL χοληστερόλη (mg/dL)
14:1 9t	Συσχέτιση	-0,077	-0,018	-0,170	-0,153	-0,172
	ρ	0,441	0,854	0,086	0,128	0,086
14:1ω9	Συσχέτιση	0,046	-0,149	0,086	0,149	0,126
	ρ	0,646	0,134	0,390	0,138	0,213
14:1ω5	Συσχέτιση	-0,201	-0,241	-0,182	0,075	-0,199
	ρ	0,041	0,014	0,066	0,457	0,047
15:0	Συσχέτιση	-0,096	-0,035	-0,067	-0,058	-0,044
	ρ	0,334	0,723	0,501	0,564	0,662
15:1	Συσχέτιση	-0,207	-0,062	-0,172	-0,104	-0,155
	ρ	0,036	0,531	0,082	0,302	0,125
16:1ω9t	Συσχέτιση	-0,211	-0,223	-0,150	0,077	-0,111
	ρ	0,033	0,024	0,131	0,443	0,273
16:1 ω9	Συσχέτιση	0,229	0,025	0,007	-0,082	0,042
	ρ	0,020	0,801	0,944	0,419	0,675
16:1 ω7 palmitoleic	Συσχέτιση	0,260	0,204	0,086	-0,053	-0,017
	ρ	0,008	0,039	0,389	0,603	0,868
17:0	Συσχέτιση	-0,091	-0,055	0,157	0,283	0,058
	ρ	0,360	0,581	0,113	0,004	0,566
16:2	Συσχέτιση	0,101	0,113	0,144	0,044	0,133
	ρ	0,309	0,255	0,148	0,667	0,187
17:1	Συσχέτιση	0,088	0,130	0,203	0,055	0,180
	ρ	0,375	0,192	0,040	0,588	0,073
18:1 t	Συσχέτιση	-0,271	-0,420	-0,303	0,116	-0,264
	ρ	0,006	0,000	0,002	0,251	0,008
18:1ω9c	Συσχέτιση	0,262	0,388	0,409	0,056	0,344
	ρ	0,008	0,000	0,000	0,583	0,000
18:1 ω7	Συσχέτιση	0,150	0,133	0,223	0,091	0,187
	ρ	0,131	0,180	0,023	0,367	0,062
18:2ω6cc	Συσχέτιση	-0,039	-0,116	-0,100	0,097	-0,090
	ρ	0,699	0,242	0,316	0,337	0,374
18:3ω6 (GLA)	Συσχέτιση	-0,167	-0,072	-0,181	-0,091	-0,159
	ρ	0,092	0,471	0,068	0,368	0,115
18:3ω3 (ALA)	Συσχέτιση	0,245	0,165	0,118	-0,078	0,114
	ρ	0,013	0,097	0,237	0,443	0,259
20:0	Συσχέτιση	-0,171	-0,133	-0,067	0,115	-0,120
	ρ	0,084	0,180	0,504	0,254	0,233
18:4ω3	Συσχέτιση	-0,106	-0,186	-0,091	0,135	-0,085
	ρ	0,287	0,060	0,361	0,181	0,401
20:1ω9	Συσχέτιση	0,128	0,225	0,317	0,011	0,295
	ρ	0,196	0,023	0,001	0,913	0,003
20:2ω6	Συσχέτιση	-0,157	-0,128	-0,218	-0,074	-0,184
	ρ	0,114	0,199	0,027	0,463	0,066
20:3ω9	Συσχέτιση	-0,022	0,044	0,026	0,004	0,069
	ρ	0,824	0,656	0,794	0,972	0,497
20:3ω6	Συσχέτιση	0,011	0,227	0,025	-0,197	-0,021
	ρ	0,912	0,021	0,804	0,049	0,838
20:4ω6 (AA)	Συσχέτιση	-0,204	-0,286	-0,197	0,032	-0,136
	ρ	0,039	0,003	0,046	0,751	0,177
22:0	Συσχέτιση	-0,005	0,019	0,060	0,110	0,003
	ρ	0,959	0,852	0,546	0,276	0,975
20:5ω3 (EPA)	Συσχέτιση	0,210	0,061	0,235	0,132	0,205

	ρ	0,033	0,542	0,017	0,189	0,041
22:2ω6	Συσχέτιση	0,135	0,114	0,095	-0,063	0,133
	ρ	0,175	0,250	0,338	0,533	0,189
22:4ω6	Συσχέτιση	-0,065	-0,038	-0,257	-0,181	-0,207
	ρ	0,515	0,704	0,009	0,071	0,039
22:5ω6	Συσχέτιση	-0,101	-0,084	-0,158	-0,082	-0,139
	ρ	0,308	0,398	0,112	0,417	0,169
24:1ω9	Συσχέτιση	-0,090	0,190	0,115	0,047	0,055
	ρ	0,368	0,054	0,246	0,646	0,588
22:6ω6	Συσχέτιση	-0,161	-0,166	-0,133	-0,008	-0,108
	ρ	0,104	0,095	0,181	0,938	0,283
22:6ω3 (DHA)	Συσχέτιση	0,161	0,082	0,234	0,075	0,225
	ρ	0,105	0,407	0,017	0,460	0,025
SFA	Συσχέτιση	-0,127	0,113	-0,001	0,063	-0,073
	ρ	0,199	0,255	0,985	0,531	0,466
MUFA	Συσχέτιση	0,208	0,353	0,339	0,027	0,283
	ρ	0,035	0,000	0,000	0,786	0,004
PUFA	Συσχέτιση	-0,115	-0,299	-0,203	-0,011	-0,109
	ρ	0,247	0,002	0,039	0,916	0,282
ω-6	Συσχέτιση	-0,195	-0,249	-0,275	-0,058	-0,207
	ρ	0,049	0,011	0,005	0,566	0,038
ω-3	Συσχέτιση	0,170	0,035	0,196	0,093	0,188
	ρ	0,086	0,724	0,047	0,355	0,062
ω-6/ω-3	Συσχέτιση	-0,186	-0,121	-0,246	-0,083	-0,220
	ρ	0,059	0,225	0,012	0,410	0,028
AA/EPA	Συσχέτιση	-0,228	-0,118	-0,258	-0,123	-0,214
	ρ	0,021	0,236	0,009	0,223	0,032

Συσχετίσεις Spearman. Ο συμβολισμός t αναφέρεται στην *trans* και ο c στην *cis* διάταξη των λιπαρών οξέων.

Στον **πίνακα 21** φαίνονται τα επίπεδα γλυκόζης ορού να σχετίζονται στατιστικά θετικά με τα 16:1ω-9 (p=0,020), 16:1ω-7 (p=0,008), 18:1ω-9 (p=0,008), ALA (p=0,013), EPA (p=0,033), MUFA (p=0,035), ω-3 (p=0,086) και αρνητικά με τα 14:1ω-5 (p=0,041), 15:1 (p=0,036), 16:1ω-9t (p=0,033), 18:1t (p=0,006), GLA (p=0,092), 20:0 (p=0,084), AA (p=0,039), ω-6 (p=0,049), ω-6/ω-3 (p=0,059) και AA/EPA (p=0,021).

Τα τριγλυκερίδια στο αίμα παρουσιάζουν μία στατιστικά θετική συσχέτιση με τα 16:1ω-7 (p=0,039), 18:1ω-9 (p=0,000), ALA (p=0,097), 20:3ω-6 (p=0,021), 24:1ω-9 (p=0,054) και τα MUFA (p=0,000) και αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα των 14:1ω-5 (p=0,014), 16:1ω-9t (p=0,024), 18:1t (p=0,000), 18:4ω3 (p=0,060), AA (p=0,003), 22:6ω-6 (p=0,095), PUFA (p=0,002), ω-6 (p=0,011) και με τους λόγους ω-6/ω-3 (p=0,012) και AA/EPA (p=0,009) στα ερυθρά.

Η ολική χοληστερόλη συσχετίστηκε θετικά με τα 17:1 (p=0,040), 18:1ω-9 (p=0,000), 18:1ω-7 (p=0,023), 20:1ω-9 (p=0,001), EPA (p=0,017), DHA (p=0,017), MUFA (p=0,000), ω-3 (p=0,047) και αρνητικά με τα 14:1ω-9t (p=0,086), 14:1ω-5 (p=0,066), 15:1 (p=0,082), 18:1t (p=0,002), 18:3ω6 (p=0,068), 20:2ω-6 (p=0,027), AA (p=0,046), 22:4ω-6 (p=0,009),

PUFA(p=0,039) και ω-6 (p=0,005)στα ερυθρά. Η HDL χοληστερόλη σχετίστηκε στατιστικά θετικά με το 17:0 (p=0,004) και αρνητικά με τα 20:3ω-6 (p=0,049) και 22:4ω-6 (p=0,071).Τα επίπεδα της LDL παρουσίασαν μία θετική συσχέτιση με τα 17:1 (p=0,073),18:1ω-9 (p=0,062), 18:1ω-7 (p=0,062), 20:1ω-9 (p=0,003), EPA (p=0,041), DHA (p=0,025), MUFA (p=0,004), ω-3(p=0,062) και αρνητική με τα 14:1ω-9t (p=0,086), 14:1ω-5 (p=0,047), 20:2ω-6 (p=0,066), 22:4ω-6 (p=0,039), ω-6 (p=0,038), ω-6/ω-3 (p=0,028), AA/EPA (p=0,032)

Πίνακας 22 : Συσχέτιση δεικτών λιπιδαιμικού προφίλ και γλυκόζης με μετρούμενα λιπαρά οξέα στα ερυθρά σταθμισμένη ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες ηλικία, φύλο και BMI

% Λιπαρά οξέα στα ερυθρά		Γλυκόζη (mg/dL)	Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	logTG	HDL χοληστερόλη (mg/dL)	LDL χοληστερόλη (mg/dL)
log 16:0	Συσχέτιση	-0,116	-0,021	0,087	0,074	-0,072
	p	0,345	0,862	0,479	0,546	0,562
16:2	Συσχέτιση	0,073	0,072	-0,010	0,051	0,065
	p	0,485	0,002	0,925	0,623	0,536
log 18:0	Συσχέτιση	-0,153	0,988	-0,013	0,076	-0,013
	p	0,213	0,462	0,914	0,538	0,918
18:3ω6 (GLA)	Συσχέτιση	-0,045	-0,218	-0,028	-0,152	0,155
	p	0,667	0,035	0,787	0,143	0,135
18:3ω3 (ALA)	Συσχέτιση	0,156	0,096	0,124	-0,051	0,091
	p	0,133	0,357	0,234	0,625	0,383
log 18:1ω9c	Συσχέτιση	0,101	0,210	0,184	0,081	0,173
	p	0,412	0,086	0,133	0,511	0,157
log 18:2ω6cc	Συσχέτιση	0,160	0,120	0,070	0,106	0,086
	p	0,193	0,330	0,573	0,388	0,484
20:4ω6 (AA)	Συσχέτιση	-0,126	-0,057	-0,098	-0,038	-0,102
	p	0,227	0,584	0,349	0,716	0,328
log 20:5ω3 (EPA)	Συσχέτιση	0,102	-0,038	-0,150	0,072	-0,035
	p	0,408	0,758	0,221	0,561	0,780
20:3ω6	Συσχέτιση	-0,124	-0,071	0,126	-0,077	0,122
	p	0,235	0,498	0,226	0,462	0,240
22:5ω3 (DPA)	Συσχέτιση	0,109	-0,092	-0,176	0,040	-0,055
	p	0,294	0,380	0,091	0,700	0,598
22:6ω3 (DHA)	Συσχέτιση	0,133	0,113	-0,061	0,061	-0,048
	p	0,201	0,279	0,558	0,562	0,648
log 22:6ω6	Συσχέτιση	-0,052	0,076	-0,041	0,088	0,077
	p	0,673	0,539	0,741	0,474	0,533
24:1ω9	Συσχέτιση	-0,213	-0,059	-0,013	0,004	0,055
	p	0,039	0,571	0,903	0,966	0,588
pc_24:0	Συσχέτιση	-0,102	-0,130	0,062	0,157	0,177
	p	0,327	0,213	0,551	0,130	0,975
Log SFA	Συσχέτιση	-0,174	-0,010	0,075	0,122	-0,059
	p	0,093	0,927	0,474	0,242	0,573
Log MUFA	Συσχέτιση	0,087	0,162	0,138	0,057	0,131
	p	0,403	0,119	0,186	0,587	0,208
PUFA	Συσχέτιση	0,022	-0,064	-0,190	0,024	-0,038
	p	0,834	0,541	0,067	0,818	0,717

n-6	Συσχέτιση	-0,071	-0,071	-0,099	-0,001	-0,057
	p	0,494	0,499	0,344	0,995	0,585
n-3	Συσχέτιση	0,150	0,064	-0,100	0,059	0,074
	p	0,148	0,542	0,339	0,574	0,481
n-6/n-3	Συσχέτιση	-0,124	-0,033	0,055	-0,011	-0,046
	p	0,234	0,755	0,600	0,918	0,662
AA/EPA	Συσχέτιση	-0,151	-0,024	0,122	-0,066	-0,036
	p	0,147	0,817	0,242	0,524	0,732

Πριν τη διεξαγωγή του ελέγχου οι τιμές κάποιων παραμέτρων αυτών έχουν μετασχηματιστεί ώστε να ακολουθούν την κανονική κατανομή (λογαριθμοποίηση). Τα λιπαρά οξέα που παρουσιάζονται στον πίνακα είναι αυτά που βρίσκονται σε μεγαλύτερο ποσοστό στα ερυθρά ή παρουσιάζουν βιβλιογραφικό ενδιαφέρον λόγω του μεταβολισμού τους στον οργανισμό. Ο συμβολισμός t αναφέρεται στην *trans* και ο c στην *cis* διάταξη των λιπαρών οξέων. Οι συσχετίσεις που παραμένουν μετά τον έλεγχο ως προς συγχυτικούς παράγοντες εμφανίζονται στον πίνακα με σκίαση γκρι χρώματος.

Μετά από στάθμιση ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες ηλικία, φύλο και BMI οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις που παραμένουν είναι η αρνητική συσχέτιση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης με το 18:3ω-6 (GLA) (p=0,034) και η θετική με το 18:1ω-9 (p=0,000) στα ερυθρά. Ακόμα, η αρνητική συσχέτιση μεταξύ των τριγλυκεριδίων του πλάσματος και των PUFA στα ερυθρά (p=0,002) φαίνεται στον πίνακα ότι παρέμεινε.

Πίνακας 23. Συσχετίσεις δεικτών φλεγμονής και οξειδωτικού στρες με λιπαρά οξέα στα ερυθρά.

ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ								
% μετρούμενα λιπαρά οξέα στα ερυθρά		CRP (mg/dL)	GGT U/L	oxLDL (ng/mL)	TBARS (nmol MDA/mL)	Free PAF	Bound PAF	Total PAF
14:1ω5	Συσχέτιση	-0,150	-0,114	-0,027	0,170	0,178	-0,004	0,048
	p	0,136	0,257	0,813	0,086	0,078	0,971	0,636
15:0	Συσχέτιση	-0,236	-0,143	0,185	-0,012	0,072	0,007	0,066
	p	0,018	0,153	0,103	0,902	0,480	0,943	0,522
15:1	Συσχέτιση	0,015	0,068	0,062	0,258	0,106	-0,054	0,023
	p	0,880	0,501	0,588	0,009	0,297	0,592	0,824
16:1ω9t	Συσχέτιση	-0,322	-0,202	0,347	0,033	0,110	-0,065	0,053
	p	0,001	0,043	0,002	0,742	0,280	0,519	0,605
16:1 ω9	Συσχέτιση	0,291	0,045	-0,184	-0,189	-0,083	0,048	0,002
	p	0,003	0,656	0,105	0,055	0,413	0,630	0,984
17:0	Συσχέτιση	-0,097	-0,141	-0,057	0,246	0,143	0,071	0,110
	p	0,338	0,161	0,620	0,012	0,159	0,479	0,279
16:2	Συσχέτιση	0,338	0,137	-0,164	-0,048	0,008	0,154	0,109
	p	0,001	0,173	0,148	0,628	0,937	0,122	0,285
17:1	Συσχέτιση	0,336	0,110	-0,161	-0,037	0,036	0,141	0,156
	p	0,001	0,273	0,156	0,711	0,723	0,156	0,124
18:1 t	Συσχέτιση	-0,307	-0,224	0,064	0,024	-0,023	-0,038	-0,013
	p	0,002	0,025	0,573	0,811	0,823	0,704	0,896
18:1ω9c	Συσχέτιση	0,193	0,146	-0,269	-0,089	-0,059	-0,019	-0,043
	p	0,054	0,145	0,017	0,372	0,562	0,848	0,672
18:1 ω7	Συσχέτιση	0,247	0,068	-0,210	-0,124	-0,104	0,035	-0,064

	ρ	0,013	0,497	0,063	0,213	0,305	0,730	0,529
18:2ω6cc	Συσχέτιση	0,021	-0,185	-0,023	-0,166	-0,283	0,010	-0,079
	ρ	0,832	0,064	0,840	0,094	0,005	0,922	0,440
18:3ω3 (ALA)	Συσχέτιση	0,248	0,086	-0,264	-0,075	-0,188	0,058	-0,066
	ρ	0,013	0,393	0,019	0,452	0,063	0,564	0,517
20:0	Συσχέτιση	-0,041	-0,206	0,081	0,208	-0,078	0,149	0,168
	ρ	0,686	0,039	0,479	0,035	0,443	0,134	0,098
18:4ω3	Συσχέτιση	-0,207	-0,007	0,031	0,152	0,093	-0,083	0,012
	ρ	0,039	0,941	0,786	0,126	0,362	0,407	0,909
20:1ω9	Συσχέτιση	0,295	0,152	-0,279	-0,127	-0,079	0,080	0,049
	ρ	0,003	0,130	0,013	0,202	0,439	0,422	0,632
20:2ω6	Συσχέτιση	-0,034	0,049	-0,043	-0,214	0,001	0,104	0,101
	ρ	0,740	0,624	0,706	0,030	0,993	0,297	0,324
20:4ω6 (AA)	Συσχέτιση	-0,352	-0,175	0,347	-0,089	0,007	-0,024	0,019
	ρ	0,000	0,080	0,002	0,369	0,943	0,810	0,850
22:0	Συσχέτιση	0,256	0,030	-0,122	0,048	0,040	0,149	0,103
	ρ	0,010	0,764	0,285	0,630	0,693	0,136	0,314
22:2ω6	Συσχέτιση	0,119	0,131	0,067	-0,001	-0,178	0,022	0,057
	ρ	0,240	0,192	0,558	0,995	0,077	0,825	0,576
24:1ω9	Συσχέτιση	0,116	-0,032	-0,029	0,271	0,196	0,019	0,158
	ρ	0,252	0,753	0,798	0,006	0,052	0,849	0,120
22:6ω6	Συσχέτιση	-0,204	-0,160	0,181	0,170	0,044	-0,047	-0,002
	ρ	0,041	0,110	0,110	0,085	0,664	0,638	0,987
22:6ω3 (DHA)	Συσχέτιση	0,085	0,074	-0,217	0,027	-0,061	0,019	-0,078
	ρ	0,401	0,459	0,054	0,784	0,548	0,850	0,447
SFA	Συσχέτιση	-0,148	-0,103	0,013	0,183	0,047	0,059	0,116
	ρ	0,143	0,305	0,911	0,064	0,644	0,555	0,254
MUFA	Συσχέτιση	0,319	0,153	-0,320	0,016	-0,001	0,022	0,023
	ρ	0,001	0,125	0,004	0,875	0,989	0,829	0,821
PUFA	Συσχέτιση	-0,246	-0,219	0,141	-0,107	-0,127	-0,044	-0,087
	ρ	0,014	0,028	0,215	0,281	0,209	0,659	0,393
ω-3	Συσχέτιση	0,037	0,050	-0,160	0,037	-0,051	0,002	-0,077
	ρ	0,716	0,620	0,158	0,714	0,616	0,986	0,454
ω-6	Συσχέτιση	-0,223	-0,219	0,214	-0,138	-0,073	-0,072	-0,064
	ρ	0,026	0,028	0,058	0,165	0,474	0,473	0,531

Συσχετίσεις Spearman. Τα λιπαρά οξέα που εμφανίζονται στον πίνακα είναι αυτά που παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικό ενδιαφέρον και γι' αυτό είναι σκιασμένα με γκρι χρώμα. Ο συμβολισμός *t* αναφέρεται στην *trans* και ο *c* στην *cis* διάταξη των λιπαρών οξέων.

Σύμφωνα με τα δεδομένα του **πίνακα 23** τα επίπεδα της CRP για το σύνολο του δείγματος δείχνουν να σχετίζονται θετικά με τα λιπαρά οξέα 16:1ω9 ($p=0,003$), 16:2 ($p=0,001$), 17:1 ($p=0,001$), 18:1ω7 ($p=0,013$), 18:1ω9c ($p=0,054$), 18:3ω3 (ALA) ($p=0,013$), 20:1ω9 ($p=0,003$), 22:0 ($p=0,010$) και με τα συνολικά MUFA ($p=0,001$) και αρνητικά με τα 15:0 ($p=0,018$), 16:1ω9t ($p=0,001$), 18:1 *trans* ($p=0,001$), 18:4ω3 ($p=0,039$), AA ($p=0,000$), 22:6ω6 ($p=0,041$), με τα συνολικά PUFA ($p=0,014$) και τα συνολικά ω-6 λιπαρά οξέα στα ερυθρά ($p=0,026$). Αρνητική συσχέτιση εμφανίζει και η γ-GT με τα 16:1ω9t ($p=0,043$), 18:1 *trans* ($p=0,025$), 20:4ω6 (AA)

($p=0,080$), με τα συνολικά πολυακόρεστα (PUFA) ($p=0,028$) και τα συνολικά ω -6 λιπαρά οξέα στο αίμα. ($p=0,028$)

Η οξειδωμένη LDL συσχετίζεται θετικά με τα 16:1 ω 9t ($p=0,002$), AA ($p=0,002$) με τα ω -6 λιπαρά οξέα ($p=0,058$) και αρνητικά με τα 18:1 ω 9c ($p=0,017$), 18:1 ω 7 ($p=0,063$), ALA ($p=0,019$), 20:1 ω -9 ($p=0,013$), 22:6 ω -3 ($p=0,054$) και MUFA ($p=0,054$). Από τον πίνακα παρατηρούμε ότι τα TBARS σχετίζονται σημαντικά θετικά με τα κορεσμένα 17:0 ($p=0,012$) και 20:0 ($p=0,035$), θετικά με τα μονοακόρεστα 15:1 ($p=0,009$) και 24:1 ω -9 ($p=0,006$) και αρνητικά με το 20:2 ω 6 ($p=0,030$) λιπαρό οξύ όπως προέκυψε από τις μετρήσεις τους στα ερυθρά.

Από τα επίπεδα του ολικού, free και bound paf μόνο τα επίπεδα του free PAF συσχετίστηκαν αρνητικά με τα 18:2 ω 6cc ($p=0,005$), 18:3 ω 3 (ALA) ($p=0,063$), οριακά αρνητικά με το 22:2 ω 6 ($p=0,077$) και θετικά με το 24:1 ω 9 ($p=0,052$) και το 14:1 ω -5 ($p=0,078$). Ο total PAF σχετίστηκε θετικά με το 20:0 ($p=0,098$).

Πίνακας 24 : Συσχέτιση δεικτών φλεγμονής και οξείδωσης με μετρούμενα λιπαρά οξέα στα ερυθρά σταθμισμένη ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες ηλικία, φύλο και BMI

% μετρούμενα λιπαρά οξέα στα ερυθρά		1/CRP ² (mg/dL)	Log-oxLDL	TBARS (nmol MDA/ mL)	logGGT
Log 16:0	Συσχέτιση	0,149	0,049	-0,028	-0,031
	P	0,150	0,691	0,819	0,804
16:2	Συσχέτιση	-0,192	-0,185	-0,123	0,181
	P	0,123	0,136	0,322	0,145
Log 18:0	Συσχέτιση	0,102	0,070	0,066	0,064
	P	0,327	0,572	0,595	0,606
Log 18:1 ω 9c	Συσχέτιση	-0,130	-0,162	-0,158	-0,056
	P	0,209	0,188	0,198	0,651
Log 18:2 ω 6cc	Συσχέτιση	-0,104	-0,225	-0,091	-0,177
	P	0,314	0,065	0,462	0,148
20:3 ω 6	Συσχέτιση	0,036	0,006	-0,230	0,010
	P	0,773	0,958	0,062	0,935
20:4 ω 6 AA	Συσχέτιση	0,237	0,346	-0,114	0,030
	P	0,054	0,04	0,357	0,807
Log 20:5 ω 3 EPA	Συσχέτιση	-0,010	-0,010	0,122	0,087
	P	0,926	0,934	0,323	0,483
24:0	Συσχέτιση	-0,008	-0,006	0,341	-0,043
	P	0,094	0,961	0,005	0,727
22:4 ω 6	Συσχέτιση	-0,043	0,149	-0,169	0,028
	P	0,726	0,231	0,172	0,823
24:1 ω 9	Συσχέτιση	0,110	-0,030	0,268	-0,114
	P	0,376	0,809	0,029	0,359
22:5 ω 3 DPA	Συσχέτιση	0,179	0,051	-0,100	0,023
	P	0,148	0,683	0,421	0,851
Log 22:6 ω 6	Συσχέτιση	0,150	0,045	0,213	-0,199
	P	0,146	0,715	0,082	0,104

22:6ω3 DHA	Συσχέτιση	0.200	-0.161	0.178	-0.051
	P	0.107	0.194	0.150	0.681
log SFA	Συσχέτιση	0.148	0,085	0,158	0,061
	P	0.145	0,493	0,203	0,619
log MUFA	Συσχέτιση	-0.285	-0,211	-0,104	0,027
	P	0.004	0,086	0,400	0,827
PUFA	Συσχέτιση	0.143	0.062	-0.139	-0.204
	P	0.250	0.620	0.262	0.099
ω-6	Συσχέτιση	0.014	0.128	-0.194	-0.180
	P	0.910	0.304	0.118	0.145
ω-3	Συσχέτιση	0.205	-0.126	0.120	-0.018
	P	0.097	0.309	0.333	0.880
ω-6/ω-3	Συσχέτιση	-0.214	0.121	-0.129	-0.058
	P	0.083	0.329	0.299	0.639
AA/EPA	Συσχέτιση	-0.262	0.171	-0.118	-0.075
	P	0.033	0.169	0.342	0.545

Πριν τη διεξαγωγή του ελέγχου οι τιμές κάποιων παραμέτρων αυτών έχουν μετασχηματιστεί ώστε να ακολουθούν την κανονική κατανομή (λογαριθμοποίηση). Τα λιπαρά οξέα που παρουσιάζονται στον πίνακα είναι αυτά που βρίσκονται σε μεγαλύτερο ποσοστό στα ερυθρά ή παρουσιάζουν βιβλιογραφικό ενδιαφέρον λόγω του μεταβολισμού τους στον οργανισμό. Ο συμβολισμός *t* αναφέρεται στην *trans* και ο *c* στην *cis* διάταξη των λιπαρών οξέων. Οι συσχετίσεις που παραμένουν μετά τον έλεγχο ως προς συγχυτικούς παράγοντες εμφανίζονται στον πίνακα με σκίαση γκρι χρώματος.

Από τον **πίνακα 24** παρατηρούμε ότι οι συσχετίσεις που παραμένουν με στάθμιση ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες ηλικία, φύλο, BMI είναι η αρνητική συσχέτιση της CRP με το AA ($p=0,054$) και η θετική με τα MUFA ($p=0,004$) καθώς και η αρνητική συσχέτιση της οξειδωμένης LDL με τα MUFA ($p=0,054$).

Πίνακας 25 : Συσχέτιση PAF με μετρούμενα λιπαρά οξέα στα ερυθρά σταθμισμένη ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες ηλικία, φύλο και BMI

% μετρούμενα λιπαρά οξέα στα ερυθρά		Log Free PAF	Log bound PAF	Log total PAF
Log 16:0	Συσχέτιση	0,108	0,108	0,153
	p	0,381	0,381	0,213
16:2	Συσχέτιση	0.209	0.088	0.110
	p	0.092	0.481	0.376
Log 18:0	Συσχέτιση	0,041	0,225	0,229
	p	0,742	0,065	0,060
Log 18:1ω9c	Συσχέτιση	-0,044	-0,022	-0,042
	p	0,720	0,862	0,735
Log 18:2ω6cc	Συσχέτιση	-0,206	-0,046	-0,156
	p	0,091	0,711	0,203
20:3ω6	Συσχέτιση	0.080	0.106	0.191
	p	0.518	0.395	0.123
20:4ω6 AA	Συσχέτιση	-0.130	0.038	0.030
	p	0.298	0.757	0.805
log 20:5ω3 EPA	Συσχέτιση	0,190	-0,024	0,014
	p	0,121	0,847	0,908

24:0	Συσχέτιση	0.071	0.058	0.118
	p	0.567	0.639	0.342
22:4ω6	Συσχέτιση	0.004	0.180	0.215
	p	0.972	0.146	0.082
24:1ω9	Συσχέτιση	0.296	-0.114	0.100
	p	0.015	0.361	0.423
22:5ω3 DPA	Συσχέτιση	0.006	-0.091	-0.120
	p	0.956	0.464	0.333
Log 22:6ω6	Συσχέτιση	0,000	-0,124	-0,105
	p	0,998	0,312	0,395
22:6ω3 DHA	Συσχέτιση	0.074	-0.145	-0.174
	p	0.554	0.242	0.161
Log SFA	Συσχέτιση	0,079	0,174	0,236
	p	0,524	0,160	0,054
Log MUFA	Συσχέτιση	0,078	-0,061	-0,018
	p	0,528	0,625	0,886
PUFA	Συσχέτιση	-0.237	-0.056	-0.180
	p	0.054	0.654	0.147
ω-6	Συσχέτιση	-0.272	0.029	-0.076
	p	0.026	0.812	0.540
ω-3	Συσχέτιση	0.078	-0.136	-0.156
	p	0.533	0.276	0.210
ω-6/ω-3	Συσχέτιση	-0.134	0.125	0.121
	p	0.280	0.316	0.330
AA/EPA	Συσχέτιση	-0.245	0.092	0.030
	p	0.047	0.458	0.808

Πριν τη διεξαγωγή του ελέγχου οι τιμές κάποιων παραμέτρων αυτών έχουν μετασχηματιστεί ώστε να ακολουθούν την κανονική κατανομή (λογαριθμοποίηση). Τα λιπαρά οξέα που παρουσιάζονται στον πίνακα είναι αυτά που βρίσκονται σε μεγαλύτερο ποσοστό στα ερυθρά ή παρουσιάζουν βιβλιογραφικό ενδιαφέρον λόγω του μεταβολισμού τους στον οργανισμό. Ο συμβολισμός t αναφέρεται στην *trans* και ο c στην *cis* διάταξη των λιπαρών οξέων. Οι συσχετίσεις που παραμένουν μετά τον έλεγχο ως προς συγχυτικούς παράγοντες εμφανίζονται στον πίνακα με σκίαση γκρι χρώματος.

Μετά από στάθμιση ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες ηλικία, φύλο και BMI οι στατιστικά σημαντικά συσχετίσεις που παρατηρούμε είναι η αρνητική συσχέτιση των επιπέδων free PAF με το 18:2ω-6, PUFA και ω-6 και η θετική με το 24:1ω-9.

Πίνακας 26. Συσχέτιση ενζύμων του PAF με τα λιπαρά οξέα που μετρήθηκαν στα ερυθρά

% λιπαρά οξέα στα ερυθρά		CPT (pmol/min/mg prot_all)	AT(pmol/min/mg prot_all)	LpPLA2(nmol/ min/mL serum)	PAF-AH leukocyte (pmol/min/mg)
14:0	Συσχέτιση	0,068	-0,286	-0,051	-0,202
	p	0,500	0,004	0,622	0,043
14:1 9t	Συσχέτιση	0,168	0,161	-0,011	0,017
	p	0,093	0,107	0,915	0,865
14:1ω9	Συσχέτιση	0,068	0,080	0,114	-0,039
	p	0,499	0,426	0,264	0,696
14:1ω5	Συσχέτιση	-0,166	0,045	-0,175	-0,082

	p	0,098	0,651	0,086	0,417
15:0	Συσχέτιση	0,269	-0,023	-0,146	-0,214
	p	0,007	0,816	0,152	0,032
15:1	Συσχέτιση	0,048	0,009	-0,137	0,156
	p	0,636	0,929	0,181	0,119
16:0	Συσχέτιση	0,238	0,021	0,019	-0,007
	p	0,017	0,835	0,857	0,946
16:1ω9t	Συσχέτιση	0,327	0,196	-0,331	-0,169
	p	0,001	0,048	0,001	0,091
16:1 ω9	Συσχέτιση	-0,156	-0,225	0,231	0,051
	p	0,118	0,023	0,023	0,611
16:1 ω7	Συσχέτιση	-0,060	-0,152	-0,038	-0,067
	p	0,552	0,128	0,714	0,503
17:0	Συσχέτιση	0,024	0,005	-0,184	-0,097
	p	0,810	0,961	0,071	0,334
16:2	Συσχέτιση	-0,359	-0,023	0,149	0,127
	p	0,000	0,820	0,144	0,205
17:1	Συσχέτιση	-0,331	-0,041	0,196	0,134
	p	0,001	0,679	0,054	0,182
18:0	Συσχέτιση	0,155	0,068	-0,052	0,196
	p	0,122	0,499	0,615	0,049
18:1 t	Συσχέτιση	0,104	0,207	-0,344	-0,248
	p	0,299	0,037	0,001	0,012
18:1ω9c	Συσχέτιση	-0,133	-0,144	0,367	0,050
	p	0,184	0,150	0,000	0,621
18:1 ω7	Συσχέτιση	-0,348	-0,158	0,262	0,112
	p	0,000	0,112	0,010	0,264
18:2 t (9t, 12c)	Συσχέτιση	0,050	0,142	-0,012	-0,060
	p	0,619	0,155	0,905	0,554
18:2ω6cc	Συσχέτιση	-0,032	-0,227	0,147	-0,055
	p	0,753	0,022	0,152	0,584
18:3ω6 (GLA)	Συσχέτιση	0,114	0,255	-0,172	0,129
	p	0,255	0,010	0,091	0,200
18:3ω3 (ALA)	Συσχέτιση	-0,176	-0,254	0,320	-0,018
	p	0,078	0,010	0,001	0,860
20:0	Συσχέτιση	0,090	-0,053	-0,249	-0,017
	p	0,373	0,599	0,014	0,869
18:4ω3	Συσχέτιση	-0,043	0,126	-0,121	-0,082
	p	0,673	0,207	0,238	0,418
20:1ω9	Συσχέτιση	-0,308	-0,261	0,416	0,107
	p	0,002	0,008	0,000	0,289
20:2ω6	Συσχέτιση	0,076	0,018	0,122	0,063
	p	0,447	0,858	0,235	0,534
20:3ω9	Συσχέτιση	0,044	0,222	-0,077	0,152
	p	0,662	0,025	0,454	0,129
20:3ω6	Συσχέτιση	0,167	0,064	0,070	0,224
	p	0,096	0,523	0,497	0,025
20:4ω6 (AA)	Συσχέτιση	0,375	0,199	-0,290	-0,136
	p	0,000	0,045	0,004	0,175
22:0	Συσχέτιση	-0,224	0,017	0,092	0,155
	p	0,025	0,865	0,369	0,122
22:1ω9	Συσχέτιση	-0,047	0,036	-0,045	0,094
	p	0,643	0,717	0,664	0,350
20:5ω3 (EPA)	Συσχέτιση	0,121	0,023	0,014	0,151

	p	0,226	0,821	0,890	0,131
22:2ω6	Συσχέτιση	0,018	-0,009	0,077	0,096
	p	0,857	0,932	0,451	0,339
24:0	Συσχέτιση	0,009	0,085	-0,176	-0,099
	p	0,926	0,394	0,084	0,327
22:4ω6	Συσχέτιση	0,179	0,143	-0,065	0,051
	p	0,074	0,151	0,524	0,613
22:5ω6	Συσχέτιση	0,088	0,144	-0,023	-0,046
	p	0,379	0,149	0,820	0,649
24:1ω9	Συσχέτιση	-0,133	0,126	0,021	-0,056
	p	0,186	0,206	0,836	0,577
22:5ω3 (DPA)	Συσχέτιση	0,153	0,170	-0,008	0,198
	p	0,126	0,088	0,938	0,047
22:6ω6	Συσχέτιση	0,412	0,248	-0,234	0,062
	p	0,000	0,012	0,021	0,541
22:6ω3 (DHA)	Συσχέτιση	-0,020	-0,017	0,092	0,172
	p	0,841	0,862	0,371	0,085
SFA	Συσχέτιση	0,251	-0,016	-0,116	-0,060
	p	0,011	0,874	0,258	0,554
MUFA	Συσχέτιση	-0,377	-0,156	0,365	0,061
	p	0,000	0,117	0,000	0,543
PUFA	Συσχέτιση	0,330	0,009	-0,151	0,027
	p	0,001	0,927	0,140	0,789
ω-6	Συσχέτιση	0,257	0,028	-0,145	-0,083
	p	0,010	0,781	0,157	0,411
ω-3	Συσχέτιση	0,040	0,026	0,053	0,168
	p	0,688	0,793	0,608	0,094
ω-6/ω-3	Συσχέτιση	0,074	-0,006	-0,089	-0,161
	p	0,465	0,951	0,385	0,108
AA/EPA	Συσχέτιση	-0,018	0,024	-0,081	-0,177
	p	0,862	0,808	0,427	0,077

Συσχετίσεις Spearman. Τα λιπαρά οξέα που εμφανίζονται στον πίνακα είναι αυτά που παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικό ενδιαφέρον και γι' αυτό είναι σκιασμένα με γκρι χρώμα. Ο συμβολισμός *t* αναφέρεται στην *trans* και ο *c* στην *cis* διάταξη των λιπαρών οξέων.

Όπως φαίνεται από τον **πίνακα 26**, τα επίπεδα της δραστηριότητας της CPT παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με τα 14:1ω-9t (p=0,093), 15:0 (p=0,007), 16:0 (p=0,017), 16:1ω-9t (p=0,001), 20:3ω-6 (p=0,002), AA (p=0,000), 22:4ω-6 (p=0,074), 22:6ω-6 (p=0,000), SFA (p=0,011), PUFA (p=0,001), ω-6 (p=0,010) και αρνητική με τα 14:1ω-5 (p=0,098), 16:2 (p=0,001), 17:1 (p=0,001), 18:1ω-7 (p=0,000), 18:3ω-3 (p=0,078), 20:1ω-9 (p=0,002), 20:3ω-6 (p=0,096), 22:0 (p=0,025) και MUFA (p=0,000).

Η δραστηριότητα της PAF AT δείχνει θετική συσχέτιση με τα 16:1ω-9t (p=0,048), 18:1*trans* (p=0,037), 18:3ω-6 (p=0,010), 20:3ω-9 (p=0,025), AA (p=0,045), DPA (p=0,088), 22:2ω-6 (p=0,012) και αρνητική με τα 14:0 (p=0,004), 16:1ω-9 (p=0,023), 18:2ω-6 (p=0,022) και 20:1ω-9 (p=0,008).

Η LpPLA2 συσχετίζεται θετικά με τα 17:1 (p=0,054), 18:1ω-9 (p=0,000), 18:1ω-7 (p=0,010), 18:3ω-3 (p=0,001) και τα συνολικά MUFA (p=0,000) και αρνητικά με 14:1ω-5 (p=0,086), 16:1ω-9t (p=0,001), 16:1ω-9 (0,023), 18:1trans (p=0,001), 18:3ω-6 (p=0,091), 20:0 (p=0,014), AA (p=0,004), 24:0 (p=0,084) και 22:2ω-6 (p=0,021).

Το άλλο ένζυμο αποικοδόμησης του PAF, ο PAF-AH δείχνει μία οριακή θετική συσχέτιση με τα ω-3 (p=0,094), DHA (p=0,085), DPA (p=0,047), 18:0 (p=0,049), 20:3ω-6 (p=0,096) και μια αρνητική με το λόγο AA/EPA (p=0,077), 15:0 (p=0,032), 16:1ω-9t (p=0,091) και το 18:1trans (p=0,012).

Πίνακας 27. Συσχέτιση ενζύμων του PAF με τα λιπαρά οξέα που μετρήθηκαν στα ερυθρά σταθμισμένα ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες ηλικία, φύλο και BMI

% μετρούμενα λιπαρά οξέα στα ερυθρά		LpPLA2(nmol/min/mL serum)	PAF-AH leukocyte (pmol/min/mg)	AT(pmol/min/ mg prot_all)	CPT (pmol/min/ mg prot_all)
log 16:0	Συσχέτιση	-0,107	0,130	0,136	0,288
	p	0,325	0,231	0,210	0,007
16:2	Συσχέτιση	0,162	0,058	-0,044	-0,297
	p	0,126	0,586	0,683	0,004
log 18:0	Συσχέτιση	-0,208	0,105	0,078	0,147
	p	0,053	0,335	0,470	0,175
log 18:1ω-9	Συσχέτιση	0,339	-0,136	-0,328	-0,311
	p	0,001	0,209	0,002	0,003
log 18:2ω-6cc	Συσχέτιση	0,313	-0,125	-0,365	-0,171
	p	0,003	0,249	0,001	0,113
20:3ω6	Συσχέτιση	-0,048	0,243	0,060	0,044
	p	0,655	0,021	0,575	0,682
20:4ω6 AA	Συσχέτιση	-0,186	-0,098	0,238	0,225
	p	0,079	0,356	0,024	0,033
log 20:5ω-3	Συσχέτιση	-0,175	0,109	0,038	0,094
	p	0,104	0,313	0,725	0,385
log 22:6ω-6	Συσχέτιση	-0,092	0,045	0,209	0,357
	p	0,399	0,677	0,052	0,001
24:0	Συσχέτιση	-0,212	-0,087	0,163	0,030
	p	0,045	0,417	0,126	0,776
22:4ω6	Συσχέτιση	-0,125	0,035	0,178	0,190
	p	0,242	0,744	0,093	0,073
24:1ω9	Συσχέτιση	-0,049	0,022	0,186	-0,065
	p	0,647	0,834	0,079	0,541
22:5ω3 DPA	Συσχέτιση	-0,189	-0,013	0,179	0,054
	p	0,074	0,902	0,091	0,612
22:6ω3 DHA	Συσχέτιση	-0,048	0,037	-0,034	-0,088
	p	0,650	0,729	0,748	0,408
log SFA	Συσχέτιση	-0,282	0,091	0,226	0,329
	p	0,021	0,464	0,066	0,006

log MUFA	Συσχέτιση	0,440	-0,143	-0,336	-0,459
	p	0,000	0,249	0,005	0,000
PUFA	Συσχέτιση	-0,101	-0,075	0,120	0,297
	p	0,342	0,481	0,261	0,004
n-6	Συσχέτιση	-0,079	-0,103	0,127	0,273
	p	0,459	0,334	0,234	0,009
n-3	Συσχέτιση	-0,088	0,026	0,010	-0,038
	p	0,407	0,806	0,923	0,724
n-6/n-3	Συσχέτιση	0,071	-0,102	0,041	0,064
	p	0,504	0,339	0,699	0,548
AA/EPA	Συσχέτιση	0,102	-0,109	-0,006	-0,028
	p	0,339	0,307	0,955	0,792

Πριν τη διεξαγωγή του ελέγχου οι τιμές των παραμέτρων αυτών έχουν μετασχηματιστεί ώστε να ακολουθούν την κανονική κατανομή (λογαριθμοποίηση). Τα λιπαρά οξέα που παρουσιάζονται στον πίνακα είναι αυτά που βρίσκονται σε μεγαλύτερο ποσοστό στα ερυθρά ή παρουσιάζουν βιβλιογραφικό ενδιαφέρον λόγω του μεταβολισμού τους στον οργανισμό. Ο συμβολισμός *t* αναφέρεται στην *trans* και ο *c* στην *cis* διάταξη των λιπαρών οξέων. Οι συσχετίσεις που παραμένουν μετά τον έλεγχο ως προς συγχυτικούς παράγοντες εμφανίζονται στον πίνακα με σκίαση γκρι χρώματος.

Μετά από στάθμιση ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες ηλικία, φύλο και BMI οι στατιστικά σημαντικά συσχετίσεις που παραμένουν είναι η αρνητική συσχέτιση των επιπέδων της LpPLA2 με το AA ($p=0,079$) και το 24:0 ($p=0,045$) και η θετική με τα 18:1ω-9 ($p=0,001$) και τα MUFA ($p=0,000$) στα ερυθρά. Επιπλέον, παρέμεινε η θετική συσχέτιση της PAF-AT με το AA ($p=0,024$) και το 22:6ω-6 ($p=0,052$) και η αρνητική με το 18:2ω-6 ($p=0,001$) και της PAF-AH με το 20:3ω-6 ($p=0,021$) ανεξάρτητα με την ηλικία, το φύλο και το BMI των εθελοντών.

Σχετικά με τα επίπεδα του ενζύμου βιοσύνθεσης CPT οι συσχετίσεις που παρέμειναν μετά από στάθμιση με ηλικία, φύλο και BMI είναι η αρνητική με τα 16:2 ($p=0,004$) και τα MUFA ($p=0,000$) και η θετική με τα AA ($p=0,033$), 22:4ω-6 ($p=0,073$), το 22:6ω-6 ($p=0,001$), τα SFA ($p=0,006$), τα PUFA ($p=0,004$) και τα ω-6 ($p=0,009$).

6.4. Πολυπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων που επηρεάζουν τα επίπεδα των λιπαρών οξέων στα ερυθροκύτταρα των εθελοντών

Με βάση τα προηγούμενα δεδομένα και τις αρχικές συσχετίσεις που έδειξαν τα λιπαρά οξέα στα ερυθρά των εθελοντών με τους δείκτες ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, λιπιδαιμικού προφίλ, οξειδωσης, φλεγμονής και των ενζύμων του PAF συνεχίσαμε τη στατιστική ανάλυση με μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης. Σκοπός μας ήταν να εντοπίσουμε τους παράγοντες που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο για τα επίπεδα των λιπαρών οξέων στα ερυθρά.

Πίνακας 28. Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των ω-3 στα ερυθρά κύτταρα (εξαρτημένη μεταβλητή) και διαφόρων μη εξαρτημένων μεταβλητών.

Μοντέλο για τα επίπεδα των % ω-3 στα ερυθρά	B	R ²	Μεταβολή R ²	p
Φύλο	0,345 ± 0,335	0,005	0,005	0,306
Ηλικία	0,045 ± 0,013	0,156	0,150	0,001
BMI	-0,035 ± 0,034	0,171	0,015	0,304
Συνέπεια μεσογειακής διατροφής	0,096 ± 0,032	0,244	0,073	0,004

Με $p < 0,05$ είναι στατιστικά σημαντικά και επισημαίνονται με γκρι σκίαση.

Από τον **πίνακα 28** διαπιστώνουμε ότι η ηλικία ($p=0,001$) και η συνέπεια στη μεσογειακή διατροφή ($p=0,004$) αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες για την σύσταση των ω-3 στα ερυθρά και οι συσχετίσεις αυτές παρέμειναν αφού εισάγαμε ως ανεξάρτητες μεταβλητές την ενεργειακή πρόσληψη, τα επίπεδα LDL, ολικής χοληστερόλης και γλυκόζης. Εξετάζοντας την κατανάλωση ψαριού ως ανεξάρτητη μεταβλητή διαπιστώσαμε ότι αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τα επίπεδα των ω-3 στα ερυθρά. Η ηλικία όπως φαίνεται από τον πίνακα εμμενεί σε ποσοστό 15% και η συνέπεια στη μεσογειακή διατροφή σε 7,3% τα επίπεδα των συνολικών ω-3 στα ερυθρά.

Πίνακας 29. Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των ω-6 στα ερυθρά κύτταρα (εξαρτημένη μεταβλητή) και διαφόρων μη εξαρτημένων μεταβλητών.

Μοντέλο για τα επίπεδα των % ω-6 στα ερυθρά	B	R ²	Μεταβολή R ²	p
Φύλο	-0,065 ± 0,606	0,007	0,007	0,915
Ηλικία	-0,086 ± 0,022	0,239	0,232	0,000
BMI	-0,006 ± 0,058	0,303	0,034	0,917
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	-0,010 ± 0,006	0,240	0,001	0,079
Κατανάλωση μικρού ψαριού	-1,091 ± 0,521	0,268	0,028	0,039

Με $p < 0,05$ είναι στατιστικά σημαντικά και επισημαίνονται με γκρι σκίαση.

Στον **πίνακα 29** φαίνεται ότι η ηλικία ($p=0,000$), τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων ($p=0,079$) και η κατανάλωση μικρού ψαριού ($p=0,039$) αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες για τη σύσταση σε

ω-6 στα ερυθρά. Δοκιμάζοντας ως μη εξαρτημένες μεταβλητές τα επίπεδα γλυκόζης και free PAF δεν επηρεάστηκε η στατιστική σημαντικότητα των προηγούμενων παραγόντων και δεν αποτέλεσαν και τα ίδια στατιστικά σημαντικά. Είναι γεγονός ότι ηλικία ερμηνεύει κατά 23,2% τα επίπεδα των ω-6 στα ερυθρά και μαζί με όλους τους άλλους παράγοντες που φαίνονται στον πίνακα φτάνουν σε ένα ποσοστό 30,3%.

Πίνακας 30. Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων PUFA στα ερυθρά κύτταρα (εξαρτημένη μεταβλητή) και διαφόρων μη εξαρτημένων μεταβλητών.

Μοντέλο για τα επίπεδα των % PUFA στα ερυθρά	B	R ²	Μεταβολή R ²	p
Φύλο	0,237 ± 0,512	0,002	0,002	0,644
Ηλικία	-0,054 ± 0,019	0,097	0,095	0,006
BMI	-0,045 ± 0,049	0,115	0,018	0,360
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	-0,008 ± 0,005	0,149	0,034	0,085
Φυτικά ροφήματα	0,061 ± 0,020	0,227	0,078	0,004

Με $p < 0,05$ είναι στατιστικά σημαντικά και επισημαίνονται με γκρι σκίαση.

Όπως παρατηρούμε από τον **πίνακα 30** οι παράγοντες ηλικία ($p=0,006$), επίπεδα τριγλυκεριδίων ($p=0,085$) και η κατανάλωση φυτικών ροφημάτων ($p=0,004$) καθορίζουν σε μεγάλο ποσοστό τα PUFA στα ερυθρά φτάνοντας συνολικά σε επίπεδο ερμηνείας 22,7 %. Εξετάζοντας την κατανάλωση μεγάλου ψαριού στις ανεξάρτητες μεταβλητές δεν αποτέλεσε καθοριστικό παράγοντα και δεν ήταν στατιστικά σημαντικός.

Πίνακας 31. Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των MUFA στα ερυθρά κύτταρα (εξαρτημένη μεταβλητή) και διαφόρων μη εξαρτημένων μεταβλητών.

Μοντέλο για τα επίπεδα των % MUFA στα ερυθρά	B	R ²	Μεταβολή R ²	p
Φύλο	0,015 ± 0,016	0,021	0,021	0,338
Ηλικία	0,001 ± 0,001	0,127	0,106	0,205
BMI	0,002 ± 0,002	0,146	0,019	0,184
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	0,000 ± 0,000	0,171	0,025	0,135
Κατανάλωση κρέατος	-0,001 ± 0,001	0,204	0,032	0,060

Με $p < 0,05$ είναι στατιστικά σημαντικά και επισημαίνονται με γκρι σκίαση.

Στον **πίνακα 31** παρατηρούμε ότι μόνο η κατανάλωση κρέατος ($p=0,060$) επηρεάζει την σύσταση των ερυθρών σε MUFA. Για κάθε μονάδα της μερίδας κρέατος παρατηρείται μείωση 0,001 μονάδων MUFA στα ερυθρά και η κατανάλωση κρέατος φαίνεται να συμβάλλει σε ποσοστό 3,2% στα επίπεδα MUFA. Το άθροισμα των παραγόντων που επηρεάζουν την σχέση είναι 20,4%.

Τα συνολικά % SFA στα ερυθρά δεν έδειξαν συσχετίσεις με διαφόρους παράγοντες και γι' αυτό δεν προχωρήσαμε σε περαιτέρω στατιστική ανάλυση με μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης.

Πίνακας 32. Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του 20:5ω-3 (EPA) στα ερυθρά κύτταρα (εξαρτημένη μεταβλητή) και διαφόρων μη εξαρτημένων μεταβλητών.

Μοντέλο για τα επίπεδα του % EPA στα ερυθρά	B	R ²	Μεταβολή R ²	p
Ηλικία	0,008 ± 0,001	0,212	0,212	0,000
BMI	-0,004 ± 0,004	0,227	0,014	0,290
Φύλο	0,039 ± 0,040	0,231	0,004	0,333
Μοντέλο 1				
Συνολική μηνιαία κατανάλωση ψαριού	0,010 ± 0,002	0,371	0,140	0,000
Μοντέλο 2				
Συνέπεια μεσογειακής διατροφής	0,011 ± 0,004	0,292	0,061	0,006

Με $p<0,05$ είναι στατιστικά σημαντικά και επισημαίνονται με γκρι σκίαση.

Από τα δεδομένα του **πίνακα 32** παρατηρούμε ότι η ηλικία ($p=0,000$), η συνολική μηνιαία κατανάλωση ψαριού ($p=0,000$) και η συνέπεια στη μεσογειακή διατροφή ($p=0,006$) επηρεάζουν την σύσταση του EPA στα ερυθρά με ποσοστά ερμηνείας 21,2%, 1,4% και 6,1% αντίστοιχα. Το άθροισμα όλων των παραγόντων που εξηγούν τα επίπεδα EPA στα ερυθρά φτάνει το 29,2%. Για κάθε μονάδα της μερίδας ψαριού παρατηρείται αύξηση 0,010 μονάδες του EPA και για κάθε μονάδα μέτρησης της συνέπειας στη μεσογειακή διατροφή αύξηση 0,011 μονάδων EPA, όταν η μέση % σύσταση στα ερυθρά είναι 0,505. Εξετάζοντας ως ανεξάρτητες μεταβλητές τα επίπεδα γλυκόζης και ενεργειακής κατανάλωσης δεν μεταβλήθηκαν οι αρχικές συσχετίσεις και δεν υπήρξαν οι ίδιες στατιστικά σημαντικές.

Πίνακας 33. Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του 22:6ω-3 (DHA) στα ερυθρά κύτταρα (εξαρτημένη μεταβλητή) και διαφόρων μη εξαρτημένων μεταβλητών.

Μοντέλο για τα επίπεδα του % DHA στα ερυθρά	B	R ²	Μεταβολή R ²	p
Ηλικία	0,037 ± 0,009	0,169	0,169	0,000
BMI	-0,014 ± 0,023	0,178	0,009	0,549
Φύλο	0,223 ± 0,229	0,181	0,003	0,332
Ενεργειακή κατανάλωση	0,000 ± 0,000	0,371	0,003	0,519
Μοντέλο 1				
Συνολική μηνιαία κατανάλωση ψαριού	0,070 ± 0,014	0,368	0,187	0,000
Μοντέλο 2				
Συνέπεια μεσογειακής διατροφής	0,076 ± 0,025	0,257	0,076	0,004

Με $p < 0,05$ είναι στατιστικά σημαντικά και επισημαίνονται με γκρι σκίαση.

Η ηλικία ($p=0,000$), η συνολική μηνιαία κατανάλωση ψαριού ($p=0,000$) και η συνέπεια στη μεσογειακή διατροφή ($p=0,004$) φαίνεται από τον **πίνακα 33** ότι συμβάλλουν σημαντικά στα επίπεδα του DHA στα ερυθρά. Η ηλικία ερμηνεύει τα επίπεδα του DHA σε ποσοστό 16,9%, η κατανάλωση ψαριού 18,7% και η προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή 7,6%. Για κάθε μονάδα της μερίδας ψαριού παρατηρείται αύξηση 0,070 μονάδες του DHA και για κάθε μονάδα μέτρησης της συνέπειας στη μεσογειακή διατροφή αύξηση 0,076 μονάδων DHA, όταν η μέση % σύσταση του DHA στα ερυθρά είναι 5,079. Μετά την πρόσθεση της ενεργειακής κατανάλωσης, του 18:3ω-3 (ALA) λόγω κοινής μεταβολικής πορείας με το DHA, της μηνιαίας κατανάλωσης φρούτων και διαφόρων ειδών ψωμιού δεν αποτέλεσαν καθοριστικοί παράγοντες για τα επίπεδα του DHA στα ερυθρά και δεν υπήρξαν στατιστιστικά σημαντικά. Το σύνολο των παραγόντων έδειξε να εξηγεί τα επίπεδα του DHA κατά 25,7%.

Πίνακας 34. Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του 24:0 στα ερυθρά κύτταρα (εξαρτημένη μεταβλητή) και διαφορών μη εξαρτημένων μεταβλητών.

Μοντέλο για τα επίπεδα του 24:0 στα ερυθρά	B	R ²	Μεταβολή R ²	p
Ηλικία	0,011 ± 0,008	0,009	0,009	0,159
BMI	0,001 ± 0,018	0,011	0,002	0,959
Φύλο	-0,008 ± 0,175	0,012	0,001	0,966
Ενεργειακή κατανάλωση	0,000 ± 0,000	0,054	0,009	0,352
Μηνιαία κατανάλωση κρέατος	0,014 ± 0,007	0,045	0,032	0,059

Με $p < 0,05$ είναι στατιστικά σημαντικά και επισημαίνονται με γκρι σκίαση.

Στον **πίνακα 34** γίνεται αντιληπτό ότι η μηνιαία κατανάλωση κρέατος για όλο τον πληθυσμό αποτελεί τον καθοριστικό παράγοντα για τα επίπεδα του 24:0 στα ερυθρά ($p=0,059$). Ωστόσο, με διαχωρισμό του δείγματος σε άνδρες-γυναίκες παρατηρούμε ότι η συσχέτιση αυτή εντοπίζεται στην κατανάλωση κρέατος στον ανδρικό πληθυσμό.

6.5. Πολυπαραγοντική ανάλυση των λιπαρών οξέων στα ερυθροκύτταρα των εθελοντών που επηρεάζουν τα επίπεδα του PAF και τα ένζυμα μεταβολισμού του.

Στη συνέχεια προβήκαμε σε περαιτέρω αναλύσεις με μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης και χρησιμοποιώντας το log free PAF ως εξαρτημένη μεταβλητή και το 18:2ω-6 ως ανεξάρτητη παρατηρήσαμε ότι η αρνητική συσχέτιση παραμένει μετά από στάθμιση ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες ηλικία, φύλο, BMI σε όλο το δείγμα. Μετά από διαχωρισμό του πληθυσμού σε άνδρες και γυναίκες εντοπίσαμε τη συσχέτιση αυτή στους άνδρες με $p=0,006$ και παρατηρήσαμε ότι η συσχέτιση αυτή παραμένει ανεξάρτητα από τους παράγοντες BMI, ηλικία, περιφέρεια μέσης, ενεργειακή κατανάλωση, TBARS και άγχος.

Ακολουθώντας το ίδιο μοντέλο στατιστικής ανάλυσης με εξαρτημένη μεταβλητή το log free PAF και χρησιμοποιώντας ως ανεξάρτητες μεταβλητές διαδοχικά τα λιπαρά οξέα 18:3ω-3 και 22:6ω-6 παρατηρήσαμε ότι δεν παρέμειναν οι αρχικές αρνητικές συσχετίσεις. Στη συνέχεια, με την ίδια μέθοδο και χρησιμοποιώντας το 24:1ω-9 ως ανεξάρτητη μεταβλητή διαπιστώσαμε ότι η θετική συσχέτιση παραμένει με τα επίπεδα του free PAF μετά από στάθμιση ως προς ηλικία και φύλο. Η συσχέτιση αυτή αποδόθηκε στο γυναικείο πληθυσμό ($p=0,015$) μετά από διαχωρισμό του δείγματος και παρέμεινε μετά από στάθμιση ως προς τους παράγοντες ηλικία, BMI, επίπεδα TG, CRP, TBARS, ενεργειακή κατανάλωση και εμμηνόπαυση.

Προκειμένου να ερευνήσουμε την θετική συσχέτιση του ολικού PAF με το 20:0 συνεχίσαμε την ανάλυση με το ίδιο στατιστικό μοντέλο και χρησιμοποιήσαμε ως εξαρτημένη μεταβλητή το log total PAF και ως ανεξάρτητη το 20:0, όπου παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση στο σύνολο του πληθυσμού ($p=0,044$). Η συσχέτιση παρέμεινε ανεξάρτητα από την ηλικία, ενώ δοκιμάζοντας τους συγγυτικούς παράγοντες φύλο και BMI χάθηκε. Μετά από διαχωρισμό του δείγματος η συσχέτιση δεν παρέμεινε.

Πίνακας 35. Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων free PAF (εξαρτημένη μεταβλητή) στους άνδρες και διαφόρων μη εξαρτημένων μεταβλητών.

Μοντέλο για τα επίπεδα free PAF στους άνδρες	B	R ²	Μεταβολή R ²	p
Ηλικία	-0,015 ± 0,006	0,078	0,078	0,022
Άγχος	0,019 ± 0,007	0,218	0,140	0,013
Επίπεδα CPT(pmol/min/mg)	0,403 ± 0,105	0,396	0,178	0,001
PUFA	-0,083 ± 0,036	0,476	0,080	0,029

Με $p<0,05$ είναι στατιστικά σημαντικά και επισημαίνονται με γκρι σκίαση.

Όπως παρατηρούμε στον **πίνακα 35** τα επίπεδα του free PAF στους άνδρες φαίνεται να καθορίζονται από την ηλικία ($p=0,022$), από το άγχος ($p=0,013$), από τα επίπεδα της CPT στο αίμα ($p=0,001$) και από τα %PUFA($p=0,029$) στα ερυθρά. Η ηλικία ερμηνεύει τα επίπεδα του free PAF στους άνδρες κατά 7,8%, το άγχος κατά 14%, τα επίπεδα της CPT στο αίμα κατά 17,8% και τα PUFA κατά 8% και το σύνολό τους φαίνεται να επηρεάζει την συσχέτιση αυτή κατά 47,6%. Δοκιμάζοντας στις ανεξάρτητες μεταβλητές τα SFA, MUFA, ω-3, ω-6, MUFA-ω-9, PUFA-ω-9, AA, 24:1ω-9, EPA και DHA δεν επηρέασαν τις προηγούμενες συσχετίσεις και δεν υπήρξαν στατιστικοί σημαντικοί παράγοντες. Αξιοσημείωτη φαίνεται να είναι η αρνητική συσχέτιση των PUFA στα ερυθρά με τα επίπεδα του free PAF σύμφωνα με την οποία μία μονάδα αύξησης των PUFA δείχνει να τα μειώνει κατά 0,083 όταν η μέση τιμή στους άνδρες είναι 0,057 pmol/mL.

Πίνακας 36. Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων free PAF (εξαρτημένη μεταβλητή) στις γυναίκες και διαφόρων μη εξαρτημένων μεταβλητών.

Μοντέλο για τα επίπεδα free PAF στις γυναίκες	B	R ²	Μεταβολή R ²	p
Γλυκόζη (mg/dL)	-0,023 ± 0,008	0,098	0,098	0,006
Φυτικά ροφήματα	-0,014 ± 0,008	0,160	0,062	0,097
Αλκοόλ/ημέρα	0,283 ± 0,153	0,210	0,050	0,071
Ω-6 στα ερυθρά	-0,061 ± 0,031	0,269	0,059	0,057

Με $p < 0,05$ είναι στατιστικά σημαντικά και επισημαίνονται με γκρι σκίαση.

Ο **πίνακας 36** δείχνει ότι οι παράγοντες επίπεδα γλυκόζης ($p=0,006$), η κατανάλωση φυτικών ροφημάτων ($p=0,097$), η ημερήσια κατανάλωση αλκοόλ ($p=0,071$) και το σύνολο των ω-6 στα ερυθρά ($p=0,057$) επηρεάζουν τα επίπεδα του free PAF στις γυναίκες με επίδραση κατά 9,8%, 6,2%, 5% και 5,9% αντίστοιχα. Το άθροισμα αυτών των παραγόντων φτάνει σε ποσοστό ερμηνείας 26,9% του free PAF στις γυναίκες. Ιδιαίτερη επίδραση φαίνεται να έχουν τα συνολικά ω-6 στα ερυθρά με τα επίπεδα του free PAF αφού αύξηση κατά μία μονάδα των ω-6 συντελλεί σε μείωση κατά 0,061 των επιπέδων free PAF όταν η μέση τιμή στις γυναίκες είναι 0,13 pmol/mL. Επιπλέον αύξηση κατά μία μονάδα της γλυκόζης και της κατανάλωσης φυτικών ροφημάτων προκαλεί μείωση 0,023 και 0,014 αντίστοιχα στα επίπεδα free PAF. Αντίθετα, μία μονάδα αύξησης στην κατανάλωση αλκοόλ προκαλεί αύξηση κατά 0,283 στα επίπεδα free PAF. Προσθέτοντας ως ανεξάρτητες μεταβλητές τα SFA, τα ω-3 και το λόγο ω-6/ω-3 δεν επηρεάζονται οι συχτίσεις και δεν αποτελούν στατιστικά σημαντικοί παράγοντες, ενώ εξετάζοντας τα MUFA παρατηρούμε ότι χαλάνε τη συσχέτιση της κατανάλωσης των φυτικών ροφημάτων με τα επίπεδα free-PAF και ότι αποτελούν στατιστικά σημαντικό παράγοντα. Στο ίδιο αποτέλεσμα καταλήξαμε αλλά χωρίς να είναι στατιστικά σημαντικός παράγοντας όταν προσθέσαμε ως ανεξάρτητη μεταβλητή τα PUFA των ερυθρών, κάτι που ήταν αναμενόμενο αφού φάνηκε από πριν ότι η συσχέτιση των φυτικών ροφημάτων εξαρτάται από τα MUFA.

Πίνακας 37. Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων LpPLA₂ (εξαρτημένη μεταβλητή) του πληθυσμού και διαφόρων μη εξαρτημένων μεταβλητών.

Μοντέλο για τα επίπεδα της LpPLA ₂	B	R ²	Μεταβολή R ²	p
Ηλικία	-0,073 ± 0,033	0,042	0,042	0,124
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	0,088 ± 0,012	0,359	0,317	0,029
Φύλο	4,104 ± 0,752	0,519	0,160	0,000
MUFA	0,454 ± 0,119	0,584	0,066	0,000
BMI	-0,081 ± 0,080	0,589	0,005	0,000

Με $p < 0,05$ είναι στατιστικά σημαντικά και επισημαίνονται με γκρι σκίαση.

Από τον **πίνακα 37** παρατηρούμε ότι καθοριστικοί παράγοντες για τα επίπεδα της LpPLA₂ στο σύνολο του πληθυσμού είναι η LDL χοληστερόλη ($p=0,029$), το φύλο ($p=0,000$), τα MUFA ($p=0,000$) και ο BMI ($p=0,000$) και κάθε μία μεταβλητή συμβάλλει κατά 31,7%, 16%, 6,6% και 5% αντίστοιχα. Το σύνολό τους φτάνει να επηρεάζει την συσχέτιση κατά 58,9%. Σε αύξηση κατά 1 mg/dL της LDL χοληστερόλης και κατά μία μονάδα στα επίπεδα των MUFA στα ερυθρά προκαλείται αύξηση 0,088 και 0,454 αντίστοιχα της LpPLA₂ στο πλάσμα, η οποία εμφανίζει μέση τιμή 22,23 στον πληθυσμό nmol/min/mL. Μετά από εισαγωγή του ελαϊκού (18:1ω-9) στις μη εξαρτημένες μεταβλητές διαπιστώνουμε ότι επηρεάζει τα επίπεδα της LpPLA₂ και είναι στατιστικώς σημαντική ($p=0,004$, $B=0,389$). Όταν διαχωρίσαμε το δείγμα σε άνδρες και γυναίκες παρατηρήσαμε ότι καθοριστικοί παράγοντες για τα επίπεδα του ενζύμου στον ανδρικό πληθυσμό είναι η ηλικία ($p=0,097$) η LDL χοληστερόλη ($p=0,000$), το κοιλιακό λίπος ($p=0,006$), και τα MUFA ($p=0,059$) στα ερυθρά. Προσθέτοντας τα SFA στις ανεξάρτητες μεταβλητές δεν επηρεάστηκε η συσχέτιση, ούτε υπήρξε στατιστικά σημαντική.

Πίνακας 38. Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων PAF-AT (εξαρτημένη μεταβλητή) του πληθυσμού και διαφόρων μη εξαρτημένων μεταβλητών.

Μοντέλο για τα επίπεδα PAF-AT	B	R ²	Μεταβολή R ²	p
Ηλικία	-18,490 ± 39,327	0,009	0,009	0,639
Φύλο	2335,812 ± 1054,078	0,057	0,048	0,029
MUFA	-314,394 ± 180,115	0,132	0,074	0,084
CPT (pmol/min/mg prot_all)	15,238 ± 6,742	0,175	0,044	0,026

Με $p < 0,05$ είναι στατιστικά σημαντικά και επισημαίνονται με γκρι σκίαση.

Καθοριστικοί παράγοντες για τα επίπεδα της PAF-AT όπως φαίνεται από τα δεδομένα του **πίνακα 38** είναι το φύλο ($p=0,029$), τα MUFA στα ερυθρά ($p=0,084$) και η CPT ($p=0,026$) επιδρώντας κατά 4,8%, 7,4% και 4,4% αντίστοιχα η κάθε μεταβλητή. Το σύνολο των παραγόντων ερμηνεύει τα επίπεδα της PAF-AT κατά 17,5%. Πιο χαρακτηριστική είναι η αρνητική συσχέτιση των MUFA με τα επίπεδα του ενζύμου, αφού η αύξηση κατά μία μονάδα των MUFA στα ερυθρά προκαλεί μείωση 314 μονάδων της PAF-AT, η οποία εμφανίζει μέση τιμή στο δείγμα 8123 pmol/min/mg. Ακόμα αξιοσημείωτη είναι και η θετική συσχέτιση με τη CPT αφού αύξηση κατά μία μονάδα της CPT προκαλεί αύξηση 15,238 μονάδων της PAF-AT.

Στη συνέχεια μελετήσαμε ως ανεξάρτητες μεταβλητές τα επίπεδα του free PAF, της CRP, της LDL, της OX-LDL, των SFA και το κάπνισμα και καμία από αυτές τις μεταβλητές δεν επηρέασε τις προηγούμενες συσχετίσεις και δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική.

Πίνακας 39. Αποτελέσματα από γραμμική παλινδρόμηση που αξιολόγησε την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CPT (εξαρτημένη μεταβλητή) του πληθυσμού και διαφόρων μη εξαρτημένων μεταβλητών.

Μοντέλο για τα επίπεδα CPT	B	R ²	Μεταβολή R ²	p
Ηλικία	0,751 ± 0,576	0,000	0,000	0,195
Φύλο	23,138 ± 15,765	0,019	0,019	0,145
MUFA	-9,420 ± 2,522	0,186	0,167	0,000
AT (pmol/min/mg)	0,003 ± 0,001	0,227	0,041	0,026

Με $p < 0,05$ είναι στατιστικά σημαντικά και επισημαίνονται με γκρι σκίαση.

Τα επίπεδα των MUFA στα ερυθρά ($p=0,000$) και τα επίπεδα της PAF-AT φαίνεται να επηρεάζουν την CPT και σε ποσοστά 16,7% και 4,1% αντίστοιχα. Το άθροισμα των παραγόντων εξηγεί τα επίπεδα της CPT κατά 22,7%. Τα MUFA παρατηρούμε ότι με αύξηση κατά μία μονάδα συντελλούν σε μείωση κατά 9,4 μονάδες της CPT με μέση τιμή 130,6 pmol/min/mg. Εξετάζοντας ως ανεξάρτητες μεταβλητές τα SFA ($p=0,022$, $B=7,05$), τα PUFA ($p=0,003$, $B=10,44$) και τα ω -6 ($p=0,006$, $B=8,09$) στα ερυθρά διαπιστώνουμε ότι και οι τρεις μεταβλητές αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες για την CPT και εμφανίζουν στατιστική σημαντικότητα.

Το ένζυμο αποικοδόμησης του PAF, PAF-AH δεν έδειξε στατιστικά σημαντικά συσχετίσεις με διαφόρους παράγοντες και γι' αυτό δεν προχωρήσαμε σε περαιτέρω στατιστική ανάλυση με μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

7. Συζήτηση

Ο ρόλος της διατροφής στην επίπτωση χρόνιων νοσημάτων έχει διαπιστωθεί εδώ και αρκετό καιρό από τα αποτελέσματα διαφόρων επιδημιολογικών ερευνών[8] [10][11][13]. Η αιτιολογία των χρόνιων νοσημάτων είναι πολυπαραγοντική και η σύσταση της διατροφής και κυρίως του διαιτητικού λίπους αποτελούν ένα μέρος αυτής.

Τις τελευταίες δεκαετίες το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας έχει στραφεί στη Μεσογειακή διατροφή, κυρίως εξαιτίας της ευεργετικής της δράσης σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως τα καρδιαγγειακά και ο καρκίνος. Τα οφέλη της Μεσογειακής Διατροφής εστιάζονται στην βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, της αρτηριακής πίεσης, των δεικτών φλεγμονής, θρόμβωσης και οξειδωτικού στρες. Μέρος της προστατευτική δράσης της Μεσογειακής Διατροφής επιτυγχάνεται μέσω των πολυακόρεστων ω-3 λιπαρών αλλά και του χαμηλού λόγου κορεσμένα/μονοακόρεστα λιπαρά οξέα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια έχει προκαλέσει η εκτίμηση του διαιτητικού λίπους και η μέτρηση των λιπαρών οξέων στα διάφορα βιολογικά δείγματα (πλάσμα, ερυθρά κύτταρα και λιπώδης ιστός) προκειμένου να εντοπιστεί ο καλύτερος δείκτης διαιτητικής προσέγγισης και να συσχετιστεί το λίπος από τη δίαιτα με διάφορους διατροφικούς και βιοχημικούς δείκτες. Στη παρούσα μελέτη μετρήθηκαν τα λιπαρά οξέα στα ερυθροκύτταρα υγιών εθελοντών και συσχετίστηκαν με διατροφικούς και βιοχημικούς δείκτες. Έμφαση δόθηκε στη συσχέτιση τους με τα επίπεδα PAF και των ενζύμων μεταβολισμού του αφ' ενός γιατί αποτελεί ισχυρό λιποειδικό μεσολαβητή της φλεγμονής και αφετέρου γιατί δεν υπάρχουν δεδομένα στη βιβλιογραφία που να συσχετίζουν τον μεταβολισμό του με τα λιπαρά οξέα των ερυθρών κυττάρων.

Με βάση το γεγονός ότι τα λιπαρά οξέα στον οργανισμό βρίσκονται στα τριγλυκερίδια, στα φωσφολιπίδια και στους εστέρες χοληστερόλης, η μέτρησή τους μπορεί να γίνει στα εξής βιολογικά δείγματα: στο πλάσμα, στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων και στα λιποκύτταρα.[90]. Η κατάλληλη επιλογή του δείγματος για τη μέτρηση των λιπαρών απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή γιατί μεσολαβούν κάποιοι σημαντικοί περιοριστικοί παράγοντες. Το είδος της μελέτης καθώς και ο τρόπος συλλογής των δεδομένων με τη βοήθεια των κλασικών μεθόδων διαιτητικής προσέγγισης (ερωτηματολόγια, ανάκληση 24ωρου, καταγραφή) διαδραματίζουν κύριο και καθοριστικό ρόλο[111]. Ανάλογα με το είδος της μελέτης πρέπει να γίνει και η επιλογή του βιολογικού δείγματος. Εξαιτίας της λιπιδικής τους φύσης, τα λιπαρά οξέα έχουν το ισχυρό πλεονέκτημα να βρίσκονται για μεγάλο χρονικό διάστημα (1.5-2 χρόνια) στο λιπώδη ιστό, για αρκετό χρονικό διάστημα (3-4μήνες) στα ερυθροκύτταρα και για μικρό διάστημα (μέρες) στο πλάσμα. Οι διαφορές αυτές προκύπτουν από τον διαφορετικό ρυθμό ανανέωσης του

κάθε ιστού [116] [117]. Οι περισσότερες μελέτες στη βιβλιογραφία χρησιμοποιούν τα λιπαρά οξέα του πλάσματος εξαιτίας της εύκολης παραλαβής και γρήγορης ανάλυσής τους [118][119].

Σε μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες, ο λιπώδης ιστός φαίνεται να αποτελεί τον καλύτερο βιοχημικό δείκτη της πρόσληψης των λιπαρών οξέων λόγω του αργού ρυθμού αναγέννησής του που υπολογίζεται ότι, χωρίς σημαντικές μεταβολές του βάρους, είναι κατά μέσο όρο 600 μέρες και γι' αυτό το λόγο η σύστασή του αντανακλά την πρόσληψη λιπαρών οξέων του προηγούμενου περίπου 1.5 έτους[120],[121]. Όμως, η σχετικά δύσκολη και επίπονη διαδικασία της βιοψίας αλλά και της δυσκολίας στη συλλογή διαιτητικών πληροφοριών για μεγάλο χρονικό διάστημα έχει ως αποτέλεσμα να αποφεύγεται ως επιλογή βιολογικού δείγματος για την μέτρηση των λιπαρών οξέων.

Αντίθετα, τα ερυθρά κύτταρα με χρόνο ζωής 100-120 μέρες θεωρούνται αξιόλογοι βιοχημικοί δείκτες της πρόσληψης λιπαρών οξέων των τελευταίων 3- 4 μηνών [116]. Ο εύκολος τρόπος λήψης του βιολογικού δείγματος με απλή αιμοληψία και ο σχετικά μικρός χρόνος συλλογής διατροφικών πληροφοριών για την κατανάλωση λίπους, κατατάσσει τα ερυθροκύτταρα σχετικά πρώτα στην επιλογή ως βιοχημικό δείκτη της πρόσληψης των λιπαρών οξέων. Επιπλέον, ένα ακόμα πλεονέκτημα των ερυθροκυττάρων αποτελεί η αυξημένη παρουσία πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στη μεμβράνη τους έναντι των άλλων δειγμάτων εξαιτίας του μεγαλύτερου βαθμού ενσωμάτωσής τους στα ερυθροκύτταρα.[91]. Δεδομένου ότι η μέτρηση των MUFA και SFA φαίνεται ότι δεν έχει ιδιαίτερη διαγνωστική αξία για την διαιτητική προσέγγιση αφού αυτά τα λιπαρά οξέα μπορούν να συντεθούν και ενδογενώς, η αυξημένη παρουσία των PUFA στα ερυθροκύτταρα παρουσιάζει ενδιαφέρον [111], [146]. Το γεγονός ότι τα ερυθροκύτταρα δεν μπορούν να συνθέσουν de novo λιπαρά οξέα και να προκαλέσουν επιμήκυνση και αποκορεσμό τους αποτελεί ένα ακόμα προταίρημα. Αυτό προκύπτει επειδή στη μεμβράνη τους δεν εμπλέκονται λιπαρά οξέα από ενδογενή σύνθεση παρά μόνο από ανταλλαγές με τα λιπαρά οξέα του πλάσματος [91].

Από τα παραπάνω και με βάση το γεγονός ότι θέλαμε να είχαμε ένα δείκτη σχετικά μακροχρόνιας διατροφικής πρόσληψης, γίνεται κατανοητή η επιλογή των ερυθρών αιμοσφαιρίων στη μελέτη μας για την μέτρηση των λιπαρών οξέων στο δείγμα των 103 υγιών εθελοντών που εξετάσαμε. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα 16:0, 16:2, 18:0, 18:1ω-9, 18:2ω-6, 20:3ω-6, 20:4ω-6 (AA), 24:0, 22:4ω-6, 24:0, 24:1ω-9, 22:5ω-3 (DPA), 22:6ω-6 και 22:6ω-3 (DHA) αποτελούν τα κύρια λιπαρά οξέα στα ερυθροκύτταρα των εθελοντών της μελέτης έχοντας το κάθε ένα εκατοστιαία περιεκτικότητα >1%. Επιπρόσθετα τα ποσοστά τους συμφωνούν με τις τιμές % των λιπαρών οξέων στα ερυθρά κύτταρα 9 μελετών με σύνολο δείγματος 321 άνδρες και 70 γυναίκες [279][280-287].

Τα αποτελέσματά μας δεν έδειξαν συσχέτιση μεταξύ των συνολικών SFA, MUFA, PUFA και συνολικού λίπους από τη διατροφή με τα μετρούμενα % SFA, MUFA, PUFA, ω -3 και ω -6 στα ερυθροκύτταρα. Πιθανή εξήγηση μπορεί να αποτελεί και η ενδεχόμενη λανθασμένη συμπλήρωση από τους εθελοντές των ερωτηματολογίων, κάτι βέβαια που προσπαθήσαμε να περιορίσουμε με την διαιτητική ανάκληση δύο 24ωρων μετά από τηλεφωνική επικοινωνία. Επιπλέον, διαφορετικός μεταβολισμός των λιπαρών οξέων και η διαφορετική κατανομή τους σε κύτταρα και ιστούς αποτελεί μια εναλλακτική ερμηνεία. Μελέτες που υπάρχουν στη βιβλιογραφία και υπολόγισαν με την βοήθεια πινάκων τη σύσταση των τροφίμων σε λιπαρά οξέα παρουσιάζουν συσχετίσεις συγκεκριμένων λιπαρών οξέων που προέρχονται από τη διατροφή με τα μετρούμενα στα ερυθρά κύτταρα [134][136] [137]. Ωστόσο, οφείλουμε να αναφέρουμε ότι η κατανομή των λιπαρών οξέων στα ερυθροκύτταρα δεν εξαρτάται αποκλειστικά από τα λιπίδια της διατροφής αλλά και από την ενδογενή παραγωγή λιπαρών οξέων όπως τα SFA και τα MUFA.

Σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης είναι η θετική συσχέτιση της μηνιαίας κατανάλωσης ψαριού αλλά και της συνέπειας στη μεσογειακή διατροφή με τα επίπεδα των EPA, DHA και ω -3 στα ερυθρά κύτταρα και η αρνητική με το λόγο ω -6/ ω -3 και AA/EPA ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, το BMI και την ενεργειακή πρόσληψη των εθελοντών. Από την ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης με διάφορους συγχυτικούς παράγοντες διαπιστώσαμε ότι καθοριστικοί παράγοντες για τα επίπεδα των συνολικών ω -3 στα ερυθρά είναι η ηλικία, η κατανάλωση ψαριού και η συνέπεια στη μεσογειακή διατροφή. Ακόμα με το ίδιο μοντέλο στατιστικής ανάλυσης παρατηρήσαμε ότι καθοριστικοί παράγοντες για τα επίπεδα του EPA και DHA στα ερυθρά είναι η ηλικία και η κατανάλωση ψαριού ή η συνέπεια στη μεσογειακή διατροφή. Επομένως φαίνεται ότι η προσκόλληση των ατόμων σε μια Μεσογειακού τύπου διατροφή πλούσια σε ω -3 πολυακόρεστα, η οποία παρέχει λιπίδια με χαμηλούς λόγους ω -6/ ω 3 και AA/EPA, αντικατοπτρίζεται στη σύσταση των λιπαρών οξέων στα ερυθροκύτταρα. Με ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης φάνηκε ότι η ηλικία, τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και η κατανάλωση ψαριού καθορίζουν τα ω -6 στα ερυθρά. Όσον αφορά τα επίπεδα PUFA στα ερυθρά αυτά φάνηκε να καθορίζονται από την ηλικία, τα τριγλυκερίδια στο πλάσμα και την κατανάλωση φυτικών ροφημάτων.

Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με τους Romon et al, οι οποίοι σε έρευνα στην οποία συμμετείχαν 247 υγιείς άνδρες μετά από τριήμερη καταγραφή της κατανάλωσης τροφίμων παρατήρησαν θετική συσχέτιση της κατανάλωσης ψαριού με τα επίπεδα του DHA και αρνητική με τα επίπεδα του AA στα ερυθροκύτταρα.[284]. Οι Sarkkinen et al [288] σε δείγμα 159 ατόμων που είχε διαχωριστεί σε 4 ομάδες στις οποίες δίνονταν διαφορετικής λιπιδικής σύστασης δίαιτες για 6 μήνες, παρατήρησαν θετική συσχέτιση της συνολική πρόσληψης ω -3 από τα

ψάρια με τα συνολικά ω-3 στα ερυθροκύτταρα και στις 4 ομάδες ($p=0,001$). Ακόμα, σε μελέτη των Brown et al [281] σε 21 υγιείς εθελοντές, οι οποίοι ακολούθησαν μία δίαιτα χωρίς ψάρι (ομάδα ελέγχου), μία δίαιτα με ψάρι και μία με ιχθυέλαια με τα ίδια ποσοστά EPA και DHA και στις δύο παρατήρησαν θετικές συσχετίσεις και ιδιαίτερη αύξηση των EPA και DHA στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων. Από τα δεδομένα αυτά γίνεται αντιληπτό ότι η κατανάλωση ψαριού που περιέχει υψηλά επίπεδα από τα ω-3, EPA και DHA, προκαλεί τροποποίηση της σύστασης λιπαρών οξέων στα ερυθροκύτταρα με περισσότερα ω-3 και συγκεκριμένα EPA και DHA στις μεμβράνες και επομένως χαμηλότερο λόγο ω-6/ω3 και AA/EPA.

Η ηλικία έδειξε να συσχετίζεται θετικά με τα ω-3, EPA, DHA και MUFA και αρνητικά με τα ω-6 και PUFA στα ερυθρά κύτταρα. Στα παραπάνω συμπεράσματα έχουν καταλήξει και άλλες μελέτες όπως των Tokuhito et al σε 75 ενήλικες [127] και μία ακόμη μελέτη σε εθνικό επίπεδο στην Ιαπωνία [289] [290] στις οποίες διαπιστώνεται θετική συσχέτιση των ω-3 λιπαρών οξέων με την ηλικία και αρνητική με τα ω-6 στα ερυθρά. Αξίζει να αναφερθεί ότι στις περισσότερες μελέτες δεν λήφθηκαν υπόψη οι διατροφικές συνήθειες των συμμετεχόντων. Πιθανώς με την αύξηση της ηλικίας να υπάρχει μια τάση για περισσότερη προσοχή στη διατροφή και τον εμπλουτισμό της δίαιτας με τρόφιμα πλούσια σε ω-3 πολυακόρεστα και μονοακόρεστα λιπαρά οξέα όπως ψάρια, ιχθυέλαια, φυτικά έλαια, ελαιόλαδο και την αποφυγή τροφίμων με ω-6 όπως αυγά, κρέας, κλπ.

Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών στα επίπεδα SFA, MUFA, PUFA, ω-3 και ω-6 στα ερυθρά. Εξαίρεση αποτελεί η υψηλότερη % περιεκτικότητα σε ελαϊκό οξύ στα ερυθρά κύτταρα που παρατηρήθηκε στον ανδρικό πληθυσμό. Δεδομένα από την βιβλιογραφία [91] επισημαίνουν ότι οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερο ποσοστό DHA στα ερυθροκύτταρα σε σχέση με τους άντρες πιθανώς λόγω επίδρασης των οιστρογόνων στην Δ6 αποκορεσάση η οποία μετατρέπει το DPA σε DHA. Αξίζει να αναφερθεί ότι η διαφορά μεταξύ των δυο φύλων εντοπίζεται σε πληθυσμούς που δεν προσλαμβάνουν μεγάλες ποσότητες DHA από τη διατροφή ενώ αντίθετα δεν ανιχνεύεται σε πληθυσμούς που προσλαμβάνουν μεγάλες ποσότητες DHA. Πιθανώς αυτό να εξηγεί και το γεγονός ότι στην παρούσα μελέτη δεν ανιχνεύτηκε διαφορά σε αυτό το λιπαρό οξύ μεταξύ των δυο φύλων.

Στην παρούσα μελέτη τα PUFA συσχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα τριακυλογλυκερολών στον ορό των εθελοντών. Το συμπέρασμα αυτό δείχνει να επιβεβαιώνει μελέτη των Nestel et al στην οποία η ημερήσια κατανάλωση 4 γραμμαρίων ω-3 λιπαρών οξέων που προέρχονται από ιχθυέλαια

μείωσε τις συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων κατά 25-30% σε υγιείς εθελοντές [231]. Ακόμα, χορήγηση 7 γραμμαρίων/ημέρα ω-3 σε νορμολιπιδαιμικούς και υπερτριγλυκαιμικούς έδειξε μείωση 25% και 28% αντίστοιχα στα επίπεδα TG. Πιθανή εξήγηση αποτελεί η μείωση στη σύνθεση των VLDL που προκαλούν τα ω-3 σύμφωνα με μελέτες κινητικής σε ανθρώπους και πειραματόζωα [232].

Εξετάζοντας τις συσχετίσεις του BMI στον πίνακα 11 με τα επίπεδα των λιπαρών οξέων στα ερυθροκύτταρα εντοπίσαμε μία θετική συσχέτιση με τα MUFA και το 18:1ω-9 και μία αρνητική συσχέτιση με τα PUFA και το AA. Οι Zhou et al [290] σε μελέτη στην οποία εκτίμησαν την δραστικότητα του ενζύμου Δ-5 αποκορεστάσης με το λόγο AA/DGLA₂ στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων 98 παχύσαρκων γυναικών και 68 ανδρών παρατήρησαν αρνητική συσχέτιση του λόγου με το BMI, δηλαδή του BMI με το AA και θετική με την ηλικία. Οι Tokuhito et al [127] δεν έδειξαν συσχέτιση μεταξύ λιπαρών οξέων στα ερυθροκύτταρα και BMI αλλά παρουσίασαν αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ LA και AA του πλάσματος με το BMI.

Σχετικά με τα επίπεδα της CRP, η μελέτη μας έδειξε θετική συσχέτιση των επιπέδων της με τα μονοακόρεστα και αρνητική με το AA και τα ω-3 στα ερυθρά μετά από στάθμιση ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες ηλικία, φύλο και BMI. Επιδημιολογική μελέτη των Farzaneh-Far et al σε 998 ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο έδειξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων EPA και DHA στις μεμβράνες των ερυθρών αιμοσφαιρίων με τα επίπεδα CRP και IL-6 ανεξάρτητα από τους συγχυτικούς παράγοντες κάπνισμα, LDL-χοληστερόλη, δημογραφικά χαρακτηριστικά, λήψη στατινών [291].

Σε μία άλλη παρεμβατική μελέτη διάρκειας 6 μηνών χορηγούσαν σε υπέρβαρους εθελοντές εμπλουτισμένα τρόφιμα με EPA και DHA 1g/ ημέρα. Μεταξύ 3 και 6 μηνών παρατηρήθηκε αύξηση των ω-3 πολυακόρεστων EPA και DHA στις μεμβράνες των ερυθρών 35% και 53% αντίστοιχα, γεγονός που προκάλεσε μείωση των επιπέδων CRP στον ορό επιβεβαιώνοντας την αρνητική συσχέτιση των ω-3 στα ερυθρά και της CRP και στη δική μας μελέτη [292]. Αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων CRP και SFA και θετική μεταξύ CRP και 18:1ω-9 και 17:0 παρατηρήθηκε μετά από χορήγηση DHA σε υπερτριγλυκαιμικούς ασθενείς μετά από 92 μέρες [293]. Από την επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΑ στην οποία μετρήθηκαν τα λιπαρά οξέα στο πλάσμα παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των MUFA, PUFA, ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων και θετική με τα SFA. Η μελέτη αυτή αν και διαφέρει γιατί η μέτρηση των λιπαρών οξέων έγινε στο πλάσμα συμπίπτει με την αρνητική συσχέτιση των ω-3 και του AA που αποτελεί χαρακτηριστικό ω-6 λιπαρό οξύ με τα επίπεδα της CRP που παρατηρήσαμε και στη δική μας μελέτη [294].

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν δεδομένα στη βιβλιογραφία που να συσχετίζουν τα λιπαρά οξέα στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων με τα επίπεδα του PAF και τα ένζυμα του μεταβολισμού του. Στη μελέτη μας, με ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης και κάνοντας διαχωρισμό σε άνδρες και γυναίκες παρατηρήσαμε ότι καθοριστικοί παράγοντες για τα επίπεδα του free PAF στον ανδρικό πληθυσμό αποτελούν η ηλικία, το άγχος, τα επίπεδα της CPT και τα επίπεδα των PUFA στα ερυθρά. Η ηλικία και η σύσταση των PUFA στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων δείχνουν να μειώνουν τα επίπεδα του PAF, ενώ οι άλλοι δύο παράγοντες να τον αυξάνουν. Στο γυναικείο πληθυσμό τα επίπεδα του free PAF συσχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα της γλυκόζης, την κατανάλωση φυτικών ροφημάτων και τα ω-6 στα ερυθρά και θετικά με την κατανάλωση αλκοόλ. Εξετάζοντας ως ανεξάρτητη μεταβλητή το 18:2 ω-6 ($p=0,082$, $B=-0,064$) διαπιστώσαμε ότι επηρεάζει την σχέση και συμβάλλει στα μειωμένα επίπεδα του PAF.

Η αρνητική συσχέτιση της δραστηριότητας της PAF-AT με το 18:2 ω-6 (LA) στα ερυθρά παρέμεινε μετά από στάθμιση ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες ηλικία, φύλο και BMI.

Πιθανή εξήγηση για την μειωμένη παραγωγή PAF είναι ότι το LA αποτελεί το κύριο πολυακόρεστο για τον καθορισμό του, το οποίο μειώνει την δράση της PAF-AT και επομένως τη βιοσύνθεσή του.

Το 18:2ω-6 στα ερυθρά προέρχεται μόνο από την διατροφή, ύστερα από μεταφορά του από το πλάσμα. Προκειμένου να εξηγήσουμε την παρουσία του στα ερυθροκύτταρα του πληθυσμού μας χρησιμοποιήσαμε πάλι το μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης όπου εντοπίσαμε την ύπαρξή του στην κατανάλωση ξηρών καρπών, ύστερα από στάθμιση με την ηλικία, το BMI και την ενεργειακή πρόσληψη.

Μελέτες σε υγιές δείγμα ανθρώπων για την επίδραση των μονοακόρεστων και πολυακόρεστων στην παραγωγή του PAF δεν υπάρχουν στην βιβλιογραφία. Ωστόσο, μελέτη σε κουνέλια μετά από χορήγηση ελαϊκού οξέος έδειξε να αποτελεί πιθανό αναστολέα του PAF που προάγει την συσσώρευση αιμοπεταλίων [248].

Δεδομένα που να συσχετίζουν τα λιπαρά οξέα στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων υγιούς πληθυσμού με τα ένζυμα του PAF δεν έχουν βρεθεί μέχρι σήμερα στη βιβλιογραφία. Η LpPLA₂ σχετίστηκε θετικά με τα MUFA και το ελαϊκό (18:1ω-9) στα ερυθρά μετά από στάθμιση ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες ηλικία, φύλο και BMI. Όπως προέκυψε από τα αποτελέσματά μας τα επίπεδα της LpPLA₂ στο σύνολο του πληθυσμού μας καθορίζονται θετικά από την LDL χοληστερόλη, το φύλο και τα MUFA στα ερυθροκύτταρα και αρνητικά από το BMI. Περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι το ελαϊκό (18:1ω-9) είναι καθοριστικό λιπαρό οξύ και επηρεάζει θετικά τα επίπεδα της LpPLA₂ ($p=0,004$, $B=0,389$). Δεν υπάρχουν δεδομένα στη βιβλιογραφία που αναφέρουν συσχέτιση των MUFA στα ερυθροκύτταρα με την LpPLA₂. Μόνο μία μελέτη

παρέμβασης των Pederson et al σε 60 υγιή άτομα, τα οποία τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες και στα οποία χορήγησαν είτε 2 g/ημέρα ω-3 PUFA, είτε 6.6 g/ημέρα ω-3 PUFA, είτε ελαιόλαδο (ομάδα ελέγχου) για 12 εβδομάδες. Τα επίπεδα της LpPLA₂ στο πλάσμα δεν άλλαξαν και στις τρεις ομάδες των εθελοντών μετά τη χορήγηση ιχθυελαίων πλούσιων σε ω-3 πολυακόρεστα [295]. Καθοριστικοί παράγοντες για τα επίπεδα της PAF-AT όπως φάνηκε να είναι το φύλο, τα MUFA στα ερυθροκύτταρα και τα επίπεδα της CPT. Όσον αφορά τη δραστικότητα της CPT, με ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης παρατηρήσαμε ότι συσχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα των MUFA στα ερυθροκύτταρα και αρνητικά με τα επίπεδα της PAF-AT. Η αρνητική συσχέτιση των μονοακόρεστων οξέων στα ερυθρά κύτταρα με τα επίπεδα και των δύο ενζύμων βιοσύνθεσης PAF, μπορεί να υποδηλώνει ότι αυξημένα MUFA προκαλούν μείωση της δραστικότητας CPT και PAF-AT και επομένως μειωμένη βιοσύνθεση PAF.

Αρκετές μελέτες σε υγιείς εθελοντές αλλά και σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις έχουν δείξει ότι η κατανάλωση συμπληρωμάτων ω-3 (EPA και DHA) ή ιχθυελαίων μειώνουν την παραγωγή PAF από τα λευκοκύτταρα των εθελοντών αλλά και την δραστικότητα των ενζύμων του μεταβολισμού του της δραστικότητας του λυσο-PAF AT. Αντίθετα, άλλοι ερευνητές δεν παρατήρησαν καμία διαφορά στην δραστικότητα λυσο-PAF AT και της PAF AH στα PMN ποντικών ανάμεσα σε δίαιτα εμπλουτισμένη με ιχθυέλαια και δίαιτα εμπλουτισμένη με α-λινολενικό [170].

Τα βασικότερα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης είναι ότι η σύσταση των ερυθρών κυττάρων σε EPA και DHA αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της κατανάλωσης ψαριού και σχετίζεται με αυξημένη συμμόρφωση με Μεσογειακού τύπου δίαιτα. Η ποσότητα των ω-3 και ω-6 στα ερυθρά κύτταρα έδειξε να αυξάνεται και να μειώνεται αντίστοιχα με την πάροδο των ετών. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη σύσταση των ερυθροκυττάρων σε λιπαρά οξέα μεταξύ αντρών και γυναικών με εξαίρεση το ελαϊκό οξύ που βρέθηκε σε μικρότερη περιεκτικότητα στις γυναίκες. Όσον αφορά τα επίπεδα του PAF φαίνεται ότι τα ω-6 στα ερυθρά κύτταρα αποτελούν καθοριστικό παράγοντα για τα επίπεδά του ανεξάρτητα από διάφορους κλασικούς παράγοντες. Τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα σχετίζονται με αυξημένη δραστικότητα του αποικοδομητικού ενζύμου του PAF, LpPLA₂, και με μειωμένη δραστικότητα των βιοσυνθετικών ενζύμων, AT και CPT ανεξάρτητα από διάφορους κλασικούς παράγοντες. Αντίθετα, τα ω-6 λιπαρά οξέα και κυρίως το αραχιδονικό οξύ σχετίζονται με μειωμένη αποικοδόμηση και αυξημένη βιοσύνθεση του PAF ανεξάρτητα από διάφορους κλασικούς παράγοντες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Michael JGibrey Hester H Vorster, Εισαγωγή στη διατροφή του Ανθρώπου.2007:Εκδόσεις Παρισιάνου
2. Η Διατροφή στον 21 αιώνα, Αντωνία-Λήδα Ματάλα, Αστέρης Χουλιάρας, Εκδόσεις Παπαζήση 2005
3. WHO, Fact series 797, Geneva 1990 Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases Report of a Joint WHO Study Group
4. Antonia-Leda Matalas, Antonis Zampelas, Vassilis Stavrinos, Ira Wolinski. (2001) by CRC Press LLC. The Mediterranean Constituents and Health Promotion, Chapter 3.
5. Simopoulos AP. The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. J Nutr. 2001 Nov;131(11 Suppl):3065S-73S. Review.
6. Kok FJ, Kromhout D. Atherosclerosis--epidemiological studies on the health effects of a Mediterranean diet. Eur J Nutr. 2004 Mar;43 Suppl 1:I/2-5. Review.
7. de Lorgeril M, Salen P, Paillard F, Laporte F, Boucher F, de Leiris J. Mediterranean diet and the French paradox: two distinct biogeographic concepts for one consolidated scientific theory on the role of nutrition in coronary heart disease. Cardiovasc Res. 2002 Jun;54(3):503-15.
8. Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. Am J Clin Nutr. 1995 Jun;61(6 Suppl):1402S-1406S.
9. Supreme Scientific Health Council, Ministry of Health and Welfare of Greece. Dietary guidelines for adults in Greece. Archives of Hellenic Medicine. 1999; 16(5): 516-24.
10. Antonia-Leda Matalas, Antonis Zampelas, Vassilis Stavrinos, Ira Wolinski. (2001) by CRC Press LLC. The Mediterranean Constituents and Health Promotion, Chapter 9.
11. Antonia-Leda Matalas, Antonis Zampelas, Vassilis Stavrinos, Ira Wolinski. (2001) by CRC Press LLC. The Mediterranean Constituents and Health Promotion, Chapter 11.
12. Antonia-Leda Matalas, Antonis Zampelas, Vassilis Stavrinos, Ira Wolinski. (2001) by CRC Press LLC. The Mediterranean Constituents and Health Promotion, Chapter 12.
13. Assmann G, de Backer G et al, International consensus statement on olive oil and the Mediterranean diet: implications for health in Europe. The Olive Oil and the Mediterranean Diet Panel. Eur J Cancer Prev. 1997 Oct;6(5):418-21.
14. de Lorgeril M, Salen P et al Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation. 1999 Feb 16;99(6):779-85
15. Alarcón de la Lastra C, Barranco MD, Motilva V, Herrerías JM. Mediterranean diet and health: biological importance of olive oil. Curr Pharm Des. 2001 Jul;7(10):933-50.
16. Pérez-Jiménez F, López-Miranda J, Mata P Protective effect of dietary monounsaturated fat on arteriosclerosis: beyond cholesterol. Atherosclerosis. 2002 Aug;163(2):385-98
17. Trichopoulou A. Traditional Mediterranean diet and longevity in the elderly: a review. Public Health Nutr. 2004 Oct;7(7):943-7. Review.
18. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. N Engl J Med. 2003 Jun 26;348(26):2599-608
19. Trichopoulou A. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. BMJ. 2005 Apr 30;330(7498):991. Epub 2005 Apr 8
20. Tzonou A, Hsieh CC, Polychronopoulou A, Kaprinis G, Toupadaki N, Trichopoulou A Diet and ovarian cancer: a case-control study in Greece. Int J Cancer. 1993 Sep 30;55(3):411-4.
- 21.Tzonou A, Kalandidi A, Trichopoulou A, Diet and coronary heart disease: a case-control study in Athens, Greece. Epidemiology. 1993 Nov;4(6):511-6.
22. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity,

- among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Prev Med.* 2007 Apr;44(4):335-40. Epub 2006 Dec 30.
23. Kris-Etherton PM, Etherton TD, Carlson J, Gardner C. Recent discoveries in inclusive food-based approaches and dietary patterns for reduction in risk for cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol.* 2002 Aug;13(4):397-407
 24. de Lorgeril M, Salen P. The Mediterranean-style diet for the prevention of cardiovascular diseases. *Public Health Nutr.* 2006 Feb;9(1A):118-23. Review.
 25. Kok FJ, Kromhout D. Atherosclerosis--epidemiological studies on the health effects of a Mediterranean diet. *Eur J Nutr.* 2004 Mar;43 Suppl 1:1/2-5. Review.
 26. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet.* 1999 Aug 7;354(9177):447-55.
 27. Panagiotakos DB, Chrysohou C, Pitsavos C, Tzioumis K, Papaioannou I, Stefanadis C, Toutouzas P. The association of Mediterranean diet with lower risk of acute coronary syndromes in hypertensive subjects. *Int J Cardiol.* 2002 Feb;82(2):141-7
 28. Panagiotakos DB, Pitsavos Ch, Chrysohou Ch, Stefanadis Ch, Toutouzas P. The role of traditional mediterranean type of diet and lifestyle, in the development of acute coronary syndromes: preliminary results from CARDIO 2000 study. *Cent Eur J Public Health.* 2002 Jun;10(1-2):11-5
 29. Kontogianni MD, Panagiotakos DB, Chrysohou C, Pitsavos C, Zampelas A, Stefanadis C. The impact of olive oil consumption pattern on the risk of acute coronary syndromes: The CARDIO2000 case-control study. *Clin Cardiol.* 2007 Mar;30(3):125-9
 30. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Kokkinos P, Chrysohou C, Vavuranakis M, Stefanadis C, Toutouzas P. Consumption of fruits and vegetables in relation to the risk of developing acute coronary syndromes; the CARDIO2000 case-control study. *Nutr J.* 2003 May 8;2:2
 31. Kontogianni MD, Panagiotakos DB, Chrysohou C, Pitsavos C, Stefanadis C. Modelling dairy intake on the development of acute coronary syndromes: the CARDIO2000 study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006 Oct;13(5):791-7.
 32. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Zampelas A, Chrysohou C, Stefanadis C. The relationship between fish consumption and the risk of developing acute coronary syndromes among smokers: the CARDIO2000 case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005 Dec;15(6):402-9. Epub 2005 Oct 18.
 33. Kontogianni MD, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohou C, Stefanadis C. Relationship between meat intake and the development of acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control study. *Eur J Clin Nutr.* 2008 Feb;62(2):171-7. Epub 2007 Mar 14
 34. Estruch R et al, Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006 Jul 4;145(1):1-11.
 35. Esposito K et al, Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA.* 2004 Sep 22;292(12):1440-6.
 36. Giugliano D, Esposito K. Mediterranean diet and metabolic diseases. *Curr Opin Lipidol.* 2008 Feb;19(1):63-8. Review
 37. Galli C, Marangoni F. N-3 fatty acids in the Mediterranean diet. . *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006 Sep;75(3):129-33. Epub 2006 Jul 11.
 38. Kafatos A, Verhagen H, et al. Mediterranean diet of Crete: foods and nutrient content. *J Am Diet Assoc.* 2000 Dec;100(12):1487-93
 39. Manios Y, Detopoulou V, Visioli F, Galli C. Mediterranean diet as a nutrition education and dietary guide: misconceptions and the neglected role of locally consumed foods and wild green plants. *Forum Nutr.* 2006;59:154-70.
 40. Klimczak A, Malinowska K, Kubiak K. Tumour illnesses and nutrition. *Pol Merkur Lekarski.* 2009 Sep;27(159):242-4.
 41. Castronovo V. Nutrition and cancer. *Rev Med Liege.* 2003 Apr;58(4):231-9.

42. Kuller LH. Dietary fat and chronic diseases: epidemiologic overview J Am Diet Assoc. 1997 Jul;97(7 Suppl):S9-15. Review.
43. Nielsen, N. H. & Hansen, J.P.H. (1980) Breast cancer in Greenland—selected epidemiological, clinical and histological features. J. Cancer Res. Clin.Oncol. 98: 287–299.
44. Klein, V., Chajes, V. et al (2000). Low alpha-linolenic acid content of adipose breast tissue is associated with an increased risk of breast cancer. Eur. J. Cancer 36: 335–340.
45. Bantle JP. The dietary treatment of diabetes mellitus. . Med Clin North Am. 1988 Nov;72(6):1285-99
46. Steyn NP, Mann J, Bennett PH et al, Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes. Public Health Nutr. 2004 Feb;7(1A):147-65.
47. Sheiham A. Dietary effects on dental diseases. Public Health Nutr. 2001 Apr;4(2B):569-91.
48. Joseph J, Cole G, Head E, Ingram D. Nutrition, brain aging, and neurodegeneration. J Neurosci. 2009 Oct 14;29(41):12795-801.
49. van Vliet T, Katan MB. Lower ratio of n-3 to n-6 fatty acids in cultured than in wild fish. Am J Clin Nutr. 1990 Jan;51(1):1-2.
50. Simopoulos AP. Aug 28. Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases. Biomed Pharmacother. 2006 Nov;60(9):502-7. Epub 2006
51. Galli, C., Simopoulos A et al (1994) Effects of fatty acids and lipids in health and disease. World Rev. Nutr. Diet. 76: 1–152.
52. Simopoulos AP The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. Exp Biol Med (Maywood). 2008 Jun;233(6):674-88. Epub 2008 Apr 11
53. Elmadfa M. Kornsteiner Fats and Fatty Acid Requirements for Adults I. Institute of Nutritional Sciences, University of Vienna, Vienna , Austria September 15, 2009
54. Βασική βιοχημεία., Δημόπουλος Κωνσταντίνος ,Αντωνοπούλου Σμαραγδή, Αθήνα 2000.
55. W.M. Nimal Ratnayake a Claudio Galli b Fat and Fatty Acid Terminology, Methods of Analysis and Fat Digestion and Metabolism: A Background Review Paper Ann Nutr Metab 2009;55:8–43
56. <http://themedicalbiochemistrypage.org/images/paf.jpg>
57. Αρχές και εφαρμογές της Ανοργάνου, Οργανικής και Βιολογικής Χημείας II, Καλοφούτης Α.,Σέκερης Κ., Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη 2000
58. Calder PC n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored.. Clin Sci (Lond). 2004 Jul;107(1):1-11
59. Alejandro Ruiz-Rodrigueza et al, Review Recent trends in the advanced analysis of bioactive fatty acids, may 2009
60. Nomenclature of organic chemistry IUPAC, Name interpretation, Pergamon Press, Oxford 1979
61. C. Galli, F. Marangoni N-3 fatty acids in the Mediterranean diet, Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids 75 (2006) 129–133
62. Gunstone FD: Fatty acid structure; in Gunstone FD, Harwood JL, Padley FB (eds): The Lipid Handbook, ed 2. London, Chapman and Hall, 1999, pp 1–19.
63. Engler MM, Engler MB Omega-3 fatty acids: role in cardiovascular health and disease J Cardiovasc Nurs. 2006 Jan-Feb;21(1):17-24, quiz 25-6.
64. Artemis P Simopoulos Essential fatty acids in health and chronic disease Am J Clin Nutr 1999;70(suppl):560S–9S.
65. Holub DJ, Holub BJ Omega-3 fatty acids from fish oils and cardiovascular disease.. Mol Cell Biochem. 2004 Aug;263(1-2):217-25.
66. Russo GL Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. Nutrition Biochem Pharmacol. 2009 Mar 15;77(6):937-46
67. Dougherty RM, Gali C et al, Lipid and phospholipids fatty acids composition of plasma, red blood cells and platelets and how they are affected by dietary lipids: a study of normal subjects from Italy, Finland and the USA. Am J Clin Nutr 1987; 45: 443–455.

68. Ackman RG, Hooper SN, Hooper DL: Linoleic acid artifacts from the deodorization of oils. *J Am Oil Chem Soc* 1974; 51: 42–49.
69. Zhou L, Nilsson A., Sources of eicosanoid precursor fatty acid pools in tissues. *J Lipid Res.* 2001 Oct; 42(10):1521-42.
70. Engler MM, Engler MB, Omega-3 fatty acids: role in cardiovascular health and disease.. *J Cardiovasc Nurs.* 2006 Jan-Feb;21(1):17-24, quiz 25-6.
71. Docosahexaenoic acid (DHA). Monograph *Altern Med Rev.* 2009 Dec;14(4):391-9
72. Cunanne SC. Alpha-linolate acid in human nutrition. IN: *Flaxseed in human nutrition*, Press 1995
73. Spector AA. Essentiality of fatty acids. *Lipids* 1999;34:S1-S3
74. Holub BJ Clinical nutrition: 4. Omega-3 fatty acids in cardiovascular care. *CMAJ.* 2002 Mar 5;166(5):608-15.
75. Grandgirard A, Stibidio JL, Fleury J: Geometrical isomerization of linoleic acid during heat treatment of vegetable oils. *J Am Oil Chem Soc* 1984; 61: 1563–1568.
76. Bisagaier C, Glickman RM: Intestinal synthesis, secretion and transport of lipoproteins. *Ann Rev Biochem* 1983; 45: 625–636.
77. Gurr ML: *Lipids in Nutrition and Health: a Reappraisal.* Bridgwater, The Oily Press, England, 1999.
78. Mu H, Porsgaard T: The metabolism of structured triacylglycerols. *Prog Lipid Res* 2005;44: 430–448.
79. Tidwell HC, Pope JL, Askins RE, MacPherson JC: Specificity of a lipase of the intestinal mucosa. *Biochem Probl Lipids* 1963; 1: 219–223.
80. Nilsson A: Metabolism of cerebroside in the intestinal tract of the rat. *Biochim Biophys Acta* 1969; 187: 113–121.
81. Johnston JM: Intestinal absorption of fats; in Florkin M, Stotz EH (eds): *Comprehensive Biochemistry.* Amsterdam, Elsevier, 1970, vol 18, p 1.
82. Gurr ML, Harwood JL: *Lipid Biochemistry: an Introduction*, ed 4. London, Chapman and Hall, 1991.
83. Tall AR., Plasma cholesteryl ester transfer protein. *J Lipid Res.* 1993 Aug;34(8):1255-74
84. Fatty acid and lipid chemistry FD Gunstone – 1996, BOOK
85. Gurr ML, James AT: *Lipid Biochem*, ed 3. London, Chapman & Hall, 1980, pp 96–104.
86. Cinti DL, Cook L, Nagi MN, Suneja SK. The fatty acid chain elongation system of mammalian endoplasmic reticulum. *Prog Lipid Res.* 1992; 31(1):1-51
87. http://library.med.utah.edu/NetBiochem/mml/fa_erelong.gif
88. Lands WE. Biochemistry and physiology of n-3 fatty acids. *FASEB J.* 1992 May;6(8):2530-6.
89. Leyton J, Drury PJ, Crawford MA. Differential oxidation of saturated and unsaturated fatty acids in vivo in the rat. *Br J Nutr.* 1987 May;57(3):383-93.
90. Arab L Biomarkers of fat and fatty acid intake. *J Nutr.* 2003 Mar; 133 Suppl 3:925S-932S.
91. Hodson L, Skeaff CM, Fielding BA (2008) Fatty acid composition of adipose tissue and blood in human and its use as a biomarker of dietary intake. *Prog Lipid Res* 47:348–380
92. A.A. Cader, D.A. Butterfield, B.A. Watkins, B.H. Chung, B. Hennig, Electron spin resonance studies of fatty acid-induced alterations in membrane fluidity in cultured endothelial cells, *Int.* (1995) 665–673.
93. Burdge GC, Calder PC: Conversion of α -linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev* 2005; 45: 581–597.
94. Li D, Sinclair A, Wilson A, Nakkote S, Kelly F, Abedin L, Watson A: Effect of dietary alpha linolenic acid on thrombotic risk factors in vegetarian men. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 872–882.
95. Nettleton JA: Omega-3 fatty acids: comparison of plant and seafood sources in human nutrition. *J Am Diet Assoc* 1991; 91: 331–337.
96. Voshol PJ, Rensen PC, van Dijk KW et al, Effect of plasma triglyceride metabolism on lipid storage in adipose tissue: studies using genetically engineered mouse models. *Biochim Biophys Acta.* 2009 Jun;1791(6):479-85. Epub 2009 Jan 8.

97. van der Vusse GJ., Albumin as fatty acid transporter. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2009;24(4):300-7.
98. Risi P, Eligini S et al, Fatty acid composition of plasma, blood cells and whole blood: relevance for the assessment of the fatty acid status in humans. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* 2007; 76: 363–369.
99. Mohandas N, Gallagher PG Red cell membrane: past, present, and future.. *Blood.* 2008 Nov 15;112(10):3939-48
100. Gary J. Nelson, Composition of neutral lipids from erythrocytes of common mammals Bio-Medical Division, Lawrence Radiation Laboratory, University of California
101. Farquar JW, Ahrens EH Effects of dietary fats on human erythrocyte fatty acid patterns. *Jr J Clin Invest.* 1963 May; 42:675-85
102. http://en.wikipedia.org/wiki/File:Erythrocyte_Membrane_lipids.jpg
103. *Molecular Cell Biology*, 5th New York: WH, Freeman, Lodish, H, Berk A, 2004
104. Palis J, Segel GB, Developmental biology of erythropoiesis.. *Blood Rev.* 1998 Jun;12(2):106-14.
105. Park Y, Best CA, Auth T, Gov NS, et al, Metabolic remodeling of the human red blood cell membrane. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Jan 26;107(4):1289-94. Epub 2010 Jan 6.
106. Marks PA, et al., Lipid synthesis in human leukocytes, platelets, and erythrocytes *J Biol Chem.* 1960 Sep;235:2579-83.
107. Pranker TA. The ageing of red cells. *J Physiol.* 1958 Sep 23;143(2):325-31
108. Katan MB et al, Biological markers of dietary intake, with emphasis on fatty acids. *Ann Nutr Metab.* 1991;35(5):249-52
109. Bethany L. Sullivan, Peter G et al Biomarker Validation of a Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Food Frequency Questionnaire School of Health Sciences and Smart Foods Centre, University of Wollongong, Wollongong NSW 2522
110. McNaughton et al, Validation of a FFQ to estimate the intake of PUFA using plasma phospholipid fatty acids and weighed foods records *British Journal of Nutrition* (2007), 97, 561–568
111. Marie M. Cantwell, Assessment of individual fatty acid intake, *Proceedings of the Nutrition Society* (2000), 59, 187–191
112. Malcom, G.T. et al, 1989, Fatty acid composition of adipose a tissue in humans: differences between subcutaneous sites. *Am. J. Clin. Nutr.* 50:288-291
113. Baylin A, Campos H The use of fatty acid biomarkers to reflect dietary intake *Curr Opin Lipidol.* 2006 Feb;17(1):22-7.
114. <http://riskfactor.cancer.gov/areas/biomarkers/>
115. Kuratko CN, Salem N Jr Biomarkers of DHA status. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2009 Aug-Sep;81(2-3):111-8. Epub 2009 Jul 3
116. Arab L, Akbar J .Biomarkers and the measurement of fatty acids. *Public Health Nutr.* 2002 Dec;5(6A):865-71
117. Nightingale S, Woo E, Smith AD, French JM, Gale MM, et al, .Red blood cell and adipose tissue fatty acids in mild inactive multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1990 Jul;82(1):43-50.
118. Kohlmeier L. Future of dietary exposure assessment. *Am J Clin Nutr.* 1995 Mar; 61(3 Suppl):702S-709S.
119. Frayn KN, Shadid S, Hamrani R, Humphreys SM, Clark ML, Fielding BA, Boland O, Coppack SW Regulation of fatty acid movement in human adipose tissue in the postabsorptive-to-postprandial transition. *Am J Physiol.* 1994 Mar;266(3 Pt 1):E308-17.
120. van Staveren WA, Deurenberg P et al, Validity of the fatty acid composition of subcutaneous fat tissue microbiopsies as an estimate of the long-term average fatty acid composition of the diet of separate individuals. *Am J Epidemiol* 1986;123:455–63.
121. Marie M. Cantwell, Assessment of individual fatty acid intake, *Proceedings of the Nutrition Society* (2000), 59, 187–191
122. Beynen AC, Hermus RJ, et al, A mathematical relationship between the fatty acid composition of the diet and that of the adipose tissue in man. *Am J Clin Nutr.* 1980 Jan;33(1):81-5.

123. Folch J, Lees M, Sloane-Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem.* 1957;226(1):497–509.
124. Prisco D, Filippini M, Francalanci I, Paniccia R, Gensini GF, Abbate K, Neri Serneri GG. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid intake on phospholipid fatty acid composition in plasma and erythrocytes. *Am J Clin Nutr.* 1996 Jun;63(6):925-32.
125. Boberg M, Vessby B, Croon LB. Fatty acid composition of platelets and of plasma lipid esters in relation to platelet function in patients with ischaemic heart disease. *Atherosclerosis.* 1985 Dec;58(1-3):49-63.
126. Harris WS, Sands SA, Windsor SL, Ali HA, Stevens TL, Magalski A, et al. Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: correlation with erythrocytes and response to supplementation. *Circulation* 2004;110 : 1645–9.
127. Tokuhiko Ogura Hideho Takada et al, Fatty Acid Composition of Plasma, Erythrocytes and Adipose: Their Correlations and Effects of Age and Sex *Lipids* (2010) 45:137–144
128. Baylin A, Kabagambe EK, Siles X, Campos H. Adipose tissue biomarkers of fatty acid intake. *Am J Clin Nutr* 2002;76:750–7.
129. Jiang J, Wolk A, Vessby B. Relation between the intake of milk fat and the occurrence of conjugated linoleic acid in
130. London SJ, Sacks FM, Caesar J et al, Fatty acid composition of subcutaneous adipose tissue and diet in postmenopausal US women. *Am J Clin Nutr.* 1991 Aug;54(2):340-5.
131. Marckmann P, Lassen A, Haraldsdóttir J, Sandström B *Am J Clin Nutr.* Biomarkers of habitual fish intake in adipose tissue 1995 Nov;62(5):956-9
132. Dayton S, Hashimoto S, Dixon W, et al. Composition of lipids in human serum and adipose tissue during prolonged feeding of a diet high in unsaturated fat. *J Lipid Res* 1966; 7:103–111.
133. Potischman N. Biologic and methodologic issues for nutritional biomarkers. *J Nutr.* 2003 Mar;133 Suppl 3:875S-880S
134. Sun Q, Ma J, Campos H, Hankinson SE, Hu FB. Comparison between plasma and erythrocyte fatty acid content as biomarkers of fatty acid intake in US women. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jul;86(1):74-81.
135. Andersen LF, Solvoll K, Johansson LR, Salminen I, Aro A, Drevon CA. Evaluation of a food frequency questionnaire with weighed records, fatty acids, and alpha-tocopherol in adipose tissue and serum. *Am J Epidemiol* 1999;150:75–87.
136. Godley PA, Campbell MK, et al, .Correlation between biomarkers of omega-3 fatty acid consumption and questionnaire data in African American and Caucasian United States males with and without prostatic carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996 Feb;5(2):115-9.
137. Dougherty RM, Gali C, Ferro-Luzzi A, Iacono JM: Lipid and phospholipids fatty acids composition of plasma, red blood cells and platelets and how they are affected by dietary lipids: a study of normal subjects
138. Christakis GJ, Rinzler SH et al, Effect of a serum cholesterol-lowering diet on composition of depot fat in man. *Am J Clin Nutr* 1965;16:243–51.
139. Shepherd J, Stewart JM, Clark JG, Carr K. Sequential changes in plasma lipoproteins and body fat composition during polyunsaturated fat feeding in man. *Brit J Nutr* 1980;44:265–71.
140. Jacobsen BK, Trygg K, Hjermann I, Thomassen MS, Real C, Norum KR. Acyl pattern of adipose tissue triglycerides, plasma free fatty acids, and diet of a group of men participating in a primary coronary prevention program (the Oslo Study). *Am J Clin Nutr* 1983;38:906–13.
141. Skeaff CM, Hodson L, McKenzie JE. Dietary-induced changes in fatty acid composition of human plasma, platelet, and erythrocyte lipids follow a similar time course. *J Nutr.* 2006 Mar;136 (3):565-9
142. Cox C, Mann J et al, Effects of coconut oil, butter, and safflower oil on lipids and lipoproteins in persons with moderately elevated cholesterol levels. *J Lipid Res.* 1995 Aug;36(8):1787-95
143. Katan MB, Deslypere JP, van Birgelen AP, Penders M, Zegwaard M. Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesteryl esters, erythrocyte membranes, and adipose tissue: an 18-month controlled study. *J Lipid Res.* 1997 Oct;38(10):2012-22.

144. Zock PL, de Vries JH, Katan MB. Impact of myristic acid versus palmitic acid on serum lipid and lipoprotein levels in healthy women and men. *Arterioscler Tromb* 1994;14:567–75.
145. Montoya MT, Porres A, Serrano S, Fruchart JC, Mata P, Gerique JA, et al. Fatty acid saturation of the diet and plasma lipid concentrations, lipoprotein particle concentrations, and cholesterol efflux capacity. *Am J Clin Nutr* 2002;75:484–91.
146. Poppitt SD, Kilmartin P, Butler P, Keogh GF. Assessment of erythrocyte phospholipid fatty acid composition as a biomarker for dietary MUFA, PUFA or saturated fatty acid intake in a controlled cross-over intervention trial. *Lipids Health Dis* 2005;4:30.
147. Mensink RP, Hornstra G. The proportion of trans monounsaturated fatty acids in serum triacylglycerols or platelet phospholipids as an objective indicator of their short-term intake in healthy men. *Brit J Nutr* 1995;73:605–12.
148. Leaf DA, Connor WE, Barstad L, Sexton G. Incorporation of dietary n₃ fatty acids into the fatty acids of human adipose tissue and plasma lipid classes. *Am J Clin Nutr* 1995;62:68–73.
149. Mostad IL, Bjerve KS, Bjorgaas MR, Lydersen S, Grill V. Effects of n₃ fatty acids in subjects with type 2 diabetes: reduction of insulin sensitivity and time-dependent alteration from carbohydrate to fat oxidation. *Am J Clin Nutr* 2006;84:540–50.
150. Vicario IM, Malkova D et al, Olive oil supplementation in healthy adults: effects in cell membrane fatty acid composition and platelet function. *Ann Nutr Metab* 1998;42:160–9.
151. Kew S, Mesa MD, Tricon S, Buckley R, Minihaane AM, Yaqoob P. Effects of oils rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on immune cell composition and function in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2004;79:674–81.
152. Allman MA, Pena MM, Pang D. Supplementation with flaxseed oil versus v sunflower seed oil in healthy young men consuming a low fat diet: effects on platelet composition and function. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:169–78.
153. Brox JH, Killie JE, Gunnes S, Nordoy A. The effect of cod liver oil and corn oil on platelets and vessel wall in man. *Thromb Haemost* 1981;46:604–11.
154. Sanders TA, Vickers M, Haines AP. Effect on blood lipids and haemostasis of a supplement of cod-liver oil, rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, in healthy young men. *Clin Sci (Lond)* 1981;61:317–24.]
155. Harris WS, Pottala JV, Sands SA, Jones PG (2007) Comparison of the effects of fish and fish-oil capsules on the n-3 fatty acid content of blood cells and plasma phospholipids. *Am J Clin Nutr* 86:1621–1625
156. Sellmayer A, Witzgall H, Lorenz RL, Weber PC. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am J Cardiology* 1995;76: 974–7.
157. Indu M, Ghafoorunissa. N-3 Fatty acids in Indian diets—comparison of the effects of precursor (alpha-linolenic acid) vs product (long chain n₃ polyunsaturated fatty acids). *Nutr Res* 1992;12:569–82.
158. Mantzioris E, James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary substitution with an a-linolenic acid-rich vegetable oil increases eicosapentaenoic acid concentrations in tissues. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1304–9.
159. Jing Cao,1 Kerry A. Schwichtenberg,1 Naomi Incorporation and Clearance of Omega-3 Fatty Acids in Erythrocyte Membranes and Plasma Phospholipids *Clinical Chemistry* 52:12 2265–2272 (2006)160.John Danesh, MBChB, MSc et al, Association of Fibrinogen, C-reactive Protein, Albumin, or Leukocyte Count With Coronary Heart Disease Meta-analyses of Prospective Studies *JAMA*, 13, 1998—Vol 279, No. 18
161. Peter W.F. Wilson CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: Ability of Inflammatory Markers to Predict Disease in Asymptomatic Patients: A Background Paper *Circulation* 2004;110:e568-e571
162. Wolfram G., Dietary fatty acids and coronary heart disease 2003 Aug 20;8(8):321-4
163. Mozaffarian D. Trans fatty acids - effects on systemic inflammation and endothelial function . *Atheroscler Suppl.* 2006 May;7(2):29-32. Epub 2006 May 18.

164. Claudio Galli a Philip C. Calder Effects of Fat and Fatty Acid Intake on Inflammatory and Immune Responses :A Critical Review Department of Pharmacological Sciences, Laboratory of Lipid Pharmacology and Nutrition, University of Milan,2009
165. R. Ross: Atherosclerosis-an inflammatory disease. N. Engl. J. Med. 340 (1999) 115-126.
166. Demopoulos, Antonopoulou Platelet activating factor - a molecular link between atherosclerosis theories, , Eur. J. Lipid Sci. Technol. 105 (2003) 705–716
167. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. Am J Pathol. 1999 Jul;155(1):1-5.
168. Libby P, Sukhova G, Lee RT, Galis Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerotic plaque. ZS1995;25 Suppl 2:S9-12.
169. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al, The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. Therapeutic potensial of n-3 polyunsaturated fatty acids in disease. Curr Opin Cardiol. 2001 Sep;16(5):285-92.
170. Tzortzis Nomikos, Elizabeth Fragopoulou, and Smaragdi Antonopoulou Food Ingredients and Lipid Mediators Current Nutrition & Food Science, 2007, 3, 255-276
171. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. 2002 Dec 420(6917):868-74
172. Corson MA. Emerging inflammatory markers for assessing coronary heart disease risk. Curr Cardiol Rep. 2009 Nov;11(6):452-9.
173. Sarwar N, Thompson AJ, Di Angelantonio E. Markers of inflammation and risk of coronary heart disease. Dis Markers. 2009;26(5-6):217-25.
174. Van Lente F. Markers of inflammation as predictors in cardiovascular disease. Clin Chim Acta. 2000 Mar;293(1-2):31-52.
175. Blake GJ, Ridker PM.C-reactive protein, subclinical atherosclerosis, and risk of cardiovascular events. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002 Oct 1;22(10):1512-3.
176. http://www.nist.gov/cstl/analytical/images/09CSTL020_c-reactive_protein_LR.jpg
177. Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, et al. C-reactiveprotein in offspring is associated with the occurrence ofmyocardial infarction in first-degree relatives. ArteriosclerThromb Vasc Biol 2000;20:198_/203.
178. Pearson TA, Bazzarre TL, et al, American Heart Association guide for improving cardiovascular health at the community level: a statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science. Circulation. 2003 Feb 4;107(4):645-51
179. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. JAMA..Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. 1998 May 13;279(18):1477-82
180. <http://t3.gstatic.com/images?q=tbn:xbwHF-7uDCzj0M>
181. Lars Lind, Circulating markers of inflammation and atherosclerosis, Department of Medical Sciences, University Hospital, S-751 85 Uppsala, Swedenb Experimental, 2003
182. <http://www.cernav.cnrs.fr/lectines/images/pdb2jhi.gif> PROTEIN DATA BANK
183. Protein data bank <http://www.ionchannels.org/pdb-image/2AZ5.jpg>
184. Van Snick J. Interleukin-6: an overview. Annu Rev Immunol1990;8:253_/78.
185. <http://www.ionchannels.org/pdb-image/8I1B.jpg>
186. http://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/7/73/IL6_Crystal_Structure.png (Protein data bank)
187. Albelda SM, Smith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. FASEB J 1994;8:504_/12.
188. <http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/pdbsum/1vsc/traces.jpg>
189. Ishii S, Nagase T, Shimizu T Platelet-activating factor receptor Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2002 Aug;68-69:599-609.
190. <http://www.ionchannels.org/pdb-image/1VYH.jpg>
191. Snyder F. Platelet-activating factor: the biosynthetic and catabolic enzymes. Biochem J. 1995 ;305:689-705.

192. Yamashita A, Sugiura T, Waku K. Acyltransferases and transacylases involved in fatty acid remodeling of phospholipids and metabolism of bioactive lipids in mammalian cells. *J Biochem.* 1997 Jul;122(1):1-16.
193. Tjoelker LW, Stafforini DM. Platelet-activating factor acetylhydrolases in health and disease. *Biochim Biophys Acta.* 2000 Oct 31;1488(1-2):102-23.
194. DeNichilo MO, Stewart AG, et al, Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is a stimulant of platelet-activating factor and superoxide anion generation by human neutrophils. *J Biol Chem.* 1991 Mar 15;266(8):4896-902.
195. McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Leukotrienes C4 and D4 stimulate human endothelial cells to synthesize platelet-activating factor and bind neutrophils. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986 Apr;83(7):2204-8.
196. Zimmerman GA, McIntyre TM, Mehra M, Prescott SM. Endothelial cell-associated platelet-activating factor: a novel mechanism for signaling intercellular adhesion. *J Cell Biol.* 1990 Feb;110(2):529-40.
197. Chao W, Olson MS. Platelet-activating factor: receptors and signal transduction. *Biochem J.* 1993 Jun 15;292 (Pt 3):617-29.
198. Camussi G, Tetta C, Baglioni C. The role of platelet-activating factor in inflammation. *Clin Immunol Immunopathol.* 1990 Dec;57(3):331-8.
199. Labrakis-Lazanas K, Lazanas M, Koussissis S, Tournis S, Demopoulos CA. PAF of biological fluids in disease: blood levels in allergic rhinitis. *Haematologica.* 1988 Sep-Oct;73(5):379-82.
200. Beer JH, Wüthrich B, von Felten A. Allergen exposure in acute asthma causes the release of platelet-activating factor (PAF) as demonstrated by the desensitization of platelets to PAF. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995 Mar;106(3):291-6.
201. Johnson CD. Platelet-activating factor and platelet-activating factor antagonists in acute pancreatitis. *Dig Surg.* 1999;16(2):93-101.
202. Martín T, Losa JE, García-Salgado MJ, Pérez-Arellano JL. The role of platelet-activating factor (PAF) in interstitial pulmonary disease. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1994 May-Jun;4(3):149-57.
203. Cavallo-Perin P, Lupia E, Gruden G, et al, Increased blood levels of platelet-activating factor in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant.* 2000 Jul;15(7):994-9.
204. Ascherio A. Trans fatty acids and blood lipids. *Atheroscler Suppl.* 2006 May;7(2):25-7. Epub 2006 May 19.
205. Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr.* 1975 Sep;28(9):958-66.
206. Sinclair HM. Deficiency of essential fatty acids and atherosclerosis, etc etera. *Lancet.* 1956;1:381-383.
207. He K, Song Y, Daviglus ML, Liu K, Van Horn L. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation.* 2004 Jun 8;109(22):2705-11.
208. Hu FB, Cho E, Rexrode KM, et al, Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women.. 2003 Apr 15;107(14):1852
209. Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, Hunter D, Manson JE. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA.* 2002 Apr 10;287(14):1815-21.
210. Mizushima S, Moriguchi EH, Ishikawa P et al, Fish intake and cardiovascular risk among middle-aged Japanese in Japan and Brazil. *J Cardiovasc Risk.* 1997 Jun;4(3):191-9.
211. Gillum RF, The relation between fish consumption, death from all cause mortality... 2000
212. Daviglus ml Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction, , 1997
213. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet.* 1989 Sep 30;2(8666):757-61

214. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*. 1999 Aug 7;354(9177):447-55
215. Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian experiment of infarct survival--4. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1997 Jul;11(3):485-91.
216. de Lorgeril M, Renaud S et al, Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*. 1994 Jun 11;343(8911):1454-9.
217. TPhilip C. CALDER ,2004 n-3 Fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored
218. Ascherio A, Epidemiologic studies on dietary fats and coronary heart disease. 2002 Dec 30;113 Suppl 9B:9S-12S
219. Kromhout D, Menotti A. Dietary saturated and trans fatty acids and cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease: the Seven Countries Study , Buzina *Prev Med*. 1995 May;24(3):308-15
220. Colandré ME, Diez RS, Bernal CA Metabolic effects of trans fatty acids on an experimental dietary model. *Br J Nutr*. 2003 May;89(5):631-9.
221. D Mozaffarian A Aro and W C Willett , Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence *European Journal of Clinical Nutrition* (2009)
222. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE. Dietary n-3 fatty acids in the prevention of cardiac arrhythmias. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1998 Mar;1(2):225-8.
- 223.. Christensen JH, Skou HA, Madsen T, Tørring I, Schmidt EB Heart rate variability and n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with diabetes mellitus.. *J Intern Med*. 2001 Jun;249(6):545-52
224. McLennan PL. Relative effects of dietary saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids on
225. Charnock JS. Antiarrhythmic effects of fish oils. *World Rev Nutr Diet*. 1991;66:278-91.
226. Voskuyl RA, Vreugdenhil M, Kang JX, Leaf A. Anticonvulsant effect of polyunsaturated fatty acids in rats, using the cortical stimulation model. *Eur J Pharmacol*. 1998 Jan 12;341(2-3):145-52.
227. von Schacky C, Fischer S, Weber PC. Long-term effects of dietary marine omega-3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function, and eicosanoid formation in humans. *J Clin Invest*. 1985 Oct;76(4):1626-31.
228. Pérez-Jiménez F, López-Miranda J, Mata P. Protective effect of dietary monounsaturated fat on atherosclerosis: beyond cholesterol. *Atherosclerosis*. 2002 Aug;163(2):385-98.
229. Kris-Etherton PM, Pearson TA, et al, High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations. *Am J Clin Nutr*. 1999 Dec;70(6):1009-15.
230. Fanaian M, Szilasi J, Storlien L, Calvert GD. The effect of modified fat diet on insulin resistance and metabolic parameters in type II diabetes. *Diabetologia* 1996;39(suppl):A7 (abstr).
231. Harris WS. n-3 fatty acids and lipoproteins: comparison of results from human and animal studies. *Lipids*. 1996 Mar;31(3):243-52.
- 232.. Nestel PJ, Effects of N-3 fatty acids on lipid metabolism. *Annu Rev Nutr*. 1990;10:149-67
233. Harris WS. 1996. Do v3 fatty acids worsen glycemic control in NIDDM? *ISSFAL Newsletter* 1996;3:6-9.
234. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens*. 2002 Aug;20(8):1493-9
235. Marika Massaro Egeria Scoditti , Maria Annunziata Carluccio , Raffaele DeCaterina Basic mechanisms behind the effects of n-3 fatty acids on cardiovascular disease
236. Fanaian M, Szilasi J, Storlien L, Calvert GD. The effect of modified fat diet on insulin resistance and metabolic parameters in type II diabetes. *Diabetologia* 1996;39(suppl):A7

237. Tobias Pischon, MD, MPH; Susan E. Hankinson, ScD; Gökhan S. Hotamisligi Habitual Dietary Intake of n-3 and n-6 Fatty Acids in Relation to Inflammatory Markers Among US Men and Women I, MD, PhD; 2007
238. Lopez-Garcia E, Schulze MB et al, Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. *J Nutr.* 2004 Jul;134(7):1806-11.
239. Plutzky Atherosclerotic plaque rupture: emerging insights and opportunities. *Am J Cardiol.* 1999 Jul 8;84(1A):15J-20J.
240. Collie-Duguid ES, Wahle KW. Inhibitory effect of fish oil N-3 polyunsaturated fatty acids on the expression of endothelial cell adhesion molecules. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996 Mar 27;220(3):969-74.
241. Thies F, Garry JM, Yaqoob P, Rerkasem K, Williams J, Shearman Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003 Feb 8;361(9356):477-85.
242. Das UN. Free radicals, cytokines and nitric oxide in cardiac failure and myocardial infarction. *Mol Cell Biochem.* 2000 Dec;215(1-2):145-52
243. Das UN. Beneficial effect(s) of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but, why and how? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2000 Dec;63(6):351-62.
244. the Role of Long-chain Polyunsaturated Fatty Acids, Kluwer Academic Press, Boston, MA, 2002.
245. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. *Biochimie.* 2009 Jun;91(6):791-5.
246. Michael J James et al, Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production 1,2 *Am J Clin Nutr* 2000;71(suppl):343S–8S. Printed in USA
247. Calder PC, Yaqoob P. Omega-3 (n-3) fatty acids, cardiovascular disease and stability of atherosclerotic plaques. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2010 Feb 25;56(1):28-37.
248. Nunez D, Randon J. The inhibition of platelet-activating factor-induced platelet activation by oleic acid is associated with a decrease in polyphosphoinositide metabolism. *J Biol Chem.* 1990 ;265(30):18330-8.
249. Sperling RI, Robin JL, Kylander KA, Lee TH. The effects of N-3 polyunsaturated fatty acids on the generation of platelet-activating factor-acether by human monocytes. *J Immunol.* 1987 Dec 15;139(12):4186-91.
250. Mayer K, Merfelds M, Muhly-Reinholz M, et al, Omega-3 fatty acids suppress monocyte adhesion to human endothelial cells: role of endothelial PAF generation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002 Aug;283(2):H811-8.
251. Chilton FH, Patel M, Fonteh AN Dietary n-3 fatty acid effects on neutrophil lipid composition and mediator production. Influence of duration and dosage. *J Clin Invest.* 1993 Jan;91(1):115-22.
252. Triggiani M, Connell TR, Chilton FH. Evidence that increasing the cellular content of eicosapentaenoic acid does not reduce the biosynthesis of platelet-activating factor. *J Immunol.* 1990 Oct 1;145(7):2241-8.
253. Hanel AM, Schüttel S, Gelb MH. Processive interfacial catalysis by mammalian 85-kilodalton phospholipase A2 enzymes on product-containing vesicles: application to the determination of substrate preferences. *Biochemistry.* 1993 Jun 15;32(23):5949-58.
254. Yeo YK, Philbrick DJ, Holub BJ. The effect of long-term consumption of fish oil on platelet-activating factor synthesis in rat renal microsomes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989 May 15;160(3):1238-42.
255. Oh-hashii K, Takahashi T, Watanabe S et al. H Possible mechanisms for the differential effects of high linoleate safflower oil and high alpha-linolenate perilla oil diets on platelet-activating factor production by rat polymorphonuclear leukocytes. *J Lipid Mediat Cell Signal.* 1997 Dec;17(3):207-20.
256. Karantonis HC, Antonopoulou S, Perrea DN, et al. In vivo antiatherogenic properties of olive oil and its constituent lipid classes in hyperlipidemic rabbits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16(3): 174-185.

257. Karantonis HC, Antonopoulou S, Perrea DN, et al. Biological effects of lipids from olive oil and olive pomace, in early atherosclerosis development. Implication of Platelet Activating Factor (PAF). 2nd International conference, Traditional Mediterranean Diet: Past Present and Future 2005.
258. Sperling RI. Dietary omega-3 fatty acids: effects on lipid mediators of inflammation and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1991 May;17(2):373-89.
259. Arm JP, Lee TH. The use of fish oil in bronchial asthma. *Allergy Proc*. 1989 May-Jun;10(3):185-7.
260. Mori TA, Vandongen R, Mahanian F, Douglas A. Plasma lipid levels and platelet and neutrophil function in patients with vascular disease following fish oil and olive oil supplementation. *Metabolism*. 1992 Oct;41(10):1059-67.
261. Riccardi G, Giacco R, Rivellese AA. Dietary fat, insulin sensitivity and the metabolic syndrome. *Clin Nutr*. 2004 Aug;23(4):447-56.
262. Vessby B, Uusitupa M, et al, Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU Study. *Diabetologia*. 2001 Mar;44(3):312-9.
263. Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV. The relation between insulin sensitivity and the fattyacid composition of skeletal-muscle phospholipids. *N Engl J Med* 1993;328:238-44.
264. Salmerón J, Hu FB, Manson JE Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr*. 2001 Jun;73(6):1019-26.
265. Isharwal S, Misra A, Wasir JS, Nigam P. Diet & insulin resistance: a review & Asian Indian perspective. *Indian J Med Res*. 2009 May;129(5):485-99.
266. U.N. Das, Is insulin an anti-inflammatory molecule? *Nutrition* 17(2001) 409-413.
267. Das UN. Long-chain polyunsaturated fatty acids in the growth and development of the brain and memory. *Nutrition* 2003; 19:62-65.
268. Hughes DA, Pinder AC, Piper Z et al, Fish oil supplementation inhibits the expression of major histocompatibility complex class II molecules and adhesion molecules on human monocytes. *Am J Clin Nutr*. 1996 Feb;63(2):267-72.
269. Brüning JC, Gautam D, Burks DJ et al, Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science*. 2000 Sep 22;289(5487):2122-5.
270. Owens SP, Innis SM. Docosaheptaenoic and arachidonic acid prevent a decrease in dopaminergic and serotonergic neurotransmitters in frontal cortex caused by a linoleic and [alpha]-linolenic acid deficient diet in formula-fed piglets. *J Nutr* 1999; 129:2088-2093
271. Heude B, Ducimetière P, Berr C; Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes--The EVA Study. *EVA Study Am J Clin Nutr*. 2003 Apr;77(4):803-8
272. Guy Lepage and Claude C. Roy. Direct transesterification of all classes of lipids in a one-step reaction *J Lipid Res*. 1986, 27(1):114-20.
273. Rose HG, Oklander M. Improved procedure for the extraction of lipids from human erythrocytes. *J Lipid Res*. 1965 Jul;6:428-31.
274. Katsouyanni K, Rimm EB, Gnardellis C, Trichopoulos D, Polychronopoulos E, Trichopoulou A. Reproducibility and relative validity of an extensive semi-quantitative food frequency questionnaire using dietary records and biochemical markers among Greek schoolteachers. *Int J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1:S118-27.
275. Demopoulos CA, Andrikopoulos NK, Antonopoulou S. A simple and precise method for the routine determination of platelet-activating factor in blood and urine. *Lipids* 1994;29:305-9.
276. Iatrou C, Moustakas G, Antonopoulou S, Demopoulos CA, Ziroyiannis P. Platelet-activating factor levels and PAF acetylhydrolase activities in patients with primary glomerulonephritis. *Nephron* 1996;72:611-6).
277. Detopoulou, P., Nomikos, T., Fragopoulou, E., Antonopoulou, S., Kotroyiannis, I., Vassiliadou, C., Panagiotakos, D.B., Stefanadis, C Platelet activating factor (PAF) and activity of its

- biosynthetic and catabolic enzymes in blood and leukocytes of male patients with newly diagnosed heart failure *Clinical Biochemistry*, 2009, 42 (1-2), 44-49.
278. Tsoupras AB, Fragopoulou E, Nomikos T, Iatrou C, Antonopoulou S, Demopoulos CA. Characterization of the de novo biosynthetic enzyme of platelet activating factor, DDT-insensitive cholinephosphotransferase, of human mesangial cells. *Mediators Inflamm* 2007;2007:27683
 279. Agren JJ, Tormala ML, Nenonen MT, Hanninen OO. Fatty acid composition of erythrocyte, platelet, and serum lipids in strict vegans. *Lipids* 1995;30:365-9.
 280. Rodriguez Y, Christophe AB. Effect of diabetes mellitus and different treatments on plasma and erythrocyte phospholipid fatty acid composition in type 2 diabetics. *Ann Nutr Metab* 2004;48:335-42.
 281. Brown AJ, Pang E, Roberts DC. Erythrocyte eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid as a marker for fish and fish oil consumption. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1991;44:103-6.
 282. Di Marino L, Maffettone A, Cipriano P, Sacco M, Di Palma R, Amato B, et al. Is the erythrocyte membrane fatty acid composition a valid index of skeletal muscle membrane fatty acid composition? *Metabolism* 2000;49:1164-6.
 283. Rodriguez-Palmero M, Lopez-Sabater MC, Castellote-Bargallo AI, de la Torre- Boronat MC, Rivero-Urgell M. Administration of low doses of fish oil derived N₃ fatty acids to elderly subjects. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:554-60.
 284. Romon M, Nuttens MC, Theret N, Delbart C, Lecerf JM, Fruchart JC, et al. Comparison between fat intake assessed by a 3-day food record and phospholipid fatty acid composition of red blood cells: results from the monitoring of cardiovascular disease-Lille study. *Metabolism* 1995;44:1139-45.
 285. Sanders TA, Vickers M, Haines AP. Effect on blood lipids and haemostasis of a supplement of cod-liver oil, rich in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids, in healthy young men. *Clin Sci (Lond)* 1981;61:317-24.
 286. Tynan MB, Nicholls DP, Maguire SM, Steele IC, McMaster C, Moore R, et al. Erythrocyte membrane fatty acid composition as a marker of dietary compliance in hyperlipidaemic subjects. *Atherosclerosis* 1995;117:245-52.
 287. Vicario IM, Malkova D, Lund EK, Johnson IT. Olive oil supplementation in healthy adults: effects in cell membrane fatty acid composition and platelet function. *Ann Nutr Metab* 1998;42:160-9.
 288. Sarkkinen ES, Agren JJ, Ahola I, Ovaskainen ML, Uusitupa MI. Fatty acid composition of serum cholesterol esters, and erythrocyte and platelet membranes as indicators of long-term adherence to fat-modified diets. *Am J Clin Nutr* 1994;59:364-70.
 289. Dietary Reference Intakes for Japanese (2005) Ministry of health, labour and welfare of Japan. Daiichi Press Japan, Tokyo, Japan (in Japanese)
 290. Zhou YE, Kubow S, Dewailly E, et al, Decreased activity of desaturase 5 in association with obesity and insulin resistance aggravates declining long-chain n-3 fatty acid status in Cree undergoing dietary transition. 2009 Sep;102(6):888-94. Epub 2009 Apr 2.
 291. Farzaneh-Far R, Harris WS, et al, Inverse association of erythrocyte n-3 fatty acid levels with inflammatory biomarkers in patients with stable coronary artery disease: The Heart and Soul Study. 2009 Aug;205(2):538-43. Epub 2008 Dec 14
 292. Murphy KJ, Meyer BJ, Mori TA, Burke V, Mansour J et al, Impact of foods enriched with n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on erythrocyte n-3 levels and cardiovascular risk factors. *Br J Nutr*. 2007 Apr;97(4):749-57
 293. Kelley DS, Siegel D, Fedor DM, Adkins Y, Mackey BE. *J Nutr*. 2009 Mar;139(3):495-501. Epub 2009 Jan 21. DHA supplementation decreases serum C-reactive protein and other markers of inflammation in hypertriglyceridemic men. *J Nutr*. 2009 Mar;139(3):495-501. Epub 2009 Jan 21.

294. Kalogeropoulos N, Panagiotakos DB, Pitsavos C et al, Unsaturated fatty acids are inversely associated and n-6/n-3 ratios are positively related to inflammation and coagulation markers in plasma of apparently healthy adults. Clin Chim Acta. 2010 411:584–591.
295. Weinkouff Pedersen M, Koenig W et al, The effect of marine n-3 fatty acids in different doses on plasma concentrations of Lp-PLA2 in healthy adults Eur J Nutr (2009) 48:1–5 DOI 10.1007/s00394-008-0758-z

