



Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής

Πτυχιακή Μελέτη με θέμα:

«Ο ρόλος της διαιτητικής πρόσληψης ψαριού στην πρωτογενή πρόληψη της αρτηριακής θρόμβωσης»

Μετα-ανάλυση κλινικών μελετών

Αγγελική Τζίκα



Τριμελής επιτροπή:

Σμαραγδή Αντωνοπούλου

Τζώρτζης Νομικός

Ελισάβετ Φραγκοπούλου

ΑΘΗΝΑ, 2014

Ευχαριστίες

Στην αρχή της πτυχιακής μου εργασίας θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην κυρία Σμαραγδή Αντωνοπούλου, επιβλέπουσα της εργασίας, για την άψογη συνεργασία που είχα μαζί της καθώς και για την άμεση ανταπόκρισή της σε οποιοσδήποτε απορίες μου, αλλά και στη διόρθωση της εργασίας.

Πίνακας περιεχομένων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο	6
Καρδιαγγειακά Νοσήματα	6
Επιδημιολογικά στοιχεία	7
Στοιχεία για την Ελλάδα	9
Παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου	10
Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	11
Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	13
Άλλοι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	18
Νεότεροι παράγοντες κινδύνου	19
Θρόμβωση- Αιμόσταση	20
Γενικά	20
Αγγειακό τοίχωμα και αιμοπετάλια	21
Αγγειακό τοίχωμα	21
Αιμοπετάλια	22
Δημιουργία θρόμβου (θρόμβωση)	24
Αιμοπεταλιακή συσσώρευση	24
Πήξη του αίματος	25
Αντιπηκτικά συστήματα	29
Λύση του θρόμβου (ινωδολυτικό σύστημα)	30
Παθολογικές καταστάσεις	31
Παθολογικές καταστάσεις που οδηγούν σε αιμορραγία	31
Παθολογικές καταστάσεις που οδηγούν σε υπέρμετρη θρόμβωση	33
Αντιπηκτικά φάρμακα	38
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο	40
Διατροφή και καρδιαγγειακή νόσος	40
Η αξία του ψαριού στη διατροφή	42
Επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν στην κατανάλωση ψαριού	43
Στοιχεία για την Ελλάδα	44
Διατροφική σύσταση ψαριού	45
Ω-3 λιπαρά οξέα στα ψάρια: Μεταβολισμός	48
Συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων	50
Κατανάλωση ψαριού. Υπάρχουν κίνδυνοι;	52

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο	54
Κατανάλωση ψαριών και καρδιαγγειακά νοσήματα	54
Πιθανοί μηχανισμοί δράσης ω-3 λιπαρών οξέων έναντι της θρόμβωσης	55
Ειδικό μέρος	57
Σκοπός της εργασίας	57
Μεθοδολογία	57
Κλινικές Μελέτες	58
Συζήτηση	71
Σημασία των ευρημάτων	74
Αξιοπιστία των ευρημάτων	74
Συμπεράσματα	75

Εισαγωγή

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες θνησιμότητας παγκοσμίως, καθώς ευθύνεται για εκατομμύρια θανάτους ετησίως ανά τον κόσμο, αριθμός, που κάθε χρόνο αυξάνεται ολοένα και περισσότερο. Στην Ελλάδα, η κατάσταση δε διαφέρει, με τα καρδιαγγειακά συμβάματα να αποτελούν την αιτία για το 50% περίπου των συνολικών ετήσιων θανάτων.

Ωστόσο, ενθαρρυντικά είναι τα στοιχεία εκείνα, που δείχνουν ότι περίπου τα τρία τέταρτα των καρδιαγγειακών νοσημάτων μπορούν να αποδοθούν σε τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η τροποποίηση αυτών των παραγόντων μπορεί να επιφέρει σημαντική βελτίωση στη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα ανά τον κόσμο. Η αρτηριακή θρόμβωση αποτελεί έναν τέτοιο παράγοντα κινδύνου, του οποίου η άμεση συσχέτιση με την καρδιαγγειακή νόσο έχει αρχίσει να εδραιώνεται, μέσα από τη διεξαγωγή διάφορων σχετικών μελετών, τα τελευταία χρόνια.

Η διατροφή, από την άλλη πλευρά, έχει ήδη από την αρχαιότητα εγκατασταθεί ως ένας σημαντικότερος παράγοντας, που σχετίζεται με την εκδήλωση διάφορων νοσημάτων, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται και τα καρδιαγγειακά. Η ισορροπημένη διατροφή αποτελεί δείκτη καλής υγείας και είναι πλέον κοινώς αποδεκτό, ότι πρέπει να περιλαμβάνει μεταξύ των άλλων και συστηματική κατανάλωση ψαριού. Άλλωστε, η κατανάλωση ψαριού καθεαυτή προτείνεται και ως ένα μέτρο πρόληψης έναντι της καρδιαγγειακής νόσου σε επίσημες οδηγίες, που αφορούν το γενικό πληθυσμό.

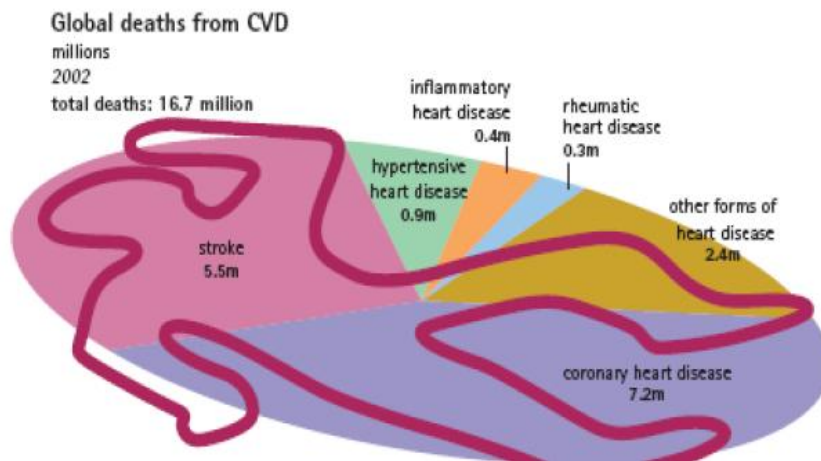
Τα ερωτήματα που τίθενται στην παρούσα εργασία είναι τα εξής: Υπάρχει άμεση συσχέτιση της κατανάλωσης ψαριού με την αρτηριακή θρόμβωση; Και κατά πόσο τελικά η διαιτητική πρόσληψη ψαριού μπορεί να προλάβει την πρωτογενή εκδήλωση της θρόμβωσης, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην ευρύτερη πρόληψη των καρδιαγγειακών και κατ' επέκταση στην προαγωγή της Δημόσιας Υγείας; Ύστερα από συστηματική ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, θα γίνει μία προσπάθεια διερεύνησης των παραπάνω ερωτημάτων και διεξαγωγής κάποιου συμπεράσματος.

Πρώτα όμως, επιβάλλεται να παρουσιαστούν αναλυτικά οι μηχανισμοί με τους οποίους συντελείται η αρτηριακή θρόμβωση, αλλά και η συσχέτισή της με την καρδιαγγειακή νόσο. Επίσης, είναι αναγκαίο να παρουσιαστούν και τα δεδομένα που αφορούν στην κατανάλωση ψαριού, στην αξία του στη διατροφή και στους πιθανούς μηχανισμούς με τους οποίους αυτή επιδρά στην ίδια τη διαδικασία της θρόμβωσης. Έτσι, τα πρώτα δύο κεφάλαια αποτελούν μία σύνοψη των παραπάνω και στο τρίτο κεφάλαιο θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματα της ανασκόπησης, που πραγματοποιήθηκε με βάση τα ερωτήματα που τέθηκαν.

Κεφάλαιο 1^ο

Καρδιαγγειακά Νοσήματα

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν τη νούμερο ένα αιτία θανάτου παγκοσμίως, σύμφωνα με τις αναφορές του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), με τη στεφανιαία νόσο και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο να κατέχουν τις πρώτες θέσεις στην ταξινόμηση. Σε αυτή την ομάδα των διαταραχών περιλαμβάνονται επίσης η περιφερική αρτηριακή νόσος, η ρευματική νόσος της καρδιάς, οι συγγενείς καρδιοπάθειες, η εν τω βάθει θρόμβωση, καθώς και ο πνευμονικός εμβολισμός.



Γράφημα 1.1. Θάνατοι από καρδιαγγειακά παγκοσμίως (WHO, 2002)

- Η **Στεφανιαία νόσος** παρουσιάζεται όταν η αιμάτωση της καρδιάς από τις στεφανιαίες αρτηρίες είναι ανεπαρκής (ισχαιμία). Το γεγονός αυτό οφείλεται κατά κύριο λόγο στην απόφραξη ενός ή περισσότερων μεγάλων επικαρδιακών αγγείων λόγω αθηρωμάτωσης. Έχει επίσης περιγραφεί σπασμός των στεφανιαίων αγγείων από διάφορους μεσολαβητές, όπως είναι η σεροτονίνη και η ισταμίνη καθώς και η απόδοση της νόσου σε συγγενείς διαταραχές. Αποτέλεσμα αυτής της κατάστασης μπορεί να είναι η βλάβη του μυοκαρδίου στην πάσχουσα περιοχή, ή όταν είναι αρκετά σοβαρή, ο θάνατος αυτού του τμήματος της καρδιάς (έμφραγμα του μυοκαρδίου ή καρδιακή προσβολή).
- Το **αγγειακό εγκεφαλικό** επεισόδιο περιλαμβάνει τις δυσλειτουργίες του εγκεφάλου, οι οποίες σχετίζονται με παρουσία αθηρωμάτωσης ή θρόμβου και οδηγούν σε ανεπαρκή αιμάτωση του εγκεφάλου από τα αντίστοιχα αγγεία (ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο), ή με ρήξη αδύναμων αγγείων του εγκεφάλου και επερχόμενη αιμορραγία (αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια).

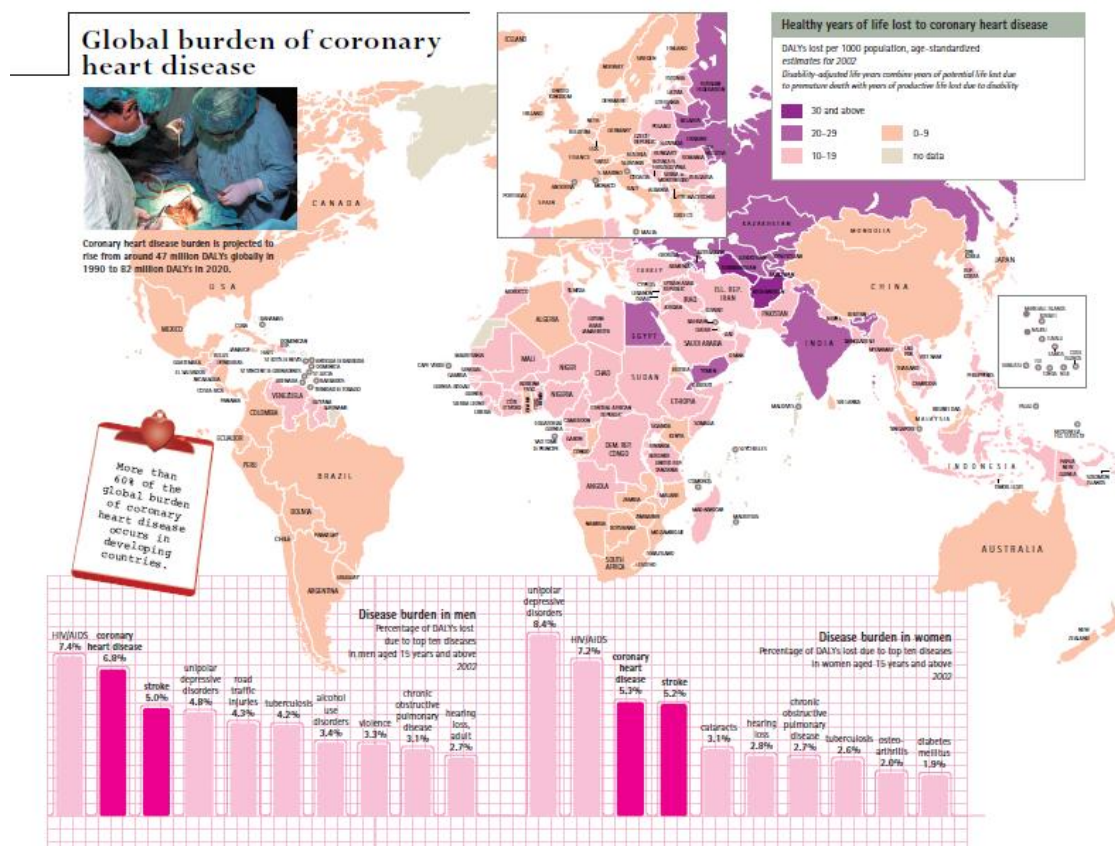
- Η **ρευματική νόσος** της καρδιάς αποτελεί την πιο συχνή επίκτητη καρδιοπάθεια στα παιδιά, ειδικότερα σε αυτά των αναπτυσσόμενων χωρών. Πρόκειται για μία χρόνια πάθηση της καρδιάς, η οποία προκαλείται από ρευματικό πυρετό, που δεν μπορεί να ελεγχθεί και να αποφευχθεί. Ο ρευματικός πυρετός οφείλεται σε μόλυνση από στρεπτόκοκκο.
- **Συγγενείς καρδιοπάθειες** ονομάζονται όλες εκείνες οι παθήσεις που οφείλονται σε ανατομική ανωμαλία της καρδιάς εκ γενετής. Η συχνότητα των συγγενών καρδιοπαθειών υπολογίζεται σε 0.8% των γεννήσεων. Στο ένα τρίτο αυτών η πάθηση είναι σοβαρή και οδηγεί σε θάνατο μέσα στον πρώτο χρόνο ζωής ενώ άλλες είναι λιγότερο σοβαρές. Υπάρχει σίγουρα γενετική προδιάθεση για τις συγγενείς καρδιοπάθειες, ενώ σπουδαίο ρόλο παίζουν και περιβαλλοντικοί παράγοντες κατά τη διάρκεια της κύησης.
- **Εν τω βάθει θρόμβωση** είναι ο σχηματισμός ενός θρόμβου του αίματος σε μία εν τω βάθει φλέβα, κυρίως στην περιοχή των ποδιών. Μη ειδικά συμπτώματα περιλαμβάνουν πόνο, πρήξιμο, ερυθρότητα, θερμότητα και διογκωμένες επιφανειακές φλέβες.
- Μία επιπλοκή της εν τω βάθει θρόμβωσης είναι ο **πνευμονικός εμβολισμός** που προκαλείται από την εκτόπιση ενός θρόμβου του αίματος και τη μετακίνησή του στην καρδιά ή στους πνεύμονες.

Επιδημιολογικά στοιχεία

Υπολογίζεται ότι 17,3 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα το 2008, αριθμός που αποτελεί το 30% των συνολικών θανάτων παγκοσμίως. Το ποσοστό αυτό δε διαφέρει σημαντικά ανάμεσα σε άντρες και γυναίκες και η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί εξίσου την κυριότερη αιτία θανάτου και στα δύο φύλα.

Ωστόσο, η θνησιμότητα και νοσηρότητα από καρδιαγγειακά, διαφέρει από χώρα σε χώρα σε μεγάλο βαθμό με τις αναπτυσσόμενες χώρες να αντιπροσωπεύουν τη συντριπτική πλειοψηφία του 60% των θανάτων παγκοσμίως οφειλόμενων σε καρδιαγγειακά, όπως φαίνεται στον παρακάτω χάρτη που απεικονίζει την κατανομή των καρδιαγγειακών νοσημάτων ανά τον κόσμο.

Όπως φαίνεται παρακάτω (Εικόνα 1.1), οι χώρες της ανατολής, οι οποίες θεωρούνται χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, είναι πρώτες όσον αφορά στην απώλεια χρόνων ζωής λόγω θανάτου, ή παραγωγικών χρόνων ζωής λόγω αδυναμίας (Disability-adjusted life years, DALY) με αιτία την καρδιαγγειακή νόσο. Επιπλέον, η απώλεια χρόνων ζωής DALY προβλέπεται να αυξηθεί δραματικά από 47 εκ. το 1990 σε 82 εκ. το 2020.



Εικόνα 1.1. Παγκόσμια κατανομή καρδιαγγειακών νοσημάτων (WHO, 2002)

Η θνησιμότητα και νοσηρότητα από καρδιαγγειακά, διαφέρει και μεταξύ των χωρών της Ευρώπης, αν και δε φαίνεται να αντιπροσωπεύουν μεγάλο ποσοστό της παγκόσμιας κατανομής της καρδιαγγειακής νόσου. Πράγματι, η μελέτη των επτά χωρών έδειξε ότι η δεκαετής επίπτωση της νόσου διαφέρει σημαντικά από χώρα σε χώρα, με τη Φιλανδία, την Ιταλία και την Ελλάδα να εμφανίζουν τις μικρότερες τιμές.

Ένας παράγοντας που καθορίζει τη διαφορά αυτή στον επιπολασμό των καρδιαγγειακών νοσημάτων, είναι πιθανά η μεταβλητότητα του επιπολασμού των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου ανάμεσα στους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, όπως παρουσιάστηκε στην έρευνα του Rayner. Για παράδειγμα, οι διατροφικές συνήθειες φαίνεται να ποικίλλουν ανάμεσα στα κράτη της Ευρώπης, με τους μεσογειακούς λαούς να έρχονται πρώτοι στην κατανάλωση θερμίδων από φρούτα και λαχανικά και τους λαούς της Βόρειας Ευρώπης να κατέχουν την πρώτη θέση στην κατανάλωση θερμίδων λίπους.

Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι σύμφωνα με τον ΠΟΥ το μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων από καρδιαγγειακά μπορεί να προληφθεί, μέσω της διόρθωσης τροποποιησιμων παραγόντων κινδύνου, όπως είναι το κάπνισμα, η ανθυγιεινή διατροφή, η παχυσαρκία, η σωματική αδράνεια, η υπέρταση, ο Σακχαρώδης Διαβήτης και οι δυσλιπιδαιμίες.

Στοιχεία για την Ελλάδα

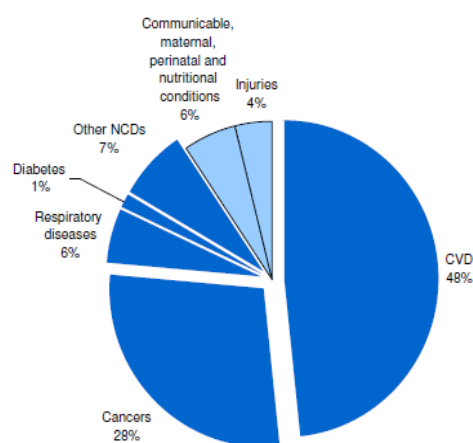
Στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για το έτος 2008 αναφέρουν ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες για τον ελληνικό πληθυσμό. Συγκεκριμένα, η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου σε συνδυασμό με το Σακχαρώδη Διαβήτη λαμβάνοντας υπόψη την κατανομή της ηλικίας στον ελληνικό πληθυσμό εκτιμήθηκε ότι είναι περίπου 373 θάνατοι ανά 100.000 άτομα. Με βάση το φύλο, η αντίστοιχη επίπτωση θανατηφόρων επεισοδίων κατανέμεται ως 215 θάνατοι ανά 100.000 για τους άνδρες και 158 θάνατοι ανά 100.000 για τις γυναίκες.

Greece

2010 total population: 11 359 346
Income group: High

NCD mortality		
2008 estimates		
Total NCD deaths (000s)	males	females
NCD deaths under age 60 (percent of all NCD deaths)	47.3	41.3
Age-standardized death rate per 100 000	13.3	7.5
All NCDs	444.5	289.4
Cancers	164.5	87.3
Chronic respiratory diseases	26.7	16.4
Cardiovascular diseases and diabetes	215.0	158.0

Proportional mortality (% of total deaths, all ages)



NCDs are estimated to account for 91% of all deaths.

Γράφημα 1.2. Θνησιμότητα από μη μεταδοτικές ασθένειες στην Ελλάδα (WHO, 2008)

Ειδικότερα για την Ελλάδα ωστόσο, η μελέτη των επτά χωρών που διεξήχθη τη δεκαετία του 1960, έδειξε ότι η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα ήταν χαμηλή στον ελληνικό πληθυσμό (Keys, 1967). Το φαινόμενο αυτό αποδόθηκε στα χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης και στην αυξημένη φυσική δραστηριότητα. Από τότε όμως οι κοινωνικοοικονομικές συνθήκες στην Ελλάδα άλλαξαν δραματικά με αποτέλεσμα την επερχόμενη μείωση της φυσικής δραστηριότητας, λόγω του αστικοποιημένου τρόπου ζωής και των αλλαγών του επαγγελματικού βίου και την αλλαγή των διαιτητικών συνηθειών, η οποία εξίσωσε τα επίπεδα χοληστερόλης των Ελλήνων με αυτά των υπόλοιπων Ευρωπαίων (Μουλόπουλος, 1987).

Πράγματι, η παραδοσιακή Μεσογειακή διατροφή όπως περιγράφηκε από τη Μελέτη των επτά χωρών έχει αλλάξει. Παρόλο που το ελαιόλαδο συνεχίζει να αποτελεί την κύρια πηγή λίπους, η συνολική θερμιδική πρόσληψη έχει αυξηθεί,

αντικατοπτρίζοντας κυρίως αύξηση της κατανάλωσης κρέατος, γάλακτος και ζάχαρης (Trichoroulou, 1989). Επιπλέον, όσον αφορά το κάπνισμα, οι Έλληνες κάπνιζαν και εξακολουθούν να καπνίζουν πάρα πολύ, με αποτέλεσμα η Ελλάδα να κατέχει μία από τις πρώτες θέσεις στην κατανάλωση τσιγάρων ανά την Ευρώπη (Πιτσάβος, 2004).

Είναι εμφανές ότι η Ελλάδα ακολουθεί πλέον ένα μοντέλο διαβίωσης παρόμοιο με των υπόλοιπων Ευρωπαϊκών χωρών, με αποτέλεσμα να έχει επέλθει αύξηση στην αρχικά χαμηλή θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα. Η θνησιμότητα αυτή ωστόσο, αναμένεται να φτάσει σε ένα plateau και στη συνέχεια να ξεκινήσει να μειώνεται, στόχος που μπορεί να επιτευχθεί με την οργάνωση και εφαρμογή προγραμμάτων δημόσιας υγείας, όπως έχουν ήδη αρχίσει να εφαρμόζονται σε άλλες Ευρωπαϊκές χώρες (Chimonas, 2001).

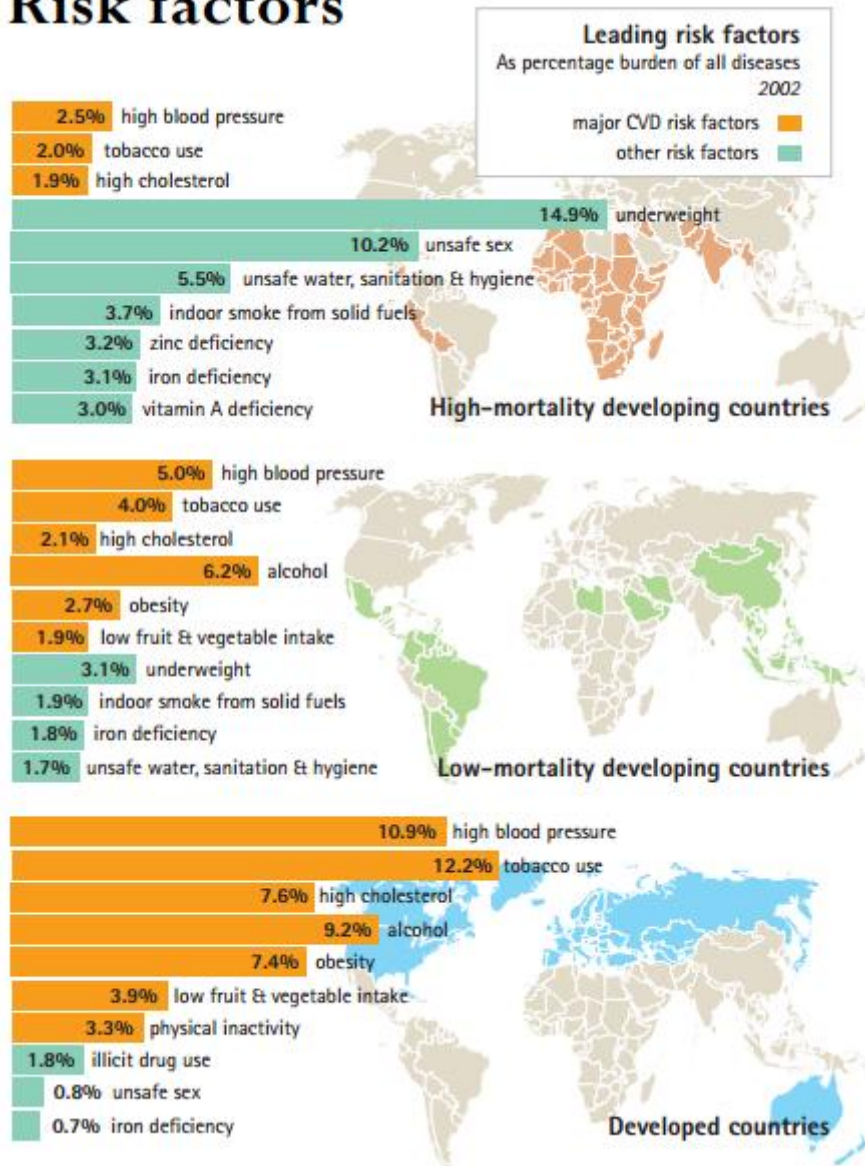
Παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου

Με τον όρο «παράγοντας κινδύνου» ορίζεται κάθε χαρακτηριστικό ή γεγονός, που συμβαίνει πριν και συνδιακυμένεται με τη συχνότητα της νόσου (Τριχόπουλος, 1962). Για να θεωρηθεί ωστόσο ένας παράγοντας ως παράγοντας κινδύνου για μία συγκεκριμένη νόσο θα πρέπει να υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις από πολλές μελέτες και θα πρέπει τα αποτελέσματα των ερευνών να είναι γενικεύσιμα σε όλες τις ομάδες του πληθυσμού. Επίσης, θα πρέπει να έχουν διαπιστωθεί οι βιολογικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων δρα ο συγκεκριμένος παράγοντας, ενώ είναι σημαντικό να ελεγχθεί αν η τροποποίηση κάποιου παράγοντα μέσω κάποιας παρέμβασης οδηγεί σε άρση της δράσης του. Για κάποιους από τους νεότερους παράγοντες κινδύνου που θα αναφερθούν παρακάτω δεν έχουν ελεγχθεί όλες οι παραπάνω παράμετροι.

Όπως παρουσιάζεται στο Γράφημα 1.3, η υπέρταση και το κάπνισμα είναι οι παράγοντες εκείνοι, που συμβάλλουν σε μεγαλύτερο βαθμό στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Ακολουθούν, η υπερχοληστερολαιμία για τις αναπτυγμένες χώρες, και η κατανάλωση αλκοόλ για τις αναπτυσσόμενες, ενώ άλλοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου, κυρίως για τις χώρες αυτές, φαίνεται να είναι η παχυσαρκία, η χαμηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών και η φυσική αδράνεια.

Τις τελευταίες δεκαετίες η επιδημιολογική έρευνα έχει συμβάλλει καθοριστικά στη μεγάλη πρόοδο της κατανόησης, της αιτιολογίας, αλλά και της πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου, μέσω της εξακρίβωσης των χαρακτηριστικών και των παραγόντων κινδύνου. Έτσι αναδείχθηκαν μία σειρά από παράγοντες κινδύνου, στους οποίους συγκαταλέγονται τόσο τροποποιησιμα, όσο και μη τροποποιησιμα χαρακτηριστικά. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια ερευνώνται και κάποιοι αναδυόμενοι παράγοντες κινδύνου, μεταξύ των οποίων και η ανώμαλη πήξη του αίματος.

Risk factors



Γράφημα 1.3.Βασικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά και άλλες αιτίες θανάτου (WHO 2002)

Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Ηλικία

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου αυξάνεται αναλογικά με την ηλικία και μάλιστα η πάροδος του χρόνου αποτελεί τον βασικότερο ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά (WHO, 2002). Με την πάροδο του χρόνου, η καρδιά υφίσταται ανεπαίσθητες αλλαγές στη φυσιολογία της, ακόμη και απουσία κάποιας ασθένειας. Ο καρδιακός μυς της γηρασμένης καρδιάς υφίσταται λιγότερο επαρκή χάλαση μεταξύ των παλμών και ως αποτέλεσμα οι κοιλίες σκληραίνουν και

γίνονται λιγότερο αποτελεσματικές. Έτσι όταν μία πάθηση όπως η καρδιαγγειακή νόσος προσβάλει την καρδιά αυτές οι σχετιζόμενες με την ηλικία αλλαγές ενδέχεται να επιβαρύνουν το πρόβλημα ή τη θεραπεία του (American Heart Association).

Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας πάνω από το 83% των θανάτων που οφείλονται σε Στεφανιαία νόσο αφορούν άτομα μεγαλύτερα των 65 ετών, ενώ ο κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου διπλασιάζεται κάθε δεκαετία μετά την ηλικία των 55 ετών. Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι η εμμηνόπαυση αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο, κυρίως λόγω των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων της ανεπάρκειας σε οιστρογόνα ⁽¹⁾. Εξαιτίας των παραπάνω, ηλικία μεγαλύτερη των 45 ετών για τους άνδρες και 55 ετών για τις γυναίκες θεωρείται παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου.

Οικογενειακό Ιστορικό και κληρονομικότητα

Τα τελευταία χρόνια διάφορες επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για της ανάπτυξη της νόσου. Έτσι, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου αυξάνεται όταν κάποιος έχει συγγενή εξ αίματος πρώτου βαθμού άνδρα κάτω των 55 ετών ή γυναίκα κάτω των 65 ετών, οι οποίοι είχαν εκδηλώσει στεφανιαία νόσο ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

Φύλο

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου είναι μεγαλύτερος στους άνδρες σε σχέση με τις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ενώ ο κίνδυνος για εγκεφαλικό επεισόδιο φαίνεται να είναι παρόμοιος και στα δύο φύλα.

Πράγματι, η σχέση του ανδρικού φύλου με αυξημένο κίνδυνο για τη στεφανιαία νόσο έχει παρατηρηθεί σε πολλές μελέτες, ενώ η προστατευτική επίδραση του γυναικείου φύλου στην εκδήλωση στεφανιαίας νόσου έχει επιβεβαιωθεί και στην Ελλάδα (Chrisochou, 2002). Φαίνεται ότι οι γυναικείες ορμόνες και ο μεταβολισμός δρουν προστατευτικά έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων μέχρι την εμμηνόπαυση, πιθανότατα προλαμβάνοντας τον τραυματισμό του ενδοθηλίου (Brochier, 1998). Μετά την εμμηνόπαυση η ολική χοληστερόλη, ή LDL χοληστερόλη και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων αυξάνονται, ενώ η HDL χοληστερόλη μειώνεται αποτελώντας παράγοντες κινδύνου για Στεφανιαία νόσο και έμφραγμα του μυοκαρδίου (Brochier, 1998). Επιπλέον, η γυναικείου τύπου κατανομή λίπους φαίνεται να συνδέεται με μικρότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Price, 1997).

Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι η μείωση στη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα είναι μεγαλύτερη στους άνδρες απ' ό,τι στις γυναίκες, ενώ η επίπτωση της νόσου στις γυναίκες έχει αυξηθεί, ειδικά στις πιο ηλικιωμένες (Stramba-Badiale M

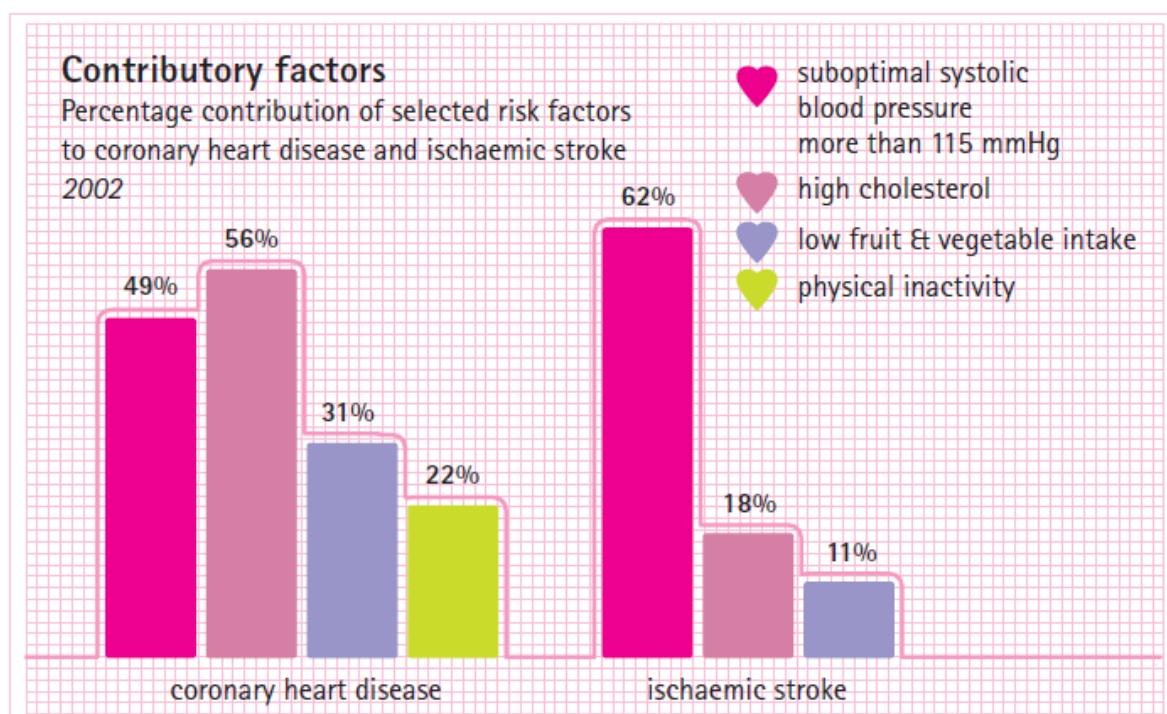
et al, 2004). Το γεγονός αυτό οφείλεται στη μεγαλύτερη συχνότητα υπέρτασης στις ηλικιωμένες γυναίκες, στη χρήση αντισυλληπτικών στις καπνίστριες, που αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και η παχυσαρκία είναι συχνότερη στις μεσήλικες και ηλικιωμένες γυναίκες (Graham I et al, 2007).

Φυλή- Εθνικότητα

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι αρκετές φυλές βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με τους Καυκάσιους. Έτσι, η επίπτωση των καρδιαγγειακών είναι υψηλότερη στους Αφροαμερικανούς, παρά το φυσιολογικό λιπιδαιμικό προφίλ που παρουσιάζουν. Ιδιαίτερα αυξημένα ποσοστά εμφανίζονται και μεταξύ των Νοτιοασιατών, οι οποίοι φαίνεται να έχουν υψηλότερα ποσοστά σωματικού λίπους και ινσουλινοαντίστασης. Τέλος, αυξημένη επίπτωση σε εγκεφαλικά επεισόδια εμφανίζουν οι έγχρωμοι καθώς και οι Κινέζοι και οι Γιαπωνέζοι (WHO, 2002).

Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Αξίζει να σημειωθεί, ότι περίπου το 75% των καρδιαγγειακών νοσημάτων μπορεί να αποδοθεί σε τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, με κυρίαρχους την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα, τη φυσική αδράνεια, την παχυσαρκία, το Σακχαρώδη Διαβήτη και την ανθυγιεινή διατροφή και μπορεί κατ' επέκταση να προληφθεί με αλλαγές του τρόπου ζωής.



Γράφημα 1.4.Επιλεγμένοι συμβάλλοντες παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (WHO, 2002)

Υπέρταση

Έναν από τους σημαντικότερους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, που οδηγούν σε πρόωρο θάνατο παγκοσμίως αποτελεί η αυξημένη πίεση του αίματος. Πρόκειται, για μία βασική αιτία καρδιακής προσβολής και το σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. (WHO, 2002). Μάλιστα, η μελέτη Framingham θεμελίωσε την υπέρταση (συστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 140 mmHg και διαστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 90 mmHg) ως έναν από τους σπουδαιότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (Kannel, 2000). Η υπέρταση πιστεύεται ότι συμβάλλει στην εξέλιξη της νόσου προκαλώντας τραυματισμό στα αγγεία και πίεση στο μυοκάρδιο (Fan, 2003. Boyle, 1997). Σε άτομα κάτω των 50 ετών τόσο η αυξημένη συστολική, όσο και η αυξημένη διαστολική αρτηριακή πίεση συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας η αυξημένη συστολική πίεση είναι σημαντικότερος παράγοντας. Τέλος, άτομα με υπέρταση έχουν περισσότερες πιθανότητες εμφάνισης επιπλοκών διαβήτη, ο οποίος αποτελεί επίσης έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά ⁽²⁾.

Δυσλιπιδαιμία

Ο όρος δυσλιπιδαιμία αναφέρεται σε μία σειρά διαταραχών στη συγκέντρωση των λιπιδίων στο αίμα. Συγκεκριμένα, μπορεί να περιγράψει αυξημένα επίπεδα ολικής, ή LDL χοληστερόλης, ή τριγλυκεριδίων ή ακόμα μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης ή συνδυασμό αυτών των διαταραχών. Τα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων, που ορίζουν τη δυσλιπιδαιμία φαίνονται στον Πίνακα 1.1.

Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	<200	Επιθυμητά
	200-239	Οριακά αυξημένα
	≥240	Αυξημένα
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	<100	Ιδανικά
	100-129	Σχεδόν ιδανικά
	130-159	Οριακά αυξημένα
	160-189	Αυξημένα
	≥190	Πολύ αυξημένα
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	<40	Χαμηλά
	≥60	Αυξημένα
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	<150	Φυσιολογικά
	150-199	Οριακά αυξημένα
	200-499	Αυξημένα
	≥500	Πολύ αυξημένα

Πίνακας 1.1. Ταξινόμηση των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα ⁽³⁾

Συγκεκριμένα, η υπερχοληστερολαιμία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και ιδιαίτερα εγκεφαλικού επεισοδίου. Παγκοσμίως, το ένα τρίτο της ισχαιμικής καρδιαγγειακής νόσου αποδίδεται σε αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ⁽⁴⁾. Όσον αφορά στην LDL, ο λειτουργικός της ρόλος είναι η μεταφορά

χοληστερόλης στην κυκλοφορία, επομένως όταν βρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα στο αίμα έχει αθηρογόνο δράση. Έχοντας υποστεί οξείδωση, εισέρχεται στα μακροφάγα του αγγειακού τοιχώματος, μετατρέποντας τα σε αφρώδη κύτταρα, που αποτελούν τα δομικά συστατικά της αθηρωματικής πλάκας.

Αντίθετα, υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της HDL χοληστερόλης και του κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου. Χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικού επεισοδίου (WHO, 2002). Το γεγονός αυτό οφείλεται στο φυσιολογικό ρόλο της HDL που είναι η μεταφορά της πλεονάζουσας χοληστερόλης των κυττάρων και των αθηρωματικών πλακών στο ήπαρ, όπου και γίνεται η αποικοδόμηση ή απέκκρισή της.

Τέλος, και τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο αίμα έχουν αρνητική επίδραση στην καρδιαγγειακή λειτουργία, με αποτέλεσμα η υπερτριγλυκεριδαμία να μπορεί να θεωρηθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα ⁽⁵⁾.

Σακχαρώδης διαβήτης

Ο Διαβήτης ορίζεται ως γλυκόζη νηστείας πλάσματος μεγαλύτερη ή ίση με 7 mmol/L ή 126 mg/dL. Ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επεισοδίων είναι δύο με τρεις φορές υψηλότερος σε άτομα με ΣΔ τύπου I και ΣΔ τύπου II και δυσανάλογα υψηλότερος στις γυναίκες, ενώ ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου για κάποιες ηλικιακές ομάδες είναι διπλάσιος στα άτομα που πάσχουν από διαβήτη ⁽⁴⁾. Ακόμη οι διαβητικοί έχουν χειρότερη πρόγνωση μετά από κάποιο καρδιαγγειακό επεισόδιο σε σχέση με

Αξίζει να σημειωθεί ότι ακόμα και όταν οι τιμές της γλυκόζης είναι ρυθμισμένες οι μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη καθώς και τα εμφράγματα του μυοκαρδίου δε φαίνεται να μειώνονται, ενώ ακόμη και η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης χωρίς παρουσία διαβήτη, φαίνεται να έχει αρνητική επίδραση στην καρδιαγγειακή λειτουργία, καθώς προάγει την αθηρωματική νόσο ⁽⁵⁾.

Τέλος, είναι ενθαρρυντικό ότι σύμφωνα με στοιχεία του Global Atlas of cardiovascular disease η πρωτογενής πρόληψη προσφέρει πρόσβαση στην αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου με βάσει τις τιμές γλυκόζης, γεγονός που μαζί με κάποια φάρμακα, όπως η ινσουλίνη, μπορεί να βελτιώσει την έκβαση της υγείας των διαβητικών.

Κάπνισμα

Το κάπνισμα σχετίζεται με πολύ αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας σε όλο τον κόσμο (Εικόνα 1.1), ενώ συγκεκριμένα όσον αφορά στην εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου ευθύνεται για το 10% της εμφάνισής της ⁽⁴⁾. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες καπνίστριες, στους νεαρούς άνδρες καπνιστές, στους βαρείς καπνιστές και σε άτομα που καπνίζουν από νεαρή ηλικία ⁽⁶⁾,

(WHO, 2002). Ακόμη, το παθητικό κάπνισμα θεωρείται επίσης παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς η έκθεση σε περιβάλλον καπνό τσιγάρου αναφέρεται ότι έχει όλες τις οξείες και χρόνιες βλαβερές συνέπειες του ενεργητικού καπνίσματος (Kawachi, 1997).



Εικόνα 1.2. Ποσοστά αύξησης παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου εξαιτίας του καπνίσματος (WHO)

Κλινικά το κάπνισμα μειώνει την HDL χοληστερόλη, ενώ αυξάνει το λόγο ολικής χοληστερόλης/HDL χοληστερόλη, τη VLDL χοληστερόλη και τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος (Morello, 2001). Επιπλέον, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για σχηματισμό θρόμβων, προκαλώντας αλλαγές στη δομή των αιμοπεταλίων, των αντιθρομβωτικών και προθρομβωτικών παραγόντων και της θρομβόλυσης⁽⁷⁾.

Η διακοπή του καπνίσματος ωστόσο, φαίνεται να έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, καθώς μέσα σε 2 χρόνια διακοπής ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά μειώνεται σημαντικά, ενώ μετά από 15 χρόνια διακοπής ο κίνδυνος εξισώνεται με αυτόν των μη-καπνιστών⁽⁸⁾.

Σωματική αδράνεια

Η σωματική αδράνεια αποτελεί τον τέταρτο κατά σειρά παράγοντα θνησιμότητας ανά τον κόσμο και αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά και εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 50% (WHO, 2002). Ως ανεπαρκής φυσική δραστηριότητα ορίζονται οι λιγότερες από 5 φορές τριαντάλεπτης μέτριας έντασης άσκησης την εβδομάδα ή οι λιγότερες από 3 φορές εικοσάλεπτης έντονης άσκησης την εβδομάδα⁽⁴⁾.

Σύμφωνα με μελέτες, τακτική άσκηση μέτριας έντασης μειώνει το οξειδωτικό στρες, την αρτηριακή πίεση, το σωματικό βάρος, το άγχος, ενώ βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ. 150 λεπτά μέτριας έντασης ή 60 λεπτά έντονη άσκηση την εβδομάδα μπορούν να μειώσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο έως και 30%. Όλες οι παραπάνω ευεργετικές επιδράσεις της άσκησης είναι ανάλογες με τη συχνότητα και την έντασή της, ενώ παύουν να υφίστανται μετά τη διακοπή της^{(4), (9), (10)}.

Ανθυγιεινή διατροφή

Η ανθυγιεινή διατροφή αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου, επηρεάζει όμως αρνητικά και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Με τον όρο ανθυγιεινή διατροφή περιγράφεται συνοπτικά η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων και αλατιού και η χαμηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και ψαριού ⁽⁴⁾.

Η ανεπαρκής πρόσληψη φρούτων και λαχανικών (λιγότερο από 5 μερίδες την ημέρα) ευθύνεται σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας για το 31% περίπου των περιστατικών με στεφανιαία νόσο και για το 11% των εγκεφαλικών επεισοδίων ανά τον κόσμο (WHO, 2002).

Η υπέρμετρη πρόσληψη κορεσμένου λίπους αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και εγκεφαλικό επεισόδιο, μέσω της επίδρασης του διαιτητικού λίπους στα λιπίδια του αίματος και στη θρόμβωση (WHO, 2002), ενώ η αντικατάσταση κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων με πολυακόρεστα μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου ⁽⁴⁾.

Το ποσό του διαιτητικού αλατιού που καταναλώνεται, αποτελεί μία σημαντική παράμετρο των επιπέδων αρτηριακής πίεσης και γενικότερα του καρδιαγγειακού κινδύνου και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συνιστά πρόσληψη αλατιού για το γενικό πληθυσμό μικρότερη των 5 g την ημέρα για πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Τέλος, και η συχνή κατανάλωση πυκνών ενεργειακά τροφών, όπως τα επεξεργασμένα τρόφιμα που είναι πλούσια σε λίπος και ζάχαρη, αποτελεί έναν παράγοντα που περιγράφεται με τον όρο ανθυγιεινή διατροφή και συνεπώς, προωθεί την παχυσαρκία, η οποία με τη σειρά της αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (4).

Η επίδραση της διατροφής στην καρδιαγγειακή νόσο θα περιγραφεί μέσω κλινικών μελετών και στο επόμενο κεφάλαιο.

Παχυσαρκία

Σύμφωνα με πρόσφατες επιστημονικές ενδείξεις το υπερβάλλον σωματικό βάρος και η παχυσαρκία αποτελούν μείζονες τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου και διαβήτη (Scaglione, 2004), (Rashid, 2003), (WHO, 2002). Άτομα με κεντρικού τύπου παχυσαρκία παρουσιάζουν διάφορες μεταβολικές διαταραχές, που περιλαμβάνουν την αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, της LDL, της απολιποπρωτεΐνης Β, μειωμένα επίπεδα της HDL χοληστερόλης καθώς επίσης και φλεγμονώδες προφίλ (Shirai, 2004), (Pourier, 2003). Η παχυσαρκία σχετίζεται θετικά και με την παρουσία υπέρτασης (Shirai, 2004), (Kanell, 2000).

Ακόμη, ο λιπώδης ιστός και ειδικά ο σπλαχνικός, ως μεταβολικά ενεργό ενδοκρινές όργανο που είναι, είναι ικανός να συνθέτει και να απελευθερώνει στην κυκλοφορία του αίματος ποικιλία σημαντικών πεπτιδίων, αλλά και μη πεπτιδικών ουσιών, που παίζουν ρόλο στην ομοίωση του καρδιαγγειακού συστήματος. Έτσι, η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένη έκκριση ελεύθερων λιπαρών οξέων, υπερινσουλιναμία, ινσουλινοαντίσταση, υπέρταση και δυσλιπιδαιμία (Carr M & Brunzell JD, 2004), (Wajchenberg B, 2000).

Συνοπτικά, οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, που σχετίζονται με την παχυσαρκία φαίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

Ινσουλινοαντίσταση και υπεργλυκαιμία	↑ Συγκέντρωση ινωδογόνου
↓ HDL χοληστερόλης	↑ Επιπέδων CRP
↑ Τριγλυκεριδίων	↑ Παραγωγής PAF-I
Μικρές και πυκνές LDL λιποπρωτεΐνες	↑ Παραγωγής IL-6
Πρόωρη αθηρωμάτωση	Μικροαλβουμινουρία
↑ Αρτηριακής πίεσης	↑ Ιξώδους αίματος
↑ Συγκέντρωση απολιποπρωτεΐνης Β	Υπερτροφία αριστερής κοιλίας

Πίνακας 1.2. Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, που σχετίζονται με την παχυσαρκία⁽¹¹⁾

Άλλοι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Πέρα από τους παραπάνω μείζονες παράγοντες που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας προτείνει και κάποιους λιγότερο σημαντικούς παράγοντες, οι οποίοι όμως συμβάλλουν και αυτοί στη εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου

Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες

Στους παράγοντες αυτούς συμπεριλαμβάνεται το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο το οποίο σχετίζεται ανεξάρτητα με την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, σχετίζεται όμως και με πολλαπλούς ψυχολογικούς παράγοντες κινδύνου όπως είναι η κατάθλιψη (WHO, 2002). Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων τέτοιες ψυχολογικές καταστάσεις συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, περιλαμβάνουν παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, όπως αδρενεργική διέγερση, στεφανιαίο αγγειοσπασμό και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μια γενικότερη θρομβωτική και φλεγμονώδη δράση, αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών και αυξημένη εκδήλωση αρρυθμιών, αλλά και συσχέτιση με συμπεριφορές, που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (κάπνισμα, διατροφή, έλλειψη φυσικής δραστηριότητας)⁽¹²⁾.

Πρόσφατα, και σε δείγμα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ διάφορες ψυχολογικές συνιστώσες σχετίστηκαν με αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών και δεικτών αιμόστασης⁽¹³⁾. Ακόμη, από άλλα ελληνικά στοιχεία (CARDIO, 2000) προέκυψε ότι υπάρχει μία σταθερή προστατευτική σχέση μεταξύ του μορφωτικού επιπέδου και της εμφάνισης

καρδιαγγειακής νόσου, πιθανότατα λόγω του ότι τα άτομα με υψηλό μορφωτικό επίπεδο είναι πιο κοντά στην υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας, έχουν μικρότερο επιπολασμό παχυσαρκίας και καπνίζουν μικρότερο αριθμό τσιγάρων (Pitsavos, 2004).

Τέλος, το χρόνιο άγχος της καθημερινότητας, η κοινωνική απομόνωση και οι συγκινησιακές εξάρσεις σχετίζονται επίσης με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και εγκεφαλικού επεισοδίου (WHO, 2002), (Trichopoulos, 2002).

Κατανάλωση αλκοόλ

Πράγματι, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (1 με 2 ποτά την ημέρα) σχετίζεται με μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου έως και 30% (WHO, 2002). Το «γαλλικό παράδοξο» είναι άλλη μία απόδειξη της καρδιοπροστατευτικής δράσης της μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ, παρά τη σχετικά αυξημένη πρόσληψη λίπους των Γάλλων (Renaud, 1992). Η βαριά κατανάλωση αλκοόλ όμως, αποτελεί, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, παράγοντα κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου, καθώς σχετίζεται με βλάβες στο μυοκάρδιο.

Λιποπρωτεΐνη Α

Η λιποπρωτεΐνη Α, Lp(a), είναι μία γενετική παραλλαγή του μορίου της LDL χοληστερόλης. Τα αυξημένα επίπεδα της Lp(a) είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την πρώιμη εναπόθεση λίπους στις αρτηρίες (AHA, 2014), αυξάνουν επομένως των κίνδυνο τόσο για στεφανιαία νόσο, όσο και για εγκεφαλικό επεισόδιο ^{(14), (15)}. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τον ΠΟΥ, ο κίνδυνος καρδιακής προσβολής εξαιτίας των αυξημένων επιπέδων Lp(a) είναι μεγαλύτερος για τα άτομα με αυξημένη LDL χοληστερόλη.

Νεότεροι παράγοντες κινδύνου

Υπερομοκυστεϊναιμία

Κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες, η υπερομοκυστεϊναιμία αναδείχθηκε ως παράγοντας κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Το 1969 ο McCully παρατήρησε πρώτος τη σχέση ανάμεσα στις υψηλές συγκεντρώσεις ομοκυστεϊνης και την καρδιαγγειακή νόσο ⁽¹⁶⁾. Έκτοτε, πολλές έρευνες δείχνουν ότι η ομοκυστεϊνη ανήκει σε εκείνους τους παράγοντες κινδύνου, που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση και τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Wilson, 2004), (Kobori, 2004), (Hughes, 2003), (Schaefer, 2002), (Eikelboom, 1999)

Φλεγμονή

Βιοχημικοί δείκτες που σχετίζονται με φλεγμονώδεις καταστάσεις έχουν ενοχοποιηθεί για την εμπλοκή τους στην αθηρογένεση μέσω της φλεγμονώδους διαδικασίας (Shah, 2003). Η CRP ανήκει σύμφωνα με πολλές μελέτες σε εκείνους τους παράγοντες, που σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Wilson,

2004), (Hughes, 2003). Πρόκειται για μία πρωτεΐνη οξείας φάσης, που παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην ανοσιακή απάντηση και παράγεται ως επί τω πλείστον από το ήπαρ, αλλά σύμφωνα με νεότερα δεδομένα και από κύτταρα στις περιοχές των αθηροσκληρωτικών βλαβών. Έτσι, η C αντιδρώσα πρωτεΐνη σχετίζεται με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, ανευρίσκεται στις αθηροσκληρωτικές βλάβες και θεωρείται ένας απλός δείκτης, αλλά συγκαταλέγεται στους νεότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ^{(17), (18), (19)}.

Θρομβογόνοι παράγοντες

Στους θρομβογόνους παράγοντες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου περιλαμβάνεται το ινωδογόνο και άλλοι παράγοντες πήξης, που αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών (WHO, 2002), καθώς και ινωδολυτικοί παράγοντες (PAI-1) (Lefevre, 2004), (Wilson, 2003), (Gensini, 1998). Μετα-αναλύσεις ήδη από τη δεκαετία του 1990 δείχνουν τον ανεξάρτητο ρόλο του ινωδογόνου στον καρδιαγγειακό κίνδυνο ^{(20), (21), (22)}. Το ινωδογόνο πιστεύεται επίσης ότι έχει συνεργιστική δράση με την ομοκυστεΐνη (Avecedo, 2002). Ο μηχανισμός, οι δείκτες και οι επιπλοκές της θρόμβωσης-αιμόστασης και ινωδόλυσης θα αναπτυχθούν αναλυτικά στην επόμενη ενότητα.

Θρόμβωση- Αιμόσταση

Γενικά

Αιμόσταση ονομάζεται το σταμάτημα της αιμορραγίας και αποτελεί μία φυσιολογική απόκριση του οργανισμού σε κάποιον τραυματισμό με σκοπό την αποφυγή της απώλειας αίματος και την επούλωση του τραύματος.

Όταν ένα αιμοφόρο αγγείο υποστεί κάποια μορφή κάκωσης, η άμεση, έμφυτη αντίδραση του οργανισμού είναι η εκδήλωση συστολής του, με το μηχανισμό αυτό να παραμένει ασαφής. Αυτή η βραχυπρόθεσμη απόκριση επιβραδύνει πράγματι τη ροή αίματος στην περιοχή της κάκωσης και παράλληλα συμπιέζει τις αντικείμενες ενδοθηλιακές επιφάνειες του αγγείου μεταξύ τους και η επαφή αυτή προκαλεί μία συγκόλληση, που μπορεί να τις κρατάει ενωμένες.

Μόνιμη σύγκλιση και συγκολλητική επαφή των τοιχωμάτων του αγγείου λόγω συστολής, επιτρέπεται ωστόσο, μόνο στα πολύ μικρά αγγεία της μικροκυκλοφορίας, οπότε, για τα υπόλοιπα αγγεία, η διακοπή της αιμορραγίας εξαρτάται τελικά από δύο άλλες διεργασίες που είναι αλληλοεξαρτώμενες και συμβαίνουν με ταχεία αλληλουχία. Οι διεργασίες αυτές είναι: η αιμοπεταλιακή συσσώρευση (δημιουργία αιμοπεταλιακού θρόμβου) και η πήξη του αίματος (θρόμβωση). Τα αιμοπετάλια, κυτταρικά κλάσματα που προέρχονται από κύτταρα του μυελού των οστών, γνωστά ως μεγακαρυοκύτταρα, συμμετέχουν και στις δύο διεργασίες.

Απαραίτητοι παράγοντες για την ομαλή λειτουργία της αιμόστασης είναι η ακεραιότητα του αγγειακού τοιχώματος, ο φυσιολογικός αριθμός και η λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και ο φυσιολογικός μηχανισμός πήξης του αίματος, δηλαδή οι φυσιολογικοί σε αριθμό και λειτουργικότητα παράγοντες πήξης και αναστολής της. Τέλος, ακόμη ένας απαραίτητος παράγοντας για να εξελιχθεί φυσιολογικά ροή της διεργασίας αυτής είναι και ο φυσιολογικός ινωδολυτικός μηχανισμός.

Αγγειακό τοίχωμα και αιμοπετάλια

Αγγειακό τοίχωμα

Τα λειτουργικά και δομικά συστατικά των αιμοφόρων αγγείων μεταβάλλονται με τις συνεχείς, επερχόμενες διακλαδώσεις. Παρόλα αυτά ολόκληρο το καρδιαγγειακό σύστημα έχει ένα κοινό δομικό συστατικό, το οποίο είναι μία λεία μονοκυττάρια στιβάδα από ενδοθηλιακά κύτταρα, το ενδοθήλιο, οι λειτουργίες του οποίου φαίνονται συνοπτικά στον πίνακα που ακολουθεί.

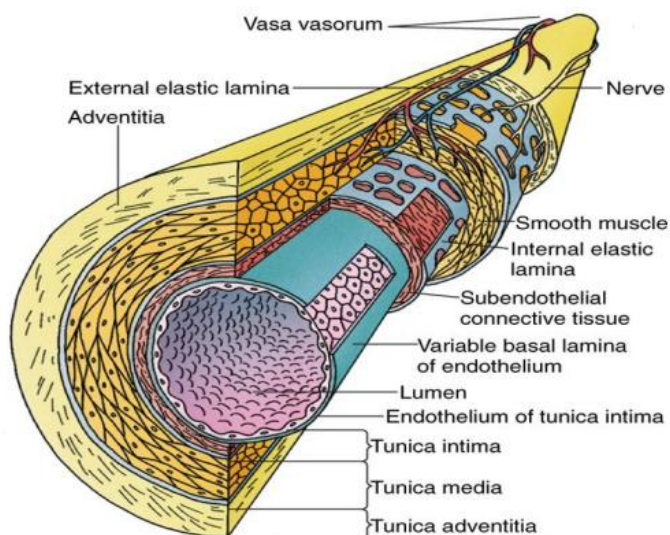
-
1. Αποτελούν φυσική εσωτερική επένδυση της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων, εμποδίζοντας την προσκόλληση των κυττάρων του αίματος
 2. Επιτρέπουν την ανταλλαγή θρεπτικών συστατικών, παραπροϊόντων του μεταβολισμού και υγρών ανάμεσα στο πλάσμα και τοπ μεσοκυττάριο υγρό
 3. Εκκρίνουν παρακρινείς παράγοντες όπως το NO, η προστακυκλίνη (αγγειοδιαστολείς και αναστολείς της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης) και η ενδοθελίνη-1 (αγγειοσυστολέας)
 4. Παράγουν και εκκρίνουν κολλαγόνο τύπου II, IV και V, αυξητικούς παράγοντες και άλλους παράγοντες αναδόμησης των αγγείων
 5. Εκκρίνουν ουσίες που ρυθμίζουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και δρουν ως πηκτικά (παράγοντας von Willebrand) και αντιπηκτικά του αίματος (TFPI, t-PA)
 6. Εκθέτουν υποδοχείς της επιφάνειάς τους (θρομβοτουλίνη, ηπαρίνη) συμμετέχοντας στους αντιπηκτικούς μηχανισμούς
 7. Συνθέτουν ενεργές ορμόνες από ανενεργές πρόδρομες ουσίες και εξάγουν ή αποδομούν ορμόνες
 8. Εκκρίνουν κυττοκίνες κατά τη διάρκεια ανοσοποιητικών αντιδράσεων
 9. Επηρεάζουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων κατά την αρτηριοσκλήρυνση
-

Πίνακας 1.3.Λειτουργίες των ενδοθηλιακών κυττάρων

Εκτός από το ενδοθήλιο, το τοίχωμα των αγγείων αποτελείται από άλλα δύο δομικά συστατικά: Το μυϊκό ιστό και το συνδετικό ιστό, με ελαστικά στοιχεία. Η αναλογία και η οργάνωση των τριών αυτών ιστών κατά μήκος του κυκλοφορικού συστήματος, επηρεάζεται από διάφορους μηχανικούς και μεταβολικούς παράγοντες (αρτηριακή πίεση, μεταβολικές ανάγκες ιστών). Έτσι, οι ιστοί αυτοί σε διαφορετικές αναλογίες σχηματίζουν το τοίχωμα όλων των αγγείων, εκτός από αυτό των τριχοειδών των

οποίων τα μόνα βασικά συστατικά είναι το ενδοθήλιο, ο βασικός υμένας αυτού και τα περικύτταρα.

Τα αιμοφόρα αγγεία αποτελούνται από τρία στρώματα ιστού (χιτώνες), τα οποία απαρτίζουν το αγγειακό τοίχωμα. Συνοπτικά, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 1.3, αυτά είναι ο έσω χιτώνας, στο εσωτερικό, ο οποίος έρχεται σε επαφή με το αίμα και τα συστατικά του και αποτελείται από μία μονή στιβάδα πεπλατυσμένων, πλακωδών ενδοθηλιακών κυττάρων κάτω από τα οποία βρίσκεται η υποενδοθηλιακή στοιβάδα, που αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό (κολλαγόνο) και λίγα διάσπαρτα μυϊκά κύτταρα, ο μέσος χιτώνας, που συντίθεται κυρίως από λεία μυϊκά κύτταρα με ομόκεντρη διάταξη γύρω από τον αυλό του αγγείου και ο έξω χιτώνας που αποτελείται κυρίως από ινοελαστικό συνδετικό ιστό (ινοβλάστες, κολλαγόνο, ελαστικές ίνες) με επιμήκη προσανατολισμό.



Εικόνα 1.3.Σχηματική απεικόνιση της ιστολογικής δομής ενός αιμοφόρου αγγείου

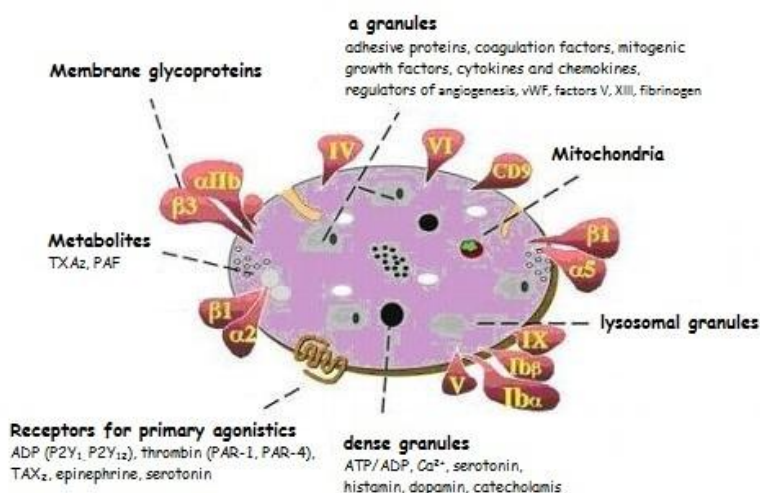
Σημαντικότερο ρόλο στη διαδικασία της αιμόστασης έχει ο έσω χιτώνας του αγγειακού τοιχώματος με τα ενδοθηλιακά κύτταρα να κατέχουν κυρίαρχο ρόλο τόσο όσον αφορά στην παραγωγή και έκκριση πηκτικών και αντιπηκτικών παραγόντων, όσο και για την αποτροπή της επαφής των συστατικών του αίματος και κυρίως των αιμοπεταλίων με το κολλαγόνο του υποενδοθηλιακού χώρου. Η τελευταία θα επιφέρει την ενεργοποίηση και επακόλουθη συσσώρευσή τους, γεγονός ανεπιθύμητο σε φυσιολογικές συνθήκες (άνευ τραυματισμού).

Αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια είναι τα βασικά έμμορφα συστατικά του αίματος, που λαμβάνουν μέρος στη διαδικασία της αιμόστασης. Πρόκειται στην ουσία για άχρωμα θραύσματα κυττάρων, που παράγονται όταν το κυτταρόπλασμα μεγάλων κυττάρων του μυελού των οστών (μεγακαρυοκύτταρα) διασπώνται και ένα μέρος τους εισέρχεται στην κυκλοφορία.

Η δομή τους, η οποία παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.4, είναι πολύπλοκη. Η μεμβράνη του κυττάρου αφενός μεν φέρει διάφορες πρωτεΐνες υποδοχείς για την επαφή του με διάφορες ουσίες (ενεργοποιητές και αναστολείς), αφετέρου περιλαμβάνει φωσφολιπίδια, τα οποία σχετίζονται με την παραγωγή διάφορων ουσιών, κυρίως προσταγλαδινών. Το κυτταρόπλασμα περιέχει μικροϊνίδια ακτίνης, τα οποία βοηθούν στην κινητικότητα του κυττάρου, καθώς και πληθώρα κοκκίων τριών ειδών (α κοκκία, πυκνά κοκκία και λυσοσώματα), που παράγουν πλήθος ουσιών. Οι ουσίες αυτές παίζουν καθοριστικό ρόλο στην πορεία της αιμόστασης και περιλαμβάνουν την ADP, τον αιμοπεταλιακό αυξητικό παράγοντα (PDGF), τον παράγοντα von Willebrand, το ινωδογόνο, τη θρομβοξάνη, το ασβέστιο, διάφορα ένζυμα κ. ά.

Platelet structure



Εικόνα 1.4. Σχηματική παράσταση της δομής του αιμοπεταλίου

Όταν τα αιμοπετάλια δεν είναι ενεργοποιημένα, η περικυτταρική τους μεμβράνη έχει πολλές πτυχώσεις προς το εσωτερικό του κυττάρου. Κατά την ενεργοποίησή τους, η περικυτταρική μεμβράνη εκτείνεται προς το εξωτερικό μέρος, παρέχοντας εύκολη πρόσβαση στους υποδοχείς και τα φωσφολιπίδια, που είναι απαραίτητα για τη διαδικασία της πήξης.

Τέλος, οι βασικές μέθοδοι ελέγχου των αιμοπεταλίων είναι οι ακόλουθες:

1. Μέτρηση αριθμού αιμοπεταλίων. Διενεργείται με διάφορες τεχνικές μετά από αραίωση του αίματος και μέτρηση των αιμοπεταλίων στο μικροσκόπιο. Μπορεί ακόμη να γίνει αδρή εκτίμησή τους, κατά την εξέταση μιας χρωματισμένης επίστρωσης περιφερικού αίματος. (Φ.Τ.: 150.000-400.000/μL)
2. Χρόνος ροής. Είναι ο χρόνος ο οποίος απαιτείται από τη στιγμή που θα γίνει μία τομή του δέρματος (ορισμένου πλάτους και βάθους) μέχρις ότου σταματήσει η αιμορραγία (Φ.Τ.: 1-7min). Ο χρόνος ροής παρατείνεται εκεί

όπου λείπουν τα στοιχεία που απαιτούνται για το σχηματισμό θρόμβου (ανεπαρκής αριθμός αιμοπεταλίων, ελάττωση ινωδογόνου-ινώδους, και έλλειψη του παράγοντα von Willebrand).

Δημιουργία θρόμβου (θρόμβωση)

Αιμοπεταλιακή συσσώρευση

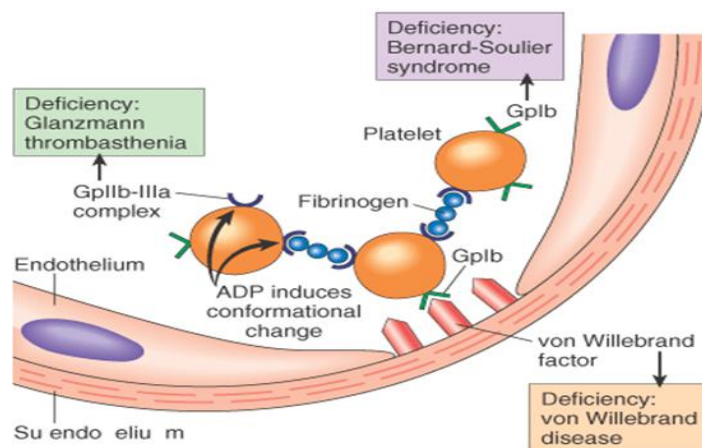
Η συμμετοχή των αιμοπεταλίων στην αιμόσταση προϋποθέτει την προσκόλλησή τους σε μία επιφάνεια. Παρότι τα αιμοπετάλια έχουν μία τάση προσκόλλησης σε επιφάνειες, δεν προσκολλώνται στα φυσιολογικά ενδοθηλιακά κύτταρα, που καλύπτουν την εσωτερική επιφάνεια των αιμοφόρων αγγείων. Ωστόσο, η κάκωση ενός αγγείου προκαλεί διακοπή της συνέχειας του ενδοθηλίου και εκθέτει τα υποκείμενα μόρια κολλαγόνου του συνδετικού ιστού του υποενδοθηλίου. Τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στο κολλαγόνο μέσω μίας πρωτεΐνης- μεσολαβητή, του παράγοντα von Willebrand (vWF), που όπως αναφέρθηκε παραπάνω εκκρίνεται στο πλάσμα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αιμοπετάλια και δημιουργεί μία γέφυρα μεταξύ του κατεστραμμένου αγγειακού τοιχώματος και των αιμοπεταλίων.

Η δέσμευση αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο του υποενδοθηλιακού χώρου πυροδοτεί την απελευθέρωση του περιεχομένου των εκκριτικών κυστιδίων των αιμοπεταλίων, τα οποία περιέχουν διάφορους χημικούς παράγοντες. Πολλοί από αυτούς τους παράγοντες, όπως το ADP και η σεροτονίνη, δρουν στη συνέχεια τοπικά προάγοντας την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Η ενεργοποίηση περιλαμβάνει αύξηση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου, που προκαλεί την αλλαγή του σχήματός τους, μεταβολές του μεταβολισμού τους και αποκοκκίωση.

Η αλλαγή του σχήματος των αιμοπεταλίων οδηγεί σε αύξηση της ενεργής για αλληλεπιδράσεις επιφάνειας των κυττάρων. Σε αυτή τη φάση ενεργοποιούνται και άλλες γλυκοπρωτεΐνες της επιφάνειας των αιμοπεταλίων και ακολουθεί η φάση της συσσώρευσης, η οποία περιλαμβάνει τη μεταξύ τους προσκόλληση και επιφέρει ταχύτατα το σχηματισμό ενός αιμοπεταλιακού βύσματος ή θρόμβου μέσα στο αγγείο.

Οι χημικοί παράγοντες των εκκριτικών κυστιδίων των αιμοπεταλίων (ADP, θρομβίνη, κολλαγόνο, PAF) δεν είναι οι μόνοι που προάγουν τη μεταξύ τους προσκόλληση. Η ίδια η συσσώρευση των αιμοπεταλίων προκαλεί την παραγωγή από τα φωσfolιπίδια της μεμβράνης τους θρομβοξανής A_2 , η οποία απελευθερώνεται στο εξωκυττάριο υγρό και δρα τοπικά διεγείροντας την περεταίρω συσσώρευση και απελευθέρωση του περιεχομένου των εκκριτικών κυστιδίων των αιμοπεταλίων. Η θρομβοξανή A_2 είναι μέλος της οικογένειας των εικοσανοειδών, που προέρχεται από το αραχιδονικό οξύ.

Το ινωδογόνο, μία πρωτεΐνη του πλάσματος έχει επίσης σημαντικό ρόλο στη συσώρευση αιμοπεταλίων. Ο ρόλος αυτός εντοπίζεται στη δημιουργία γεφυρών μεταξύ των συναθροισμένων αιμοπεταλίων. Οι υποδοχείς του ινωδογόνου επί της κυτταρικής μεμβράνης των αιμοπεταλίων αποκαλύπτονται και ενεργοποιούνται κατά τη φάση ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων.



Εικόνα 1.5.Σχηματική παράσταση προσκόλλησης και συγκόλλησης των αιμοπεταλίων

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι δημιουργία του αιμοπεταλιακού θρόμβου δεν επεκτείνεται πέρα από το κατεστραμμένο ενδοθήλιο, κατά μήκος της υγιούς ενδοθηλιακής στοιβάδας ανεξέλεγκτα. Ένας σημαντικός λόγος για τον οποίο δε συμβαίνει αυτό είναι η ικανότητα των παρακείμενων μη κατεστραμμένων ενδοθηλιακών κυττάρων να συνθέτουν και να ελευθερώνουν ένα εικοσανοειδές, την προστακυκλίνη ή προσταγλαδίνη I_2 (PGI_2). Η προστακυκλίνη αποτελεί ένα σημαντικό αναστολέα της συσώρευσης των αιμοπεταλίων. Έτσι, ενώ τα αιμοπετάλια διαθέτουν ένζυμα που σχετίζονται με τη σύνθεση θρομβοξάνης A_2 από αραχιδονικό, τα φυσιολογικά ενδοθηλιακά κύτταρα περιέχουν ένα διαφορετικό ένζυμο, το οποίο μετατρέπει τις ενδιάμεσες ουσίες, που σχηματίζονται από το αραχιδονικό, σε προστακυκλίνη. Εκτός από αυτόν τον προστατευτικό παράγοντα, τα φυσιολογικά ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν και μονοξείδιο του αζώτου, το οποίο πέρα από την αγγειοδιασταλτική του δράση, είναι και αναστολέας της συσώρευσης και ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων.

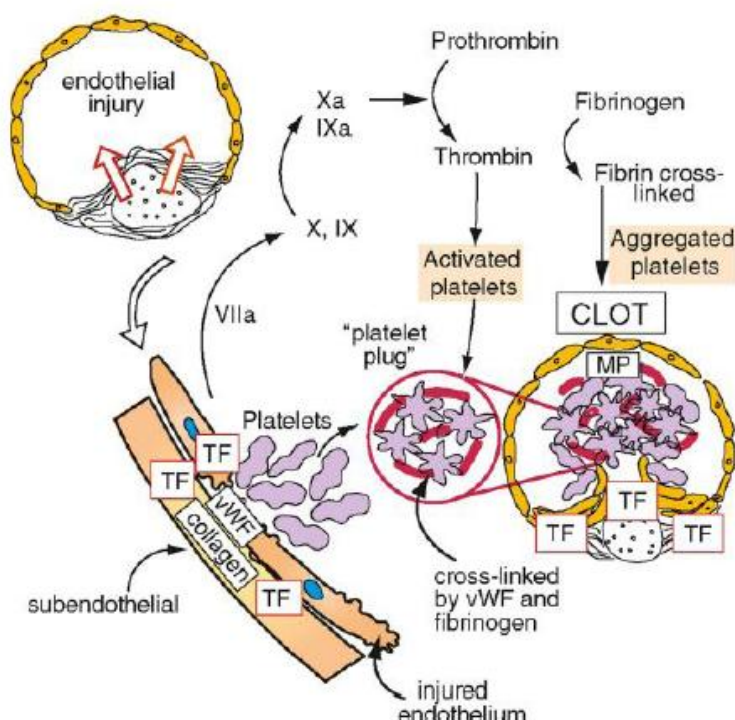
Πήξη του αίματος

Η πήξη του αίματος ή θρόμβωση είναι η μετατροπή του αίματος σε ένα κολλοειδές πήγμα, που ονομάζεται ινώδες. Η θρόμβωση συμβαίνει συνήθως γύρω από τον αρχικό αιμοπεταλιακό θρόμβο και αποτελεί τον κυρίαρχο αιμοστατικό μηχανισμό. Περιλαμβάνει έναν καταρράκτη ενζυμικών αντιδράσεων και η ενεργοποίησή της μπορεί να γίνει είτε με ενδογενή διέγερση (ενδογενής πορεία), είτε με εξωγενή διέγερση, π.χ. τραυματισμός (εξωγενής πορεία), οι οποίες καταλήγουν στο

σχηματισμό του ενζύμου (παράγοντας Χα), που καταλύει την παραγωγή της θρομβίνης. Οι δύο πορείες δεν είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους αλλά αλληλεπιδρούν.

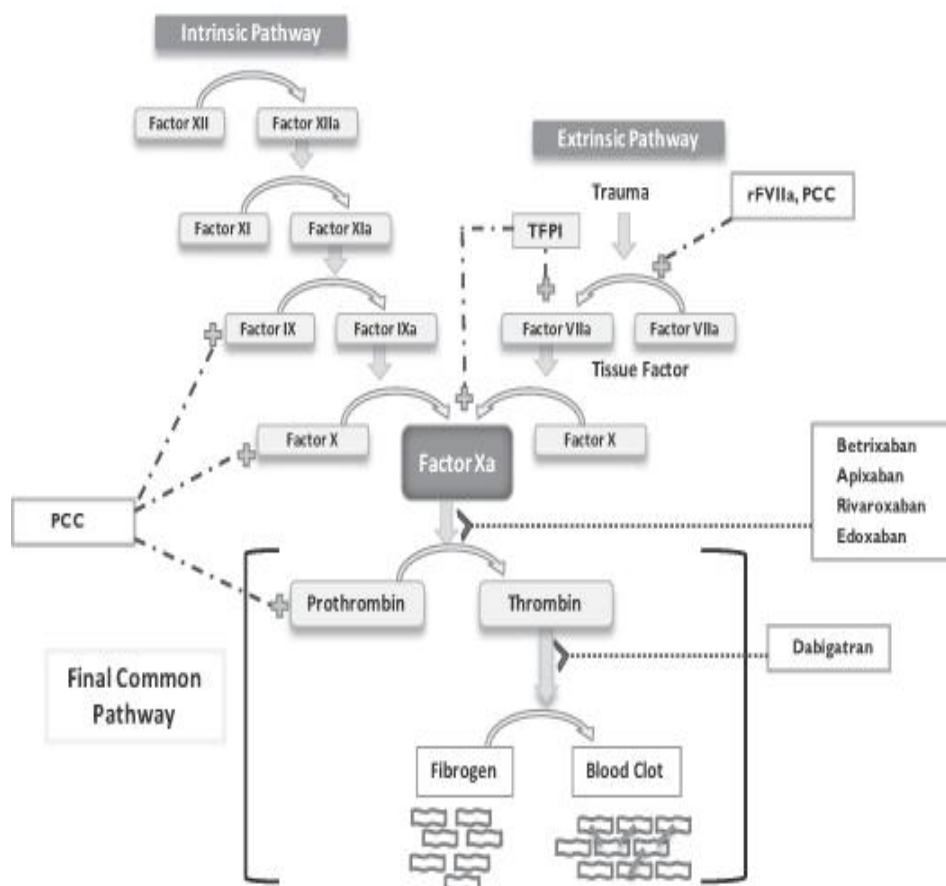
Σε κάθε στάδιο αυτού του καταρράκτη ενζυμικών αντιδράσεων, μια ανενεργός πρωτεΐνη του πλάσματος (παράγοντας) ενεργοποιείται, μετατρέπεται δηλαδή σε ένα πρωτεολυτικό ένζυμο, το οποίο καταλύει με τη σειρά του την ενεργοποίηση του επόμενου παράγοντα. Κάθε μία από αυτές τις ενεργοποιήσεις προκύπτει από την απόσπαση ενός πεπτιδικού κλάσματος από την ανενεργό πρόδρομη πρωτεΐνη του πλάσματος, εκθέτοντας έτσι την ενεργό πλευρά της. Αρκετοί ωστόσο από τους πρωτεϊνικούς παράγοντες δε λειτουργούν ως ένζυμα, αλλά ως συνένζυμα στον καταρράκτη.

Όπως προαναφέρθηκε, κοινό σημείο στις δύο πορείες του καταρράκτη (ενδογενή και εξωγενή) αποτελεί η ενεργοποίηση του παράγοντα Χ σε Χα, που καταλύει την παραγωγή θρομβίνης, μέσω της ενεργοποίησης της προ-θρομβίνης. Στη συνέχεια, η θρομβίνη καταλύει μία αντίδραση στην οποία αρκετά πολυπεπτίδια διαχωρίζονται από τα μόρια μίας ραβδόμορφης πρωτεΐνης του πλάσματος, του ινωδογόνου. Τα κατάλοιπα του ινωδογόνου, που εξακολουθούν να είναι μεγάλα συνδέονται μεταξύ τους σχηματίζοντας το ινώδες. Το ινώδες, που αρχικά είναι χαλαρό δίκτυο διαπλεκόμενων νηματίων σταθεροποιείται και ενισχύεται ταχύτατα με τη δημιουργία ομοιοπολικών δεσμών μέσα από ενζυμικές αντιδράσεις. Αυτή η δημιουργία δεσμών καταλύεται από τον παράγοντα XIIIa, ο οποίος δημιουργείται από τον πρωτεϊνικό παράγοντα XIII του πλάσματος με τη δράση της θρομβίνης.



Εικόνα 1.6. Ενίσχυση της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης μέσω της πήξης του αίματος σε περιοχή αγγειακής βλάβης

Όσον αφορά στις δύο διαφορετικές πορείες του καταρράκτη, αν και καταλήγουν σε κοινό σημείο, ενεργοποιούνται από διαφορετικούς παράγοντες. Η μεν εξωγενής πορεία, ενεργοποιείται όταν τα ιστικά κύτταρα στην περιοχή της βλάβης έλθουν σε επαφή με το αίμα. Συγκεκριμένα, μία πρωτεΐνη που εκτίθεται στην επιφάνεια των ιστικών κυττάρων, ο ιστικός παράγοντας, συνδέεται με μία πρωτεΐνη του πλάσματος, τον παράγοντα VII και καταλύει την ενεργοποίησή του σε VIIa. Στη συνέχεια, ακολουθεί η μετατροπή του παράγοντα IX σε IXa και του παράγοντα X σε Xa. Η ενδογενής πορεία από την άλλη, ενεργοποιείται από μία πρωτεΐνη του πλάσματος, τον παράγοντα XII, ο οποίος μετατρέπεται στην ενεργή μορφή του (XIIa), όταν έρθει σε επαφή με συγκεκριμένες επιφάνειες, όπως είναι το κολλαγόνο του υποενδοθηλίου στην περιοχή της βλάβης. Στη συνέχεια, ακολουθεί η διαδοχική ενεργοποίηση των παραγόντων XI σε XIa, IX σε IXa και X σε Xa. Στην ενδογενή πορεία συμμετέχει και ο παράγοντας VIIIa (ο οποίος ενεργοποιείται από τη θρομβίνη), ως συνένζυμο, στην ενεργοποίηση του παράγοντα X από τον IXa. Στην ενεργοποίηση του παράγοντα X κατά την ενδογενή πορεία συμμετέχει ως συνένζυμο και ο παράγοντας Va, ο οποίος ενεργοποιείται (από V) επίσης από τη θρομβίνη.



Διάγραμμα 1.1. Διαγραμματική απεικόνιση της πήξης του αίματος: ενδογενής και εξωγενής πορεία

Αναλύοντας τα παραπάνω, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η διεκπεραίωση της ενδογενούς πορείας είναι αδύνατη αν δεν έχει ήδη ενεργοποιηθεί μέρος της προθρομβίνης σε θρομβίνη, η οποία θα ενεργοποιήσει τα συνένζυμα VIIIa και Va, που είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση των παραγόντων IX και X αντίστοιχα. Έτσι, η εξωγενής οδός αποτελεί το συνήθη τρόπο έναρξης του μηχανισμού πήξης μέσα στον οργανισμό και η έναρξη της ενδογενούς οδού λαμβάνει χώρα ελάχιστα ή και καθόλου στη διαδικασία της πήξης *in vivo*.

Για την πραγματοποίηση αρκετών από τις αντιδράσεις του καταρράκτη πήξης του αίματος είναι απαραίτητη η παρουσία του ασβεστίου του πλάσματος. Παρόλα αυτά τα επίπεδα ασβεστίου του πλάσματος δε φτάνουν ποτέ σε τόσο χαμηλά επίπεδα ώστε να διαταράξουν την πήξη του αίματος. Επιπλέον, η Βιταμίνη Κ εμπλέκεται άμεσα στη διαδικασία της πήξης, αφού είναι απαραίτητη για την αντίδραση καρβοξυλίωσης των ομάδων του γλουταμινικού σε αρκετούς από τους παράγοντες της πήξης (VII, IX, X, II).

Παράγοντας	Όνομα	Δράση
I	Ινωδογόνο	Πρόδρομο μόριο του μονομερούς του ινώδους
II	Προθρομβίνη	Πρωτεάση σερίνης
III	Ιστικός παράγοντας	Υποδοχέας και συμπαράγοντας
IV	Ca ²⁺	Συμπαράγοντας
V	Προ-οξελερίνη	Συμπεράγοντας
VII	Προ-κονβερίνη	Πρωτεάση σερίνης
VIII	Αντι-αιμορροφιλικός παράγοντας A	Ca ²⁺ -εξαρτώμενη τρανσγλουταμινάση
IX	Αντι-αιμορροφιλικός παράγοντας B	Πρωτεάση σερίνης
X	Παράγοντες Stuart-Prower	Πρωτεάση σερίνης
XI	Πρόδρομη θρομβοπλασίνη πλάσματος, Αντι-αιμορροφιλικός παράγοντας C	Πρωτεάση σερίνης
XII	Παράγοντας Hageman	Πρωτεάση σερίνης
XIII	Παράγοντας σταθεροποίησης ινώδους	Ca ²⁺ -εξαρτώμενη τρανσγλουταμινάση

Πίνακας 1.4. Επίσημη ονοματολογία παραγόντων πήξης και οι δράσεις τους

Τέλος, να αναφερθεί ότι αν και το βασικό συστατικό του θρόμβου είναι το ινώδες και η θρόμβωση μπορεί να συμβεί και μόνο με την παρουσία αιμοπεταλίων, στη διεργασία της θρόμβωσης συνήθως παγιδεύονται στο δίκτυο του ινώδους πολλά ερυθροκύτταρα και άλλα κύτταρα του αίματος.

Αντιπηκτικά συστήματα

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, υπάρχουν παράγοντες (NO, προστακυκλίνη), οι οποίοι παρεμποδίζουν την ανεξέλεγκτη επέκταση της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης. Ωστόσο, ο μηχανισμός αυτός αποτελεί ένα μόνο μικρό μέρος στην ολοκληρωμένη διαδικασία της θρόμβωσης. Έτσι, ο οργανισμός διαθέτει επιπρόσθετους μηχανισμούς για τον περιορισμό της θρόμβωσης, μέσω της παρεμπόδισης της πήξης του αίματος.

Υπάρχουν τρεις τουλάχιστον μηχανισμοί, που αντιτάσσονται στη δημιουργία του θρόμβου, ενώ αυτός έχει αρχίσει, συμβάλλοντας έτσι στον περιορισμό αυτής της διεργασίας και στην πρόληψη της υπέρμετρης επέκτασής του. Οι διαταραχές αυτών των φυσικών αντιπηκτικών μηχανισμών σχετίζονται με υπερπηκτικότητα του αίματος, δηλαδή παθολογικά υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης. Κάποιες από τις παθολογικές αυτές καταστάσεις, θα αναφερθούν στην πορεία αυτής της ενότητας.

Ο πρώτος αντιπηκτικός μηχανισμός δρα κατά την αρχική φάση της θρόμβωσης και χρησιμοποιεί την πρωτεΐνη του πλάσματος που λέγεται αναστολέας του ιστικού παράγοντα (TFPI), η οποία εκκρίνεται κατά κύριο λόγο από τα ενδοθηλιακά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος. Η ουσία αυτή δεσμεύεται στα συμπλέγματα του ιστικού παράγοντα με τον VIIa και αναστέλλει την ικανότητα αυτών των συμπλεγμάτων να ενεργοποιούν τον παράγοντα X προς Xa. Αυτός ο αντιπηκτικός μηχανισμός αποτελεί το λόγο για τον οποίο η εξωγενής οδός μπορεί να δημιουργήσει μόνο μικρές ποσότητες θρομβίνης.

Ο δεύτερος αντιπηκτικός μηχανισμός διεγείρεται από τη θρομβίνη, οποία μπορεί να συνδέεται με έναν υποδοχέα των ενδοθηλιακών κυττάρων, που ονομάζεται θρομβοτουλίνη ή θρομβοποιητίνη. Αυτή η σύνδεση αναστέλλει όλες τις δράσεις της θρομβίνης, που σχετίζονται με το σχηματισμό θρόμβου και προκαλεί σύνδεση της συνδεδεμένης με τον υποδοχέα θρομβίνης με μία ειδική πρωτεΐνη του πλάσματος, την πρωτεΐνη C. Η σύνδεση αυτή ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C, η οποία σε συνδυασμό με μία άλλη πρωτεΐνη του πλάσματος (πρωτεΐνη S), απενεργοποιεί τους παράγοντες VIIIa και Va. Επιπλέον, η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C επάγει την παραγωγή προστακυκλίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, η οποία αποτρέπει την αιμοπεταλιακή συσσώρευση.

Ο τρίτος αντιπηκτικός μηχανισμός σχετίζεται με μία ομάδα πρωτεϊνών του πλάσματος, οι οποίες αναστέλλουν τη δράση των πρωτεασών σερίνης και ονομάζονται σεπρίνες (SErine PRotease INhibitors). Η δράση τους οφείλεται στο γεγονός ότι μοιάζουν με το φυσικό υπόστρωμα της κάθε πρωτεάσης και δεσμεύονται στο ενεργό τους κέντρο, εμποδίζοντας την ενζυμική τους δράση. Η αντιθρομβίνη III αποτελεί μία τέτοια πρωτεΐνη, η οποία δρα αδρανοποιώντας τη θρομβίνη και αρκετούς άλλους παράγοντες πήξης (XIIIa, XIa, IXa, Xa). Για να γίνει αυτό, είναι απαραίτητη η ενεργοποίηση της αντιθρομβίνης III, που βρίσκεται στην

κυκλοφορία, μέσω της σύνδεσής της με την ηπαρίνη, μια ουσία που βρίσκεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Λύση του θρόμβου (ινωδολυτικό σύστημα)

Ο σχηματισμός του θρόμβου στο σημείο της βλάβης είναι ένα μεταβατικό στάδιο στην επιδιόρθωση του αγγείου. Αυτό σημαίνει ότι μετά την επούλωση του τραυματισμένου αγγείου, ο θρόμβος πρέπει να απομακρυνθεί από την περιοχή. Η απομάκρυνση (λύση) του θρόμβου διενεργείται από το ινωδολυτικό, ή θρομβολυτικό σύστημα, το οποίο αποτελείται στην ουσία από έναν καταρράκτη αντιδράσεων, αντίστοιχο με αυτόν της πήξης του αίματος.

Το πλασμινογόνο είναι μία πρωτεΐνη του πλάσματος με δομή παρόμοια με αυτή του ινώδους, γεγονός που επιτρέπει στο προένζυμο αυτό να ενσωματωθεί στο σχηματιζόμενο ινώδες δίκτυο. Σε πρώτο στάδιο, ενεργοποιείται το προένζυμο πλασμινογόνο προς το ενεργό ένζυμο πλασμίνη, από ειδικές πρωτεΐνες, που ονομάζονται ενεργοποιητές του πλασμινογόνου. Η ενεργοποίησή αυτή λαμβάνει χώρα στο αίμα, ή και στην επιφάνεια του θρόμβου. Η πλασμίνη που δημιουργείται διασπά το ινώδες, προκαλώντας λύση του θρόμβου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα πρωτεΐνης που επάγει την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου αποτελεί ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (t-PA), ο οποίος παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και ενσωματώνεται στο θρόμβο κατά τη διαδικασία του σχηματισμού του. Άλλη μία τέτοια πρωτεΐνη είναι η ενδογενής πρωτεΐνη ενεργοποίησης του πλασμινογόνου, μονής αλυσίδας-ουροκινάση (scu-PA), που παράγεται από πολλά κύτταρα και ιστούς.

Ο t-PA μπορεί να οδηγήσει σε παραγωγή πλασμίνης και στην κυκλοφορία του αίματος, ωστόσο, ως πρωτεάση σερίνης, η πλασμίνη απενεργοποιείται γρήγορα μέσω της δέσμευσης με την ειδική σεπρίνη α₂-αντιπλασμίνη. Η παρουσία του ινώδους είναι σημαντική, αφενός για τη δράση του t-PA και αφετέρου για την προστασία της πλασμίνης από τις σεπρίνες του πλάσματος. Επιπλέον, η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, εκτός από το να μειώνει τη θρόμβωση, επάγει και την έκκριση του t-PA και ταυτόχρονα αναστέλλει και τη δράση του αναστολέα του (PAI-1).

Διάφορες καταστάσεις εντός του οργανισμού, όπως το στρες και η υποξία, μπορούν να επάγουν τη σύνθεση ενεργοποιητών του πλασμινογόνου, προάγοντας την ινωδόλυση. Η ρύθμιση της ινωδόλυσης βασίζεται στον έλεγχο της ισορροπίας μεταξύ των ενεργοποιητών του πλασμινογόνου και των αναστολέων τους, της ύπαρξης ινώδους και των αναστολέων της πλασμίνης. Αναστολείς της πλασμίνης είναι η α₂-αντιπλασμίνη και η α₂-μακροσφαιρίνη.

Παθολογικές καταστάσεις

Όπως περιγράφηκε παραπάνω, η αιμόσταση είναι μία φυσιολογική διαδικασία απαραίτητη για τον οργανισμό, αφού σε καταστάσεις τραυματισμού των αγγείων σταματά την αιμορραγία, προλαμβάνοντας την ανεξέλεγκτη απώλεια αίματος και προωθεί την επούλωση του τραύματος. Τι συμβαίνει όμως σε καταστάσεις που κάποιος από τους μηχανισμούς της αιμόστασης διαταραχθεί; Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ανεξέλεγκτη αιμορραγία, ή σε θρόμβωση του αίματος πέραν του επιθυμητού βαθμού.

Ωστόσο, ακόμη και όταν υπάρχουν όλες οι προϋποθέσεις για να λειτουργήσει φυσιολογικά ο μηχανισμός της αιμόστασης (φυσιολογικός αριθμός αιμοπεταλίων, παρουσία όλων των παραγόντων πήξης, ινωδόλυσης και των αναστολέων τους), η θρόμβωση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τα καρδιαγγειακά και ιδιαίτερα για το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, όπως αναφέρθηκε και στην αρχή του κεφαλαίου. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στο ότι η αιμόσταση δεν ενεργοποιείται μόνο από κάποιο φυσικό, μηχανικό τραυματισμό του ενδοθηλίου των αγγειακών τοιχωμάτων. Η διαδικασία της αθηρωμάτωσης προάγει τη θρόμβωση του αίματος με τον εξής μηχανισμό: γενετικοί και επίκτητοι παράγοντες (ηλικία, δυσλιπιδαιμία, διαβήτης, υπέρταση, κάπνισμα, παχυσαρκία, λιπαρή διατροφή, ανεπαρκής άσκηση) προάγουν τη δημιουργία αφρωδών κυττάρων και λιποειδών γραμμώσεων στον υποενδοθηλιακό χώρο, από τα οποία σε βάθος χρόνου σχηματίζεται η αθηρωματική πλάκα. Εφόσον συνεχίζουν να υπάρχουν οι παράγοντες κινδύνου, το αθήρωμα μεγαλώνει και αυξάνονται οι πιθανότητες να επέλθει ρήξη αυτού, με αποτέλεσμα τη βλάβη του υποκείμενου αγγειακού τοιχώματος και την επερχόμενη θρόμβωση ως φυσική απόκριση του οργανισμού. Η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και η επακόλουθος θρόμβωση ευθύνονται για το 60% περίπου των οξέων καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Παθολογικές καταστάσεις που οδηγούν σε αιμορραγία

Παθήσεις των αιμοπεταλίων: Θρομβοπενία

Θρομβοπενία υπάρχει όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μικρότερος των 100.000/μL. Η ελάττωση των αιμοπεταλίων μπορεί να επέλθει από ελάττωση παραγωγής τους στο μυελό των οστών, ή από αύξηση της καταστροφής τους. Θρομβοπενία μπορεί να εμφανιστεί και όταν ο αυξηθεί ο αριθμός τους που κυκλοφορεί ή λιμνάζει στο σπλήνα, όπως λ.χ. στις διάφορες σπληνομεγαλίες.

Ελάττωση της παραγωγής των αιμοπεταλίων μπορεί να επέλθει από τη λήψη μυελοτοξικών φαρμάκων (κυτταροστατικά, σουλφοναμίδες, τα οποία μπορούν να προκαλέσουν είτε ολική μυελική απλασία, ή μερική, που να αφορά μόνο την αιμοπεταλιακή σειρά. Επίσης, η διήθηση του μυελού των οστών από ξένο ιστό, για

παράδειγμα στις λευχαιμίες, μπορεί να προκαλέσει είτε πανκυτταροπενία, ή εκλεκτική ελάττωση μιας μόνο σειράς

Αύξηση της καταστροφής των αιμοπεταλίων συμβαίνει σε περιπτώσεις ανάπτυξης διάφορων τύπων αντισωμάτων, που καταστρέφουν τα αιμοπετάλια, καθώς και σε αυξημένη κατανάλωσή τους όπως συμβαίνει στη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, στο αιμολυτικό σύνδρομο και στη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα. Τα αντισώματα μπορεί να είναι αυτοαντισώματα και σπανιότερα αλλοαντισώματα ή αντισώματα σε φάρμακα. Αυτοαντισώματα εμφανίζονται στη λεγόμενη ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, στον συστηματικό ερυθματώδη λύκο και σε διάφορα άλλα αυτοάνοσα νοσήματα. Θρομβοπενία από αλλοαντισώματα είναι συνήθως η νεογνική θρομβοπενία και η μετά από μετάγγιση θρομβοπενία. Θρομβοπενία μπορεί να προκύψει και από τη χρήση διάφορων φαρμάκων είτε από καταστολή του μυελού των οστών (οιστρογόνα, διουρητικά θειαζίδης, οινόπνευμα), είτε από ανοσολογικό μηχανισμό (ηπαρίνη, ασπιρίνη, εντομοκτόνα κ.ά.)

Διαταραχές πήξης: Αιμορροφιλία

Η αιμορροφιλία είναι μία κληρονομική νόσος, που αφορά την πήξη του αίματος και χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενα αιμορραγικά επεισόδια. Οφείλεται στη μειωμένη παραγωγή ενός από τους παράγοντες της ενδογενούς οδού πήξης του αίματος και έτσι, ανάλογα με τον παράγοντα που λείπει διακρίνεται σε τρεις τύπους: την αιμορροφιλία Α (απουσία παράγοντα VIII), τη Β (απουσία του παράγοντα IX) και τη Γ (απουσία του παράγοντα XI).

Νόσος von Willebrand

Η νόσος von Willebrand είναι μία κληρονομική αιμορραγική νόσος, που χαρακτηρίζεται από ελάττωση του παράγοντα von Willebrand. Ο παράγοντας αυτός προάγει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και τη μεταξύ τους συγκόλληση και χρησιμεύει ως μεταφορέας του παράγοντα VIII. Η νόσος εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια, αλλά σε γενικές γραμμές οι αιμορραγικές εκδηλώσεις είναι ηπιότερες σε σχέση με αυτές της αιμορροφιλίας και αφορούν κυρίως στο δέρμα και τους βλεννογόνους.

Διαγνωστικά κριτήρια της νόσου von Willebrand είναι η παράταση του χρόνου ροής, εξαιτίας της σχέσης του παράγοντα von Willebrand με τα αιμοπετάλια και η ελάττωση της ποσότητας του παράγοντα von Willebrand στο αίμα.

Πρωτοπαθής ινωδόλυση

Η πρωτοπαθής ινωδόλυση είναι η παθολογική κατάσταση, κατά την οποία παρατηρείται αθρόα λύση του ινωδογόνου με αποτέλεσμα την εμφάνιση αιμορραγικών εκδηλώσεων. Η παθολογική αυτή κατάσταση είναι αποτέλεσμα ενεργοποίησης της πλασμίνης στη γενική κυκλοφορία και όχι τοπικά, όπως

συμβαίνει φυσιολογικά. Έτσι, οι φυσιολογικοί μηχανισμοί που απενεργοποιούν την πλασμίνη δεν επαρκούν για να την εξουδετερώσουν.

Η ενεργοποίηση γίνεται από την είσοδο στην κυκλοφορία ενεργοποιητών, όπως είναι πολλοί καρκινικοί ιστοί, που περιέχουν και ενεργοποιητές του πλασμινογόνου. Όμοιες ουσίες εκλύονται από διάφορους ιστούς κατά τη διάρκεια μεγάλων χειρουργικών επεμβάσεων (προστάτη, πνευμόνων κ.ά.).

Η ινωδόλυση μπορεί να ενεργοποιηθεί και εξωγενώς, μέσω της θεραπευτικής χορήγησης ενζύμων με θρομβολυτική δράση, όπως συμβαίνει για παράδειγμα σε περίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου. Τέλος, τα κλινικοεργαστηριακά επακόλουθα περιλαμβάνουν ελάττωση του ινωδογόνου, ελάττωση των παραγόντων πήξης, κυκλοφορία προϊόντων λύσης του ινωδογόνου κ.ά.).

Παθολογικές καταστάσεις που οδηγούν σε υπέρμετρη θρόμβωση

Παθήσεις αιμοπεταλίων: Θρομβοκυτταρώσεις-Θρομβοκυτταιμίες

Θρομβοκυττάρωση ονομάζεται η αντιδραστική αιμοπεταλιακή συσσώρευση, εξαιτίας αύξησης του αριθμού αιμοπεταλίων από παθολογικές Θρομβοκυττάρωση μπορεί να προκύψει μετά από σπληνεκτομή, μετά από αιμορραγία, στην αιμολυτική αναιμία, σε κακοήθεις παθήσεις, σε λοιμώδη νοσήματα και μετά τη χρήση διάφορων φαρμάκων, όπως η αδρεναλίνη.

Αυτόνομη (μη αντιδραστική) θρομβοκυττάρωση συμβαίνει στη θρομβοκυτταϊμία, η οποία περιγράφει την πρωτοπαθή, άγνωστης αιτιολογίας αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Πιθανολογείται ωστόσο ότι οφείλεται σε κάποια ανωμαλία των αιμοπεταλίων.

Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

Στο σύνδρομο της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης συνδυάζονται δύο αντίθετες παθοφυσιολογικές εκδηλώσεις: η δημιουργία θρόμβων (υπερπηκτικό φαινόμενο) και οι αιμορραγικές εκδηλώσεις (υποπηκτικό φαινόμενο).

Η δημιουργία θρόμβων ενεργοποιείται είτε από άμεση ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης του αίματος με ενεργοποίηση του παράγοντα X μέσω της απελευθέρωσης πρωτεολυτικών ενζύμων ή κάποιου ιστικού παράγοντα (όπως συμβαίνει σε πρόωρη αποκόλληση πλακούντα, σε δάγκωμα φιδιών, σε τραύμα ή διάφορες μορφές καρκίνου) από κύτταρα πλούσια σε ουσίες αντίστοιχες με τη θρομβοπλαστίνη (κύτταρα πλακούντα, ενδοθηλιακά, καρκινικά κύτταρα), είτε από έμμεση ενεργοποίηση του μηχανισμού πήξης μέσω της δημιουργίας ουσιών με θρομβοπλαστικές ιδιότητες από την αντίδραση ουσιών (ενδοτοξίνες, ιοί κ.ά.) με τον παράγοντα XII και τα αιμοπετάλια.

Ο σχηματισμός θρόμβων στη μικροκυκλοφορία προκαλεί κατανάλωση των παραγόντων πήξης του αίματος και των αιμοπεταλίων και κινητοποίηση του μηχανισμού της ινωδόλυσης για τη λύση των θρόμβων με αποτέλεσμα τις επερχόμενες αιμορραγικές εκδηλώσεις.

Υπερπηκτικότητα (θρομβοφιλία)

Η θρομβοφιλία μπορεί να αποδοθεί σε κληρονομικούς ή συχνότερα σε επίκτητους παράγοντες. Τα κληρονομικά αίτια περιλαμβάνουν γενετικές διαταραχές οι οποίες οδηγούν σε αντίσταση στην πρωτεΐνη C, ανεπάρκεια πρωτεϊνών C και S, ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III και δυσινωδογοναιμία, δηλαδή ανωμαλίες στη δομή του ινωδογόνου.

Όσον αφορά στα επίκτητα αίτια της υπερπηκτικότητας, πρόκειται συνήθως για άτομα τα οποία έχουν υποβληθεί σε εγχείρηση, ή εμφανίζουν εκτεταμένα τραύματα, ή για άτομα που πάσχουν από χρόνια συμφορητική καρδιοπάθεια ή διάφορες κακοήθειες παθήσεις, κυρίως όσες περιλαμβάνουν μεταστάσεις. Η αιτία είναι η απελευθέρωση ιστικών παραγόντων, που κινητοποιούν το μηχανισμό της πήξης, ή βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων, ή φλεβική στάση. Παθήσεις του αίματος που αυξάνουν τη γλοιότητά του, όπως θρομβοκυτταϊμία, ή ερυθραιμία προδιαθέτουν σε θρομβώσεις. Τέλος, διάφορα φάρμακα που επηρεάζουν το μηχανισμό πήξης του αίματος, όπως είναι τα αντισυλληπτικά δισκία τα οποία μειώνουν τα επίπεδα της αντιθρομβίνης III, μπορούν να προκαλέσουν θρομβώσεις.

Αθηροσκληρυντική διαδικασία και θρόμβωση

Η αθηροσκλήρωση είναι πάθηση των μεγάλων και μεσαίου μεγέθους αρτηριών και εκδηλώνεται κλινικά, ανάλογα με το αγγείο που αποφράσσεται, με ισχαιμικά καρδιακά επεισόδια, εγκεφαλικά επεισόδια, ή περιφερική αρτηριοπάθεια. Πρόκειται για μία προοδευτική, πιθανόν φλεγμονώδη παθολογική διεργασία, που χαρακτηρίζεται από εναπόθεση λιπιδίων και ινώδους ιστού στον έσω χιτώνα (Εικόνα . Σχηματική απεικόνιση της ιστολογικής δομής ενός αιμοφόρου αγγείου), από υποενδοθηλιακή εναπόθεση στις μεσαίου και μεγάλου μεγέθους αρτηρίες και από παρουσία στοιχείων φλεγμονής⁽²³⁾. Τα αγγεία που προσβάλλονται κατά κύριο λόγο είναι η αορτή, οι στεφανιαίες αρτηρίες, οι μηριακές και ιγνυακές, καθώς και οι καρωτίδες και σε μικρότερο βαθμό οι ενδοκρανιακές.

Η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρία προτείνει έξι στάδια ανάπτυξης των αθηρωματικών αλλοιώσεων⁽²⁴⁾:

1. Τύπος I: Αφρώδη κύτταρα. Χαρακτηρίζεται από είσοδο μονοκυττάρων στον υποενδοθηλιακό χώρο, μετατροπή τους σε μακροφάγα και ενσωμάτωση λιπιδίων
2. Τύπος II: Λιπώδεις γραμμώσεις. Συσώρευση πολλών αφρωδών κυττάρων υποενδοθηλιακά, που περιέχουν λιπίδια ενδοκυττάρια

3. Τύπος III: Παρουσία λιπιδίων και εξωκυττάρια

Τα στάδια 1 έως 3 θεωρούνται πρόδρομα των προχωρημένων αλλοιώσεων, αλλά δε δίνουν κλινικά συμπτώματα και θεωρούνται ως ένα βαθμό αναστρέψιμα

4. Τύπος IV: Πυρήνας λιπιδίων. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία λείων μυϊκών κυττάρων στον υποενδοθηλιακό χώρο και συσσώρευση περισσότερων λιπιδίων εξωκυττάρια, με αποτέλεσμα το σχηματισμό του λιπώδους πυρήνα
5. Τύπος V: Αθηρωματική πλάκα. Εναπόθεση συνδετικού ιστού και σχηματισμό ινώδους κάψας, που περιβάλλει το λιπώδη πυρήνα, με αποτέλεσμα το σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας
6. Τύπος VI: Επιλεγμένη αθηρωματική πλάκα. Είναι αθηρωματικές πλάκες, που έχουν ραγεί και που επιφέρουν έναρξη της διαδικασίας δημιουργίας θρόμβου, ή αιμορραγίας

Το στάδιο VI οδηγεί συνήθως σε κλινικά συμπτώματα, ανάλογα με τη θέση του αγγείου.

Η πορεία της αθηροσκλήρωσης

Το ενδοθήλιο των αρτηριών χρησιμεύει ως εκλεκτικός φραγμός στη διακίνηση μορίων μεταξύ κυκλοφορίας και τοιχώματος του αγγείου ⁽²⁵⁾. Όταν εξαιτίας εξωγενούς παράγοντα (υπέρταση, λειτουργική βλάβη από κάπνισμα ή Σακχαρώδη Διαβήτη) το ενδοθήλιο παρουσιάσει ανατομική βλάβη, τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενεργοποιούνται, με αποτέλεσμα την αύξηση της διαπερατότητάς τους, που επιτρέπει την είσοδο αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών στον ενδοθηλιακό χώρο, την έκφραση μορίων πρόσφυσης, που επιτρέπουν τη σύνδεση μονοκυττάρων και την είσοδό τους από τον αυλό του αγγείου στην έσω στοιβάδα του τοιχώματος και τη μείωση της ικανότητας αγγειοχάλασης.

Η αύξηση της διαπερατότητας του ενεργοποιημένου ενδοθηλίου του αγγειακού τοιχώματος έχει ως αποτέλεσμα την είσοδο LDL από την κυκλοφορία στον έσω χιτώνα του αγγείου. Όταν εισέρχεται η LDL στο υποενδοθήλιο υφίσταται περαιτέρω οξείδωση, υδρόλυση, πρωτεόλυση και γενικά τροποποίηση του μορίου της. Η τροποποιημένη LDL θεωρείται βασικός παράγοντας, που προάγει τη φλεγμονή και συμβάλλει στην ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Στη συνέχεια, εκφράζονται στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων μόρια πρόσφυσης των λευκοκυττάρων, όπως τα vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) και intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), σελεκτίνες E και κυρίως P και αυξητικοί παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί, καθώς δρουν στον αυλό του αγγείου, προσελκύουν κυρίως μονοκύτταρα αλλά και T- λεμφοκύτταρα από τον αυλό ⁽²⁶⁾. Μετά από αυτή τη διαδικασία πρόσφυσης στα ενδοθηλιακά

κύτταρα, μονοκύτταρα και Τ-λεμφοκύτταρα εισέρχονται στον υποενδοθηλιακό χώρο.

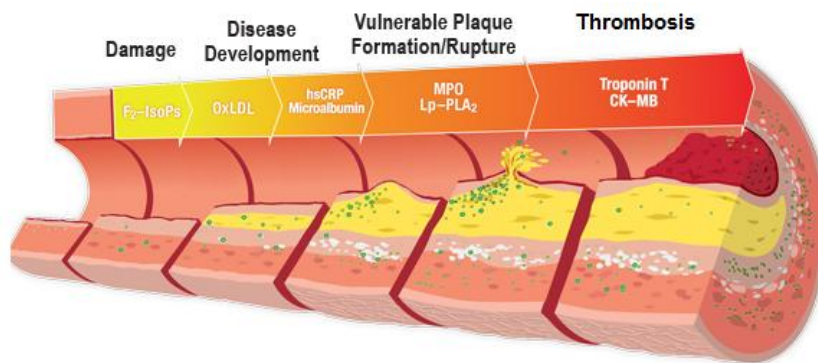
Εφόσον τα μονοκύτταρα εισέλθουν στον έσω χιτώνα μετατρέπονται σε μακροφάγα και εκφράζουν «scavenger» υποδοχείς. Οι υποδοχείς αυτοί προσλαμβάνουν την τροποποιημένη LDL, με αποτέλεσμα την ενσωμάτωση των εστέρων χοληστερόλης, που περιέχει και το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων. Τα αφρώδη κύτταρα αποτελούν την εναρκτήρια διεργασία της αθηροσκλήρυνσης και ακολουθεί ο σχηματισμός λιπωδών γραμμώσεων.

Κατά την πορεία της αθηροσκληρυντικής διαδικασίας, συνεχίζεται η συσσώρευση λιπιδίων μέσα και έξω από τα μακροφάγα. Αυτό συμβαίνει εν μέρει μετά από νέκρωση και απόπτωση των αφρωδών κυττάρων και ακολούθως από απελευθέρωση λιπιδίων εξωκυττάρια. Η δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας ωστόσο, εκτός από τη συσσώρευση λιπιδίων μέσα και έξω από τα μακροφάγα και την παρουσία παραγόντων φλεγμονής, χαρακτηρίζεται και από την παρουσία λείων μυϊκών κυττάρων⁽²⁷⁾.

Τα λεία μυϊκά κύτταρα βρίσκονται φυσιολογικά στο μέσο χιτώνα του αγγείου. Από εκεί κατά την αθηροσκληρυντική διαδικασία μεταφέρονται στον έσω χιτώνα. Η μεταφορά και ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων προάγονται, από τις κυττοκίνες και τους αυξητικούς παράγοντες (όπως τον παράγοντα platelet derived growth factor PDGF), που προέρχονται από τα διεγερμένα μακροφάγα, τα Τ-λεμφοκύτταρα και τις τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες.

Με τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, δημιουργείται η ινώδης κάψα. Η κάψα αποτελείται από ίνες κολλαγόνου, πρωτεογλυκάνες ενεργοποιημένα λεία μυϊκά κύτταρα και παράγοντες φλεγμονής. Η βλάβη αυτή πλέον ονομάζεται αθήρωμα ή αθηρωματική πλάκα και είναι τυπικό εύρημα στη διαδικασία της αθηροσκλήρυνσης. Αποτελείται από έναν πυρήνα πλούσιο σε λιπίδια, που περιβάλλεται από την ινώδη κάψα. Όσο παχύτερη και σταθερότερη είναι η κάψα αυτή, τόσο μικρότερος ο κίνδυνος ρήξης της αθηρωματικής πλάκας, επερχόμενης καταστροφής του αγγειακού τοιχώματος και πυροδότησης της έναρξης της διαδικασίας της θρόμβωσης.

Ο τρόπος με τον οποίο προχωρά η διαδικασία της αθηροσκλήρωσης από την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, ως τη δημιουργία και ρήξη της πλάκας, η οποία δημιουργεί κατάλληλο έδαφος για την έναρξη της διαδικασίας της θρόμβωσης παρουσιάζεται σχηματικά στην Εικόνα 1.5.



Εικόνα 1.7. Η πορεία της αθηροσκληρυντικής διαδικασίας μέχρι τη ρήξη της πλάκας και τη θρόμβωση

Η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας από παθολογοανατομικές μελέτες, φάνηκε ότι εξαρτάται από τους εξής παράγοντες ⁽²⁸⁾:

- Το μέγεθος του πυρήνα των λιπιδίων (όσο μεγαλύτερη η συγκέντρωση λιπιδίων στον πυρήνα, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα για ρήξη της πλάκας)
- Την παρουσία φλεγμονωδών στοιχείων
- Τη σχετική έλλειψη λείων μυϊκών ινών
- Την ύπαρξη θρόμβων
- Τις διαβρώσεις της πλάκας

Γενικά πάντως, οι ασταθείς πλάκες είναι αυτές που χαρακτηρίζονται ιστολογικά από μεγάλο πυρήνα λιπιδίων, λεπτή ινώδη κάψα με πολλά φλεγμονώδη κύτταρα. Ο κίνδυνος ρήξης αυξάνεται παρουσία διαβρώσεων, θρόμβωσης, ή αιμορραγίας.

Ο μηχανισμός με τον οποίο γίνεται η ρήξη δεν είναι απόλυτα γνωστός, αλλά φαίνεται να συμμετέχουν πολλές επιμέρους διαδικασίες.

Τα μακροφάγα αποδομούν την εξωκυττάρια ουσία είτε με φαγοκυττάρωση, είτε εκκρίνοντας πρωτεολυτικά ένζυμα, τα οποία αποδομούν το κολλαγόνο της ινώδους κάψας. Τέτοια ένζυμα είναι οι πεταλλοπρωτεάσες, οι κολλαγενάσες, οι πρωτεάσες σερίνης (πλασμινογόνο και ο ενεργοποιητής του t-PA) κ.ά. Επίσης, τα ενεργοποιημένα μακροφάγα παράγουν διάφορους παράγοντες, οι οποίοι συμβάλουν σε μεγαλύτερη συγκέντρωση μονοκυττάρων και αιμοπεταλίων και ενεργοποιούν τη διαδικασία της θρόμβωσης.

Τα Τα-λεμφοκύτταρα παράγουν την ιντερφερόνη-γ, η οποία μπορεί να αναστείλει τη σύνθεση κολλαγόνου. Παράλληλα, παρατηρείται και αυξημένος καταβολισμός της εξωκυττάριας ουσίας που σταθεροποιεί την ινώδη κάψα. Φυσιολογικά, τα λεία μυϊκά κύτταρα παράγουν κολλαγόνο, αποκαθιστώντας τις απώλειες, εφόσον όμως υπάρχει ελάττωση των λείων μυϊκών κυττάρων, η ινώδης κάψα λεπταίνει και υφίσταται ρήξη ευκολότερα.

Άλλη μία αιτία ρήξης της αθηρωματικής πλάκας θεωρείται η μεγάλη αύξηση σε μέγεθος του πυρήνα των λιπιδίων, διότι σε αυτήν την περίπτωση μπορεί να προκληθεί η ρήξη από μηχανικά αίτια, ενώ ρήγματα παρουσιάζονται και στις άκρες της αθηρωματικής πλάκας. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στα σημεία αυτά υπάρχουν συσσωρευμένα πολλά αφρώδη κύτταρα τα οποία πιθανολογείται ότι εκκρίνουν φλεγμονώδεις παράγοντες, που παίζουν ρόλο στη ρήξη της πλάκας και προάγουν τη διαδικασία της θρόμβωσης.

Η πιο επικίνδυνη επιπλοκή από τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας είναι, όπως προαναφέρθηκε, η πρόκληση θρόμβωσης, με αποτέλεσμα οξεία ισχαιμικά επεισόδια ⁽²⁹⁾. Το αν θα επέλθει τελικά θρόμβωση εξαρτάται από τοπικούς παράγοντες, από πιθανή διαταραχή της αιματικής ροής στην περιοχή, καθώς και από πιθανή θρομβοφιλική διάθεση του ατόμου. Η φλεγμονή για παράδειγμα, με τοπικές εκδηλώσεις, όπως η έκφραση ιστικών παραγόντων και η αναστολή της δράσης του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, εκτός από την αποσταθεροποίηση της πλάκας, προάγει και τη θρόμβωση.

Αντιπηκτικά φάρμακα

Υπάρχουν διάφορα φάρμακα που χρησιμοποιούνται κλινικά για την πρόληψη ή την αντιστροφή της θρόμβωσης. Μια από τις συνηθέστερες εφαρμογές τους είναι η πρόληψη, ή η θεραπεία του εμφράγματος του μυοκαρδίου, το οποίο συχνά είναι αποτέλεσμα της βλάβης του ενδοθηλίου. Μια τέτοια βλάβη πυροδοτεί τη θρόμβωση, ενώ παράλληλα παρεμβαίνει και στις φυσιολογικές αντιπηκτικές λειτουργίες των ενδοθηλιακών κυττάρων. Για παράδειγμα, η αθηροσκλήρωση παρεμβαίνει στην ικανότητα έκκρισης μονοξειδίου του αζώτου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Η ασπιρίνη αναστέλλει το ένζυμο κυκλο-οξυγονάση στην οδό των εικοσανοειδών, που δημιουργούν προσταγλαδίνες και θρομβοξάνες. Δεδομένου ότι η θρομβοξάνη A_2 , που παράγεται από τα αιμοπετάλια, παίζει σημαντικό ρόλο στη συσσώρευσή τους, η ασπιρίνη περιορίζει τόσο την αιμοπεταλιακή συσσώρευση, όσο και την επακόλουθη πήξη. Είναι σημαντικό, ότι χαμηλές δόσεις ασπιρίνης, προκαλούν μία σταθερή μείωση της δραστηριότητας της κυκλο-οξυγονάσης των αιμοπεταλίων και όχι αυτής των ενδοθηλιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα να αναστέλλεται ο μεταβολισμός των εικοσανοειδών μόνο στα αιμοπετάλια, προς παραγωγή θρομβοξάνης A_2 και όχι στα ενδοθηλιακά κύτταρα προς παραγωγή προστακυκλίνης, η οποία εξακολουθεί να παράγεται αναστέλλοντας την αιμοπεταλιακή συσσώρευση. Έτσι, η χορήγηση ασπιρίνης μετά από ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου περιορίζει σημαντικά την εμφάνιση αιφνίδιου θανάτου και υποτροπής. Άλλα φάρμακα, που παρεμβαίνουν στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων είναι οι αναστολείς του ινωδογόνου, οι οποίοι αναστέλλουν τη δέσμευση του ινωδογόνου στα αιμοπετάλια.

Μια άλλη κατηγορία αντιπηκτικών φαρμάκων είναι αυτά που παρεμβαίνουν στη δράση της Βιταμίνης Κ. Η Βιταμίνη Κ απορροφάται από το έντερο με τη βοήθεια χολικών αλάτων και όπως προαναφέρθηκε, είναι απαραίτητη για την παραγωγή της προθρομβίνης και αρκετών άλλων παραγόντων πήξης από το ήπαρ (VII, IX, X, II). Τα φάρμακα αυτά αναφέρονται συνολικά ως αντιπηκτικά φάρμακα χορηγούμενα από το στόμα.

Η ηπαρίνη, παράγοντας που αποτελεί το φυσιολογικό συνένζυμο της αντιθρομβίνης III στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μπορεί επίσης να χορηγηθεί ως φάρμακο. Με τη χορήγησή της, δεσμεύεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και εκτός από τη διευκόλυνση της δράσης της αντιθρομβίνης III, αναστέλλει και τη λειτουργία των αιμοπεταλίων.

Τέλος, υπάρχει και μία κατηγορία φαρμάκων, που δε δρουν προληπτικά, όπως οι προηγούμενες αλλά προκαλούν τη λύση του θρόμβου, αφού αυτός έχει σχηματιστεί. Η χρήση τους εστιάζει στη θρομβολυτική θεραπεία. Η ενδοφλέβια χορήγηση ανασυνδυασμένου t-PA, ή ενός πρωτεολυτικού φαρμάκου, της στρεπτοκινάσης, μέσα σε τρεις ώρες από ένα έμφραγμα περιορίζει σημαντικά τη βλάβη του μυοκαρδίου και τη θνησιμότητα. Η χορήγηση ανασυνδυασμένου t-PA έχει αποδειχθεί αποτελεσματική και για τον περιορισμό της εγκεφαλικής βλάβης, μετά από ένα εγκεφαλικό επεισόδιο, που οφείλεται σε απόφραξη ενός αιμοφόρου αγγείου.

Κεφάλαιο 2^ο

Διατροφή και καρδιαγγειακή νόσος

Η υγεία του ατόμου είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μιας σειράς από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η διατροφή είναι ένας τέτοιος περιβαλλοντικός παράγοντας και μάλιστα μεγάλης σημασίας, διότι καθώς η γενετική του ανθρώπινου είδους παραμένει αναλλοίωτη τα τελευταία 10.000, σημαντικές αλλαγές έχουν επέλθει στην πρόσληψη τροφής, την ενεργειακή δαπάνη και τη σωματική δραστηριότητα ⁽³⁰⁾.

Διατροφή πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, όσπρια, προϊόντα ολικής άλεσης, ψάρια, ξηρούς καρπούς και χαμηλά σε λίπος γαλακτοκομικά, έχει γενικά, προστατευτικά αποτελέσματα στην υγεία. Η παραδοσιακή Μεσογειακή διατροφή συγκεντρώνει όλα αυτά τα χαρακτηριστικά, ενώ περιλαμβάνει εκτός από τα αντιοξειδωτικά των φρούτων και των λαχανικών και αυτά του ελαιολάδου ⁽³¹⁾. Έχει βρεθεί ότι η Μεσογειακή διατροφή συνεισφέρει στην πρόληψη όχι μόνο της καρδιαγγειακής νόσου, αλλά και διάφορων μορφών καρκίνου, νόσων του γαστρεντερικού και άλλων ασθενειών ^{(31), (32)}.

Όπως αναφέρθηκε και στο πρώτο κεφάλαιο, η διατροφή αποτελεί έναν σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο, αλλά και έναν παράγοντα που επιδρά σε άλλους παράγοντες του καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι η υπέρταση, οι δυσλιπιδαιμίες και η παχυσαρκία (WHO, 2002). Επιδημιολογικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε συγκεκριμένους πληθυσμούς έχουν δείξει ότι η διαίτα είναι ένας καθοριστικός παράγοντας κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο και τη θνησιμότητα.

Η Μελέτη των επτά Χωρών ^{(33), (34)} είναι μία από τις πρώτες προσπάθειες που έγιναν με σκοπό να εξηγηθεί γιατί τα ποσοστά θανάτων από στεφανιαία νόσο διαφέρουν τόσο πολύ μεταξύ των διαφορετικών πληθυσμών. Ξεκίνησε τα τέλη του 1950, αφορούσε επτά χώρες (Ιταλία, πρώην Γιουγκοσλαβία, Ολλανδία, ΗΠΑ, Ελλάδα, Φινλανδία, Ιαπωνία) και διήρκεσε 25 χρόνια. Δεκαοκτώ διαφορετικές ομάδες τροφίμων και συνδυασμοί μελετήθηκαν και συγκρίθηκε η πρόσληψή τους. Από τις αναλύσεις αναδείχθηκε ότι η υψηλή πρόσληψη κορεσμένου λίπους ήταν το πιο καθοριστικό στοιχείο για τη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο κατά την 25ετή διάρκεια της μελέτης. Επίσης, σημαντική αντίστροφη συσχέτιση εμφανίστηκε με την πρόσληψη αντιοξειδωτικών και φλαβονοειδών και τη θνησιμότητα από τη στεφανιαία νόσο. Έτσι, μία διαίτα φτωχή σε κορεσμένα λίπη ζωικής προέλευσης και πλούσια σε φυτικά προϊόντα, όπως το πρότυπο της Μεσογειακής διατροφής σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο θανάτου από στεφανιαία νόσο. Αξίζει βέβαια να

σημειωθεί ότι τότε η σημασία των ω-3 λιπαρών οξέων δεν είχε ανακαλυφθεί και εξεταστεί ακόμα.

Ακόμα, μεγάλες διαφορές παρατηρήθηκαν στις διάφορες χώρες με τις ΗΠΑ να πρωτοστατούν στην κατανάλωση κρέατος και τη Β. Ευρώπη στην πρόσληψη γαλακτοκομικών. Αντίθετα, υψηλή βρέθηκε η πρόσληψη φυτικών τροφίμων, οσπρίων, ψαριού και κρασιού στη Νότια Ευρώπη, σόγιας, ψαριού και δημητριακών στην Ιαπωνία. Η μελέτη αυτή έδειξε συγκεκριμένα, ότι ο πληθυσμός της Κρήτης εμφανίζει τα χαμηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακής νόσου και καρκίνου (35). Το γεγονός αυτό αποδίδεται στο ότι η παραδοσιακή Μεσογειακή διατροφή το 1960 στην Κρήτη χαρακτηριζόταν από μεγάλη κατανάλωση λιπιδίων (40-43% των ολικών θερμίδων), τα περισσότερα από τα οποία προέρχονταν από το μονοακόρεστο ελαϊκό οξύ του ελαιολάδου, αλλά και από τα ω-3 λιπαρά οξέα των ψαριών, από μεγάλη κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης, φρούτων και λαχανικών και μέτρια κατανάλωση πρωτεϊνών (το 85% της οποίας ήταν φυτικής προέλευσης). Επίσης υπήρχε και μέτρια κατανάλωση οινοπνεύματος, κυρίως κρασιού, σε κάθε γεύμα ⁽³⁶⁾. Έτσι μέσα από αυτή τη διαπίστωση αναδείχθηκε για πρώτη φορά το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής.

Επιπρόσθετα, πληθυσμοί που χαρακτηρίζονται από μακροζωία και μικρή επίπτωση στεφανιαίας νόσου και εμφράγματος, έχουν βρεθεί να καταναλώνουν δίαιτες πλούσιες σε ψάρι ⁽³⁷⁾, καθώς επίσης σε πολυφαινόλες και φλαβονοειδή ⁽³⁸⁾, όπως αυτά που υπάρχουν στο ελαιόλαδο και στο κρασί, φρούτα και λαχανικά ⁽³⁹⁾, δημητριακά και όσπρια ⁽⁴⁰⁾, καρυκεύματα και τσάι ⁽⁴¹⁾. Σημαντικά δεδομένα αποδεικνύουν ακόμη, ότι οι δίαιτες, που χρησιμοποιούν μη υδρογονωμένα ακόρεστα λίπη ως κατεξοχήν πηγή διαιτητικού λίπους, ακατέργαστους σπόρους ως κύριο είδος υδατανθράκων, αφθονία φρούτων και λαχανικών και επαρκή ποσότητα ω-3 λιπαρών οξέων, που προέρχονται κυρίως από λιπαρά ψάρια, μπορούν να προσφέρουν σε μεγάλο βαθμό προστασία απέναντι στα καρδιαγγειακά νοσήματα ⁽⁴²⁾.

Σε μία προσπάθεια να εκτιμηθούν να εκτιμηθούν τα επίπεδα ορισμένων παραγόντων κινδύνου στην Ελλάδα, διεξήχθη η πληθυσμιακή έρευνα υγείας και διατροφής ΑΤΤΙΚΗ ⁽⁴³⁾, ⁽⁴⁴⁾. Στο πρωτόκολλο αυτό, αρχικά πραγματοποιήθηκε η εκτίμηση των διαιτητικών συνηθειών του δείγματος με τη χρήση ενός έγκυρου ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ), καθώς και η πρόσληψη αλκοόλ σε γραμμάρια αιθανόλης. Στη συνέχεια, εκτιμήθηκε η προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή, με τη βοήθεια ενός σκορ, βασισμένου στην πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής. Τέλος, συσχετίστηκε η προσκόλληση στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο με διάφορους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά, όπως είναι η υπέρταση και οι δυσλιπιδαιμίες. Μεταξύ αυτών των παραγόντων, εξετάσθηκε και η σχέση της Μεσογειακής διατροφής με τα επίπεδα

συγκέντρωσης το πλάσμα της CRP, την IL-6, των λευκών αιμοσφαιρίων, του ινωδογόνου και της ομοκυστεΐνης. Από τη δοκιμή αυτή βρέθηκε ότι οι εθελοντές που ήταν πιο κοντά στο πρότυπο της Μεσογειακής διατροφής παρουσίαζαν μειωμένα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής και θρόμβωσης⁽⁴⁵⁾.

Γενικότερα, η Μεσογειακή διατροφή έχει αποδειχθεί ότι συνεισφέρει στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, ενώ από μελέτες παρέμβασης φαίνεται ότι δεν είναι μόνο τα συστατικά καθεαυτά, τα οποία ασκούν αυτή την επίδραση⁽³¹⁾. Η μελέτη HALES έδειξε ότι άτομα ηλικίας 70 έως 90 ετών, που ακολουθούν τη Μεσογειακή διατροφή, δεν καπνίζουν τουλάχιστον τα τελευταία 15 χρόνια, είναι φυσικά δραστήρια και καταναλώνουν μέτρια ποσότητα αλκοόλ, παρουσιάζουν λιγότερη από τη μισή θνησιμότητα για καρδιαγγειακή νόσο, καρκίνο, ή άλλη αιτία. Στην εν λόγω μελέτη το 60% - 64% της θνησιμότητας συσχετίστηκε με έλλειψη προσκόλλησης στο μεσογειακό πρότυπο⁽³⁴⁾.

Η αξία του ψαριού στη διατροφή

Διαπιστώθηκε από τα παραπάνω, ότι η κατανάλωση ψαριού είναι ένας σημαντικός παράγοντας της διατροφής που δρα προστατευτικά έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Το ενδιαφέρον ωστόσο για το δυνητικό προστατευτικό ρόλο του ψαριού στα καρδιαγγειακά ξεκινά ήδη από τη δεκαετία του 1950, με την αναγνώριση του γεγονότος ότι οι Εσκιμώοι παρουσίαζαν πολύ χαμηλά ποσοστά στεφανιαίας νόσου, παρά το γεγονός ότι κατανάλωναν δίαιτα με πολύ υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος. Στη συνέχεια, διευκρινίστηκε το γεγονός ότι τα μακράς αλύσου ω-3 που βρίσκονταν στα ψάρια και τα ιχθυέλαια ασκούν σημαντικές καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις και ότι η κατανάλωσή τους σε μεγάλες ποσότητες από τους Εσκιμώους πιθανόν να εξηγεί το παράδοξο αυτό⁽⁴⁶⁾.

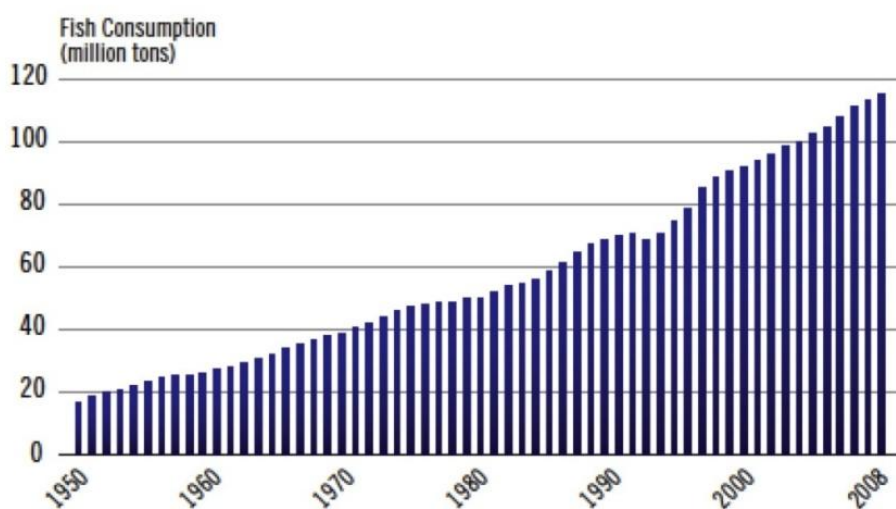
Πιο πρόσφατα, πολλές επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων μακράς αλύσου, μέσω της κατανάλωσης ψαριού και της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα, αλλά και μεταξύ της κατανάλωσης ψαριού και διάφορων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι η θρόμβωση του αίματος. Οι μελέτες αυτές να αναπτυχθούν αναλυτικά στο επόμενο κεφάλαιο.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, η Αμερικανική εταιρία καρδιολογίας συνιστά την κατανάλωση τουλάχιστον 2 φορές την εβδομάδα ψαριού και ιδιαίτερα λιπαρού στο γενικό πληθυσμό, με σκοπό την πρωτογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Για τους ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο, συνιστάται η πρόσληψη 1g EPA & DHA την ημέρα (AHA, 2006), ενώ τέλος αναφέρεται ότι συμπλήρωμα EPA και DHA μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμο για ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαμία (2-4g/ημέρα μειώνουν τα TG 20-40%) (AHA, 2006).

Επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν στην κατανάλωση ψαριού (WHO, 2003)

Σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού υγείας, αλλά και του Οργανισμού Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών, η συνολική διαθεσιμότητα, αλλά και η κατανάλωση ψαριών τα τελευταία χρόνια ακολουθεί μία σταθερή ανοδική πορεία, της τάξης του 3,6% ετησίως, από το 1961.

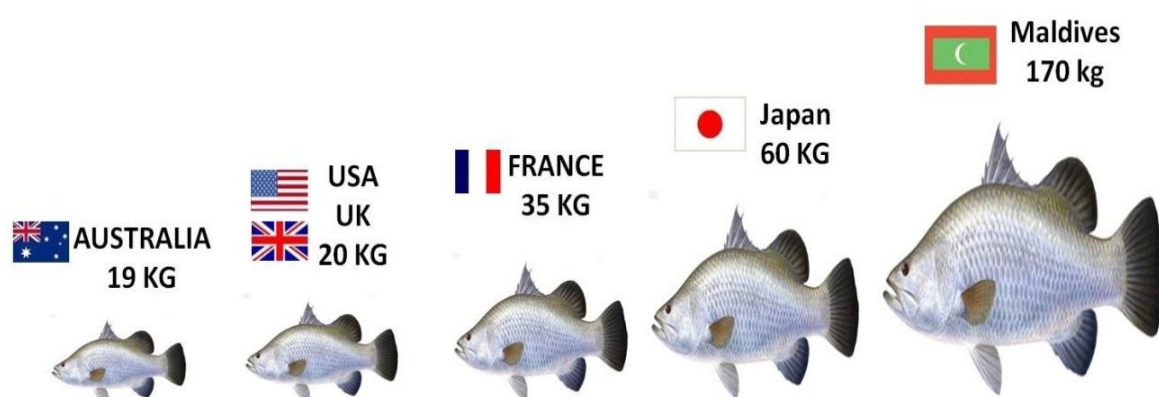
Η πρόσληψη πρωτεΐνης από ψάρια αντιπροσωπεύει πάνω από το 15% της συνολικής πρωτεϊνικής πρόσληψης, ζωικής προέλευσης, του πληθυσμού παγκοσμίως, ενώ η φαινομενική κατανάλωση ψαριών κατά κεφαλήν αυξήθηκε από 9Kg ετησίως, τις αρχές τις δεκαετίας του 1960 σε 16Kg το 1997. Επομένως, η κατά κεφαλήν διαθεσιμότητα ψαριού διπλασιάστηκε μέσα σε σαράντα χρόνια, ξεπερνώντας το ρυθμό αύξησης του πληθυσμού.



Γράφημα 2.1. Κατανάλωση ψαριού παγκοσμίως με το πέρασμα των χρόνων (Food and Agricultural Organization of the United Nations, 2011)

Ωστόσο, παρά τη γενικότερη αύξηση στην κατανάλωσή του τα τελευταία έτη, ο ρόλος του ψαριού στη διατροφή παρουσιάζει τόσο τοπικές, όσο και εθνικές αποκλίσεις, οι οποίες βασίζονται στο εισόδημα της κάθε περιοχής. Πιο συγκεκριμένα, στις βιομηχανοποιημένες χώρες, όπου οι δίαιτες γενικά περιέχουν πιο διαφοροποιημένες πηγές ζωικών πρωτεϊνών, η κατά κεφαλήν κατανάλωση ψαριού έχει αυξηθεί από 19,7 σε 27,7Kg ετησίως, αριθμός που αντιπροσωπεύει περίπου 1% αύξηση της κατανάλωσης κάθε χρόνο. Σχετικά με τις χώρες χαμηλού εισοδήματος, οι οποίες συχνά χαρακτηρίζονται και από έλλειψη τροφής, η κατά κεφαλήν προμήθεια ψαριού δεν ξεπερνούσε το 30% σε σχέση με την προμήθεια των αναπτυγμένων χωρών. Το χάσμα αυτό βέβαια, σταδιακά μειώθηκε, τόσο, που το 1997 η μέση κατανάλωση ψαριού σε αυτές τις χώρες έφτασε στο 70% σε σχέση με την κατανάλωση των πιο εύπορων λαών.

Σύμφωνα με σύγχρονα δεδομένα, η κατανάλωση ψαριού, αποδίδει έως και 180Kcal την ημέρα, κατά κεφαλήν, αλλά αυτά τα υψηλά επίπεδα αφορούν κυρίως σε περιορισμένες χώρες, όπου υπάρχει έλλειψη εναλλακτικών πρωτεϊνικών πηγών, που παράγονται τοπικά, ή σε χώρες όπου υπάρχει έντονη προτίμηση στο ψάρι και τα προϊόντα του, όπως είναι η Ιαπωνία, η Ισλανδία και κάποια μικρά νησιωτικά κρατίδια. Πιο αντιπροσωπευτικά, η κατανάλωση ψαριού αποδίδει 20 με 30 θερμίδες κατά κεφαλήν, ημερησίως. Παγκοσμίως, περίπου 1 δις άνθρωποι εξαρτώνται από το ψάρι, ως βασική πηγή πρωτεΐνης, γεγονός που αφορά περισσότερο παραλιακές χώρες, ενώ το 20% περίπου του πληθυσμού παγκοσμίως αντλεί τουλάχιστον το ένα πέμπτο της πρωτεϊνικής πρόσληψης από την κατανάλωση ψαριών.

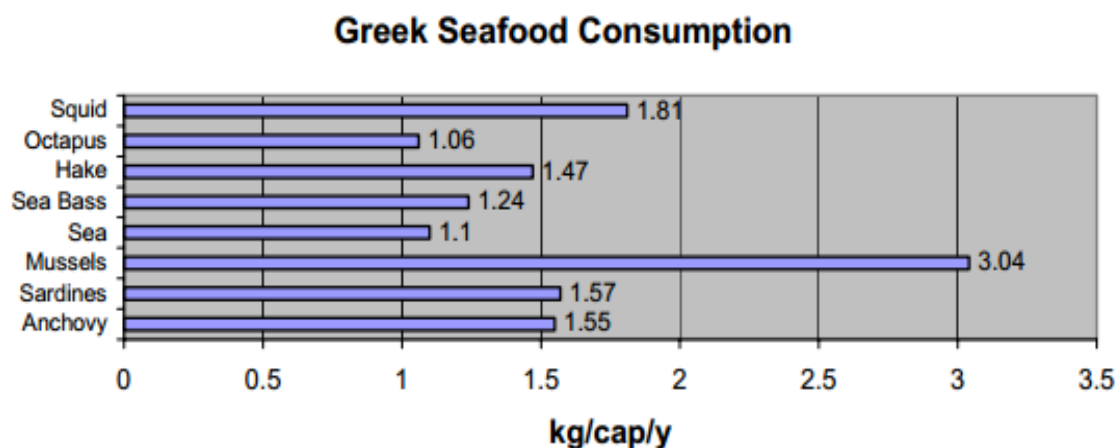


Εικόνα 2.1.Ετήσια κατά κεφαλήν κατανάλωση ψαριού
(Food and Agricultural Organization of United States, 2011)

Στοιχεία για την Ελλάδα⁽⁴⁷⁾

Στα ελληνικά ύδατα υπάρχουν πάνω από 80 διαφορετικά είδη ψαριών, σύμφωνα με το ινστιτούτο περιβαλλοντικών ερευνών, από τα οποία τα κυριότερα είναι ο γαύρος, η σαρδέλα, ο μπακαλιάρος και η γόπα. Επιπλέον, στην Ελλάδα εισάγονται κυρίως θαλασσινά από γειτονικές χώρες της Μεσογείου, ενώ πραγματοποιούνται και αντίστοιχες εξαγωγές.

Η κατά κεφαλήν κατανάλωση ψαριού και θαλασσινών στην Ελλάδα, σύμφωνα με στοιχεία της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας ξεπερνά τα 12Kg το χρόνο, με τα μύδια και τα καλαμάρια να κατέχουν τις πρώτες θέσεις στις προτιμήσεις των καταναλωτών και να ακολουθούν ο γαύρος και η σαρδέλα. Ακολουθούν ο μπακαλιάρος, το λαυράκι και η συναγρίδα, ενώ στην τελευταία θέση βρίσκεται το χταπόδι.



Γράφημα 2.2.Ετήσια κατά κεφαλήν κατανάλωση ψαριών και θαλασσινών στην Ελλάδα (National Statistical Services of Greece, 1999)

Διατροφική σύσταση ψαριού⁽⁴⁸⁾

Το ψάρι είναι μία τροφή πλούσια σε πρωτεΐνες υψηλής βιολογικής αξίας, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου. Επίσης, είναι πλούσιο σε βιταμίνες, όπως A, D, B₃ και αποτελεί καλή πηγή ιχνοστοιχείων, όπως είναι ο φώσφορος, το ασβέστιο, ο σίδηρος και ο ψευδάργυρος.

Species	Water%	Lipid%	Protein%	Energy value (KJ/100g)
Blue whiting	79-80	1.9-3.0	13.8-15.9	314-188
Cod	78-83	0.1-0.9	15.0-19.0	295-332
Eel	60-71	8.0-31.0	14.4	
Herring	60-80	0.4-22.0	16.0-19.0	
Plaice	81	1.1-3.6	15.7-17.8	332-452
Salmon	67-77	0.3-14.0	21.5	
Trout	70-90	1.2-10.8	18.8-19.1	
Tuna	71-77	4.1	25.2	581
Norway lobster	77	0.6-2.0	19.5	369

Πίνακας 2.1.Χημική σύσταση διάφορων ψαριών (Murray and Burt, 1969)

Το ποσοστό της πρωτεΐνης του ψαριού κυμαίνεται από 15-20%. Σε αυτές περιλαμβάνονται πρωτεΐνες υψηλής βιολογικής αξίας, όπως το κολλαγόνο, που ανήκει στην κατηγορία των δομικών πρωτεϊνών και είναι μία από τις πιο διαδεδομένες ζωικές πρωτεΐνες. Είναι σημαντικό, ότι αν και αποτελεί κυρίως συστατικό των οστών και του δέρματος, εμπεριέχεται και στο βρώσιμο τμήμα του ψαριού. Εκτός όμως από το κολλαγόνο, το ψάρι διαθέτει και ιχθυουλίνη, η οποία επίσης προσφέρει στον οργανισμό τα απαραίτητα αμινοξέα και περιλαμβάνεται σε λευκώματα του ψαριού (Μόρτογλου, 2002).

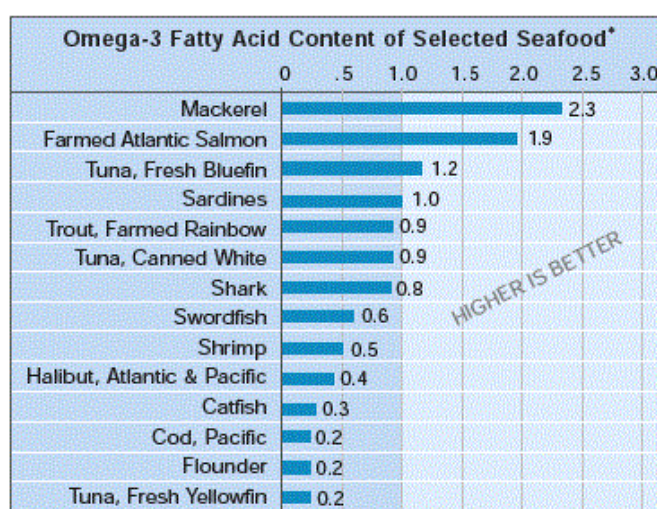
Το σημαντικότερο ίσως θρεπτικό συστατικό του ψαριού και κατ' επέκταση των θαλασσινών, είναι τα λιπαρά οξέα που περιέχουν. Η περιεκτικότητα σε λίπος διαφέρει σε μεγάλο βαθμό μεταξύ των διαφορετικών ειδών. Τα άπαχα ψάρια, όπως

είναι ο μπακαλιάρος και η γλώσσα περιέχουν λιγότερο από 5% συνολικό λίπος, ενώ η περιεκτικότητα σε λίπος των λιπαρών ψαριών, όπως ο σολομός, η ρέγγα και το σκουμπρί φτάνει έως και στο 15%. Σε γενικές γραμμές, η περιεκτικότητα σε λίπος μπορεί να εκτιμηθεί και από το χρώμα της σάρκας του ψαριού, η οποία γίνεται πιο σκούρα όσο ανεβαίνει η περιεκτικότητα σε λίπος. Επιπλέον, η περιεκτικότητα του ίδιου ψαριού σε λίπος μπορεί να μεταβληθεί ανάλογα με την εποχή, ή τον τρόπο εκτροφής.

Fat content in a 3 ounce cooked Serving of Common Types of Fish and Shellfish	
High Fat (10g or more)	Herring, Mackerel, Sardines, Salmon (Atlantic, Coho, Sockeye and Chinook)
Medium Fat (5-10g)	Bluefish, Catfish, Rainbow trout, Swordfish
Low Fat (2-5g)	Tilapia, Halibut, Mussels, Ocean perch, Oysters, Pacific rockfish, Salmon (Chum, Pink)
Very Low Fat (less than 2 g)	Crab, Clams, Cod, Flounder/sole, Haddock, Hake, Lobster, Mahi-mahi, Pollock, Scallops, Shrimp, Tuna

Πίνακας 2.2.Περιεκτικότητα λίπους σε 85 γρ. μαγειρεμένου ψαριού

Το μεγαλύτερο μέρος του λίπους που περιέχεται στα ψάρια αποτελείται από μακράς αλύσου ω-3 λιπαρά οξέα, και συγκεκριμένα εικοσιπεντανοϊκό (EPA) (20:5ω3) και δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA) (22:6ω-3). Επίσης, σε μικρότερες ποσότητες, περιέχουν και λινολενικό οξύ (18:3ω-3), ένα απαραίτητο λιπαρό οξύ, το οποίο δε συντίθεται από τον ανθρώπινο οργανισμό και ως εκ τούτου πρέπει να προσλαμβάνεται μέσω της τροφής. Τα παραπάνω λιπαρά οξέα αποτελούν πρόδρομες ουσίες των εικοσανοειδών, τα οποία συμμετέχουν στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και της πήξης του αίματος (Willet et al, 1994). Τα περισσότερα ψάρια παρέχουν τουλάχιστον 1γρ. EPA και DHA ανά 100γρ. ψαριού.



All content in grams per 100 grams, raw

*EPA and DHA

Γράφημα 2.3.Περιεκτικότητα ω-3 λ. ο. σε διάφορα ψάρια (USDA Nutrient Database for Standard Reference, Release 16, 2003)

Εκτός από ω-3, τα ψάρια περιέχουν και μικρότερες ποσότητες ω-6 λιπαρών οξέων. Σε αυτά ανήκουν το λινελαϊκό οξύ (18:2ω-6), το οποίο επίσης αποτελεί απαραίτητο λιπαρό οξύ, το αραχιδονικό οξύ (20:4ω-6) και το γ-λινολενικό οξύ (18:3ω-6). Ακόμη, η περιεκτικότητα των περισσότερων ψαριών σε χοληστερόλη είναι μικρότερη από 100mg σε 85 γρ. μαγειρεμένου ψαριού, ωστόσο θαλασσινά όπως οι γαρίδες και τα καλαμάρια περιέχουν μεγαλύτερες ποσότητες χοληστερόλης. Τέλος, το αυγοτάραχο, το χαβιάρι και τα εσωτερικά όργανα των ψαριών μπορεί να περιέχουν πολύ μεγάλη ποσότητα χοληστερόλης.

Τα ψάρια είναι επίσης πηγή βιταμινών και ιχνοστοιχείων. Η ποσότητα των βιταμινών και των ιχνοστοιχείων που περιέχουν όμως, διαφέρει από είδος σε είδος. Σε γενικές γραμμές, το κρέας των ψαριών είναι καλή πηγή βιταμινών του συμπλέγματος Β, και ειδικά όσον αφορά τα λιπαρά ψάρια, αυτά είναι πλούσια σε λιποδιαλυτές βιταμίνες Α και D. Κάποια ψάρια του γλυκού νερού έχουν υψηλή δραστηριότητα του ενζύμου θειαμινάση, επομένως η περιεκτικότητά τους σε θειαμίνη είναι περιορισμένη.

Fish	A (IU/g)	D (IU/g)	B ₁ (μ/g)	B ₂ (μ/g)	Niacin (μ/g)	Pantothenic acid (μ/g)	B ₆ (μ/g)
Cod fillet	0-50	0	0.7	0.8	20	1.7	1.7
Herring fillet	20-400	300-1000	0.4	3.0	40	10	4.5
Cod-liver oil	20-10.000	20-300	-	3.4	15	4.4	-

Πίνακας 2.3.Περιεκτικότητα ψαριών σε βιταμίνες (Murray and Burt, 1969)

Όσον αφορά στα ιχνοστοιχεία, τα ψάρια είναι πολύτιμη πηγή ασβεστίου και φώσφορου, γεγονός που αφορά κυρίως ψάρια που καταναλώνονται με το κόκκαλο, καθώς επίσης και σιδήρου και χαλκού, ενώ τα ψάρια που ζουν στη θάλασσα περιέχουν και σημαντικές ποσότητες ιωδίου. Τέλος, η περιεκτικότητα των ψαριών σε νάτριο είναι σχετικά χαμηλή, αφού τα περισσότερα ψάρια περιέχουν λιγότερο από 100mg νατρίου ανά 85 γρ. μαγειρεμένου ψαριού. Ωστόσο, ίδια ποσότητα οστρακοειδών μπορεί να περιέχει έως και 500mg νατρίου, ενώ κάποια επεξεργασμένα, κατεψυγμένα, αλλά κυρίως κονσερβοποιημένα ψάρια έχουν πολύ υψηλότερη ποσότητα νατρίου, που οφείλεται κυρίως στην επεξεργασία τους.

Element	Average value (mg/100g)	Range (mg/100g)
Sodium	72	30-134
Potassium	278	19-502
Calcium	79	19-881
Magnesium	38	4.5-452
Phosphorus	190	68-550

Πίνακας 2.4.Μέση περιεκτικότητα φιλέτου ψαριού σε ιχνοστοιχεία (Murray and Burt, 1969)

Ω-3 λιπαρά οξέα στα ψάρια: Μεταβολισμός

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, το βασικότερο ίσως συστατικό των ψαριών, στο οποίο οφείλονται κατά κύριο λόγο και οι καρδιοπροστατευτικές του ιδιότητες είναι τα λιπαρά οξέα που περιέχει ⁽³⁷⁾. Το μεγαλύτερο μέρος αυτών των λιπαρών οξέων αποτελείται από δύο πολυακόρεστα ω-3 λιπαρά οξέα μακράς αλύσου, το εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA).

Το εικοσιπεντανοϊκό οξύ είναι το κύριο λιπαρό οξύ των ψαριών, καταλαμβάνοντας περίπου το 20-25% του συνολικού λίπους που περιέχουν. Πρόκειται για ένα ω-3 λιπαρό οξύ με 25 άτομα άνθρακα και 5 διπλούς δεσμούς, το οποίο παράγεται de novo μόνο από τα φύκια της θάλασσας. Τόσο τα ψάρια όσο και ο άνθρωπος συνθέτουν το εικοσιπεντανοϊκό οξύ με αποκορεσμό και επιμήκυνση του αλινολενικού οξέος, που αποτελεί απαραίτητο ω-3 λιπαρό οξύ για τον ανθρώπινο οργανισμό. Έχει επίσης αναφερθεί, ότι σημαντικά ποσά EPA μπορούν να παραχθούν και με β-οξείδωση της ανθρακικής αλυσίδας του δοκοσαεξανοϊκού οξέος ⁽⁴⁹⁾. Το εικοσιπεντανοϊκό οξύ έχει μελετηθεί εκτενώς ως ανταγωνιστής και αναστολέας του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος στην παραγωγή φλεγμονωδών εικοσανοειδών. Παρόλο που από το EPA παράγονται κάποια εικοσανοειδή, φαίνεται να μην έχουν φλεγμονώδη δράση και μάλιστα να παρουσιάζουν δράση αντίθετη με αυτή των εικοσανοειδών, τα οποία από το αραχιδονικό οξύ ⁽⁵⁰⁾.

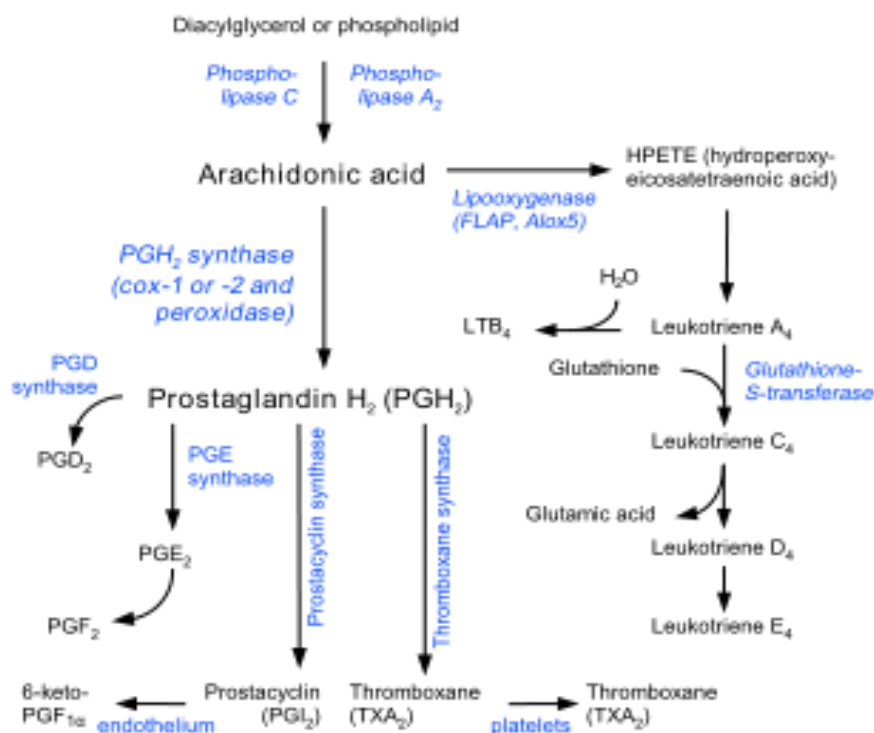
Το δοκοσαεξανοϊκό οξύ αποτελεί περίπου το 8-20% του συνολικού λίπους των ψαριών και παράγεται επίσης de novo από τα θαλάσσια φύκια. Αποτελείται από 22 άτομα άνθρακα και έχει 6 διπλούς δεσμούς στη θέση ω-3. Η παραγωγή του από τον ανθρώπινο οργανισμό επιτυγχάνεται με αποκορεσμό και επιμήκυνση του αλινολενικού οξέος σε 24:5ω-3, ένα λιπαρό οξύ πολύ μακράς αλύσου, στο οποίο γίνεται αποκορεσμός και στη συνέχεια, το παραγόμενο λιπαρό οξύ υφίσταται β-οξείδωση για να προκύψει το DHA ^{(51), (52)}. Οι ζωικοί οργανισμοί δείχνουν να χρειάζονται το δοκοσαεξανοϊκό οξύ στη νευρική τους λειτουργία και βασίζονται στην παραγωγή του από πρόδρομα ω-3 λιπαρά οξέα, ή στην πρόσληψή του από τη διατροφή ⁽⁵³⁾. Παρόλο που δεν έχει διευκρινιστεί η ακριβής δράση του DHA, από τη μεγάλη φροντίδα για την παραγωγή του σε διάφορους ιστούς, συμπεραίνεται ότι αποτελεί απαραίτητο συστατικό κάποιων κυττάρων. Ο εγκέφαλος και ο αμφιβληστροειδής είναι ιστοί ιδιαίτερα πλούσιοι σε δοκοσαεξανοϊκό οξύ ⁽⁵⁰⁾.

Το εικοσιπεντανοϊκό οξύ και κατ' επέκταση και το δοκοσαεξανοϊκό από το οποίο μπορεί να παραχθεί, αποτελεί μία από τις πρόδρομες ενώσεις για την παραγωγή εικοσανοειδών. Τα εικοσανοειδή είναι μία πολύ σημαντική κατηγορία λιπαρών οξέων, με ένα ευρύ φάσμα βιολογικών λειτουργιών.

Εικοσανοειδή

Τα εικοσανοειδή είναι λιποειδικά μόρια, που λειτουργούν ως ενδοκυττάριοι ή εξωκυττάριοι μεσολαβητές και περιλαμβάνουν τις προσταγλαδίνες, τα θρομβοξανία και τα λευκοτριένια. Η βιοσύνθεσή τους στα θηλαστικά ξεκινάει από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα με 20 άτομα άνθρακα, τα οποία είναι εστεροποιημένα στα φωσφολιπίδια της περικυτταρικής μεμβράνης. Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα αυτά, είναι το αραχιδονικό οξύ (20:0), στο οποίο οφείλεται κατά κύριο λόγο η βιοσύνθεση των εικοσανοειδών, το εικοσιπεντανοϊκό οξύ (20:5ω-3) και το διομο-γαμ-λινολενικό οξύ (20:3ω-6).

Η βιοσύνθεση των εικοσανοειδών επάγεται από μηχανικό τραυματισμό (βλάβη στο ενδοθήλιο επάγει την παραγωγή PGI_2), κυτοκίνες, αυξητικούς παράγοντες (ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας επάγει την παραγωγή TxA_2 από τα αιμοπετάλια) ή άλλη αιτία. Τότε, ειδικά μόρια-σήματα ενεργοποιούν ειδικές φωσφολιπάσες, οι οποίες υδρολύουν τα ακόρεστα λιπαρά οξέα από το σκελετό των μεμβρανικών φωσφολιποειδών. Στη συνέχεια, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα οξειδώνονται ακολουθώντας ένα, ανάμεσα σε τρία διαφορετικά μονοπάτια. Το μονοπάτι της κυκλο-οξυγονάσης, το οποίο καταλήγει στην παραγωγή προσταγλαδινών και θρομβοξανίων, το μονοπάτι του κυτοχρώματος P450, που οδηγεί στην παραγωγή εποξειδίων και αυτό της λιτοξυγονάσης, προς παραγωγή λευκοτριενίων.



Διάγραμμα 2.1. Διαγραμματική απεικόνιση βιοσύνθεσης των εικοσανοειδών από αραχιδονικό οξύ

Το μονοπάτι της κυκλο-οξυγονάσης είναι το σημαντικότερο από τα τρία μονοπάτια οξείδωσης των λιπαρών οξέων προς εικοσανοειδή. Το ένζυμο κυκλο-οξυγονάση έχει βρεθεί σε τρεις μορφές από τις οποίες η COX-1 είναι η μορφή που δρα με σταθερό ρυθμό και είναι υπεύθυνη για τη βασική παραγωγή εικοσανοειδών, ενώ η COX-2 είναι η επαγόμενη μορφή του ενζύμου, η οποία ενεργοποιείται σε καταστάσεις φλεγμονής. Μέσω του μονοπατιού αυτού παράγονται οι προσταγλαδίνες και τα θρομβοξανία. Κατά την έναρξη της διαδικασίας, καταλύεται η προσθήκη στο λιπαρό οξύ δύο μορίων οξυγόνου, η οποία οδηγεί στην κυκλοποίηση του C-8 και του C-12 προς δημιουργία ενός πενταμελούς ανθρακικού δακτυλίου κοντά στη μέση της ανθρακικής αλυσίδας. Η διαδικασία αυτή οδηγεί στη δημιουργία PGG₂, η οποία έχει μικρό χρόνο ζωής και με τη δράση υπεροξειδάσης μετατρέπεται σε PGH, από την οποία προέρχονται οι διάφορες επιμέρους κατηγορίες προσταγλαδινών, ανάλογα με το είδος του κυττάρου ή του ιστού αναφοράς (στα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγονται οι προστακυκλίνες). Τα θρομβοξανία, παράγονται επίσης από την προσταγλαδίνη PGH, με τη δράση αρχικά του ενζύμου συνθάση του θρομβοξανίου.

Οι προσταγλαδίνες πήραν το όνομά τους από τον αδένά του προστάτη από τον οποίο και αρχικά απομονώθηκαν. Χαρακτηριστικό στη δομή τους αποτελεί η ύπαρξη ενός πενταμελούς δακτυλίου. Οι προσταγλαδίνες έχουν σημαντικές δράσεις στον οργανισμό, αν και πολλές ενώσεις που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία έχουν αντικρουόμενες δράσεις. Προκαλούν χαλάρωση (PGI₂) ή συστολή των λείων μυϊκών ινών, συσώρευση ή αναστολή της συσώρευσης (PGI₂) των αιμοπεταλίων, ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη, ελέγχουν τη ρύθμιση ορμονών, αυξάνουν τη θερμοκρασία του οργανισμού και προκαλούν πυρετό, φλεγμονή και πόνο.

Τα θρομβοξανία πήραν το όνομά τους από τα αιμοπετάλια, ή θρομβοκύτταρα, τα οποία είναι τα κύτταρα από τα οποία κυρίως παράγονται. Δομικά, περιέχουν έναν εξαμελή δακτύλιο, που περιέχει ένα άτομο οξυγόνου και αποτελούν όπως αναφέρθηκε παραπάνω, μεταβολίτες των προσταγλαδινών. Κύριοι εκπρόσωποι είναι τα θρομβοξανία A₂ και B₂. Το TxA₂ είναι προ-θρομβωτικός παράγοντας, παράγεται από τα αιμοπετάλια και επάγει τη συσώρευσή τους.

Συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων

Τα τελευταία χρόνια, καθώς επιβεβαιώνονται και ενισχύονται ολοένα και περισσότερο οι θετικές επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων στην υγεία του ανθρώπου, έχουν εμφανιστεί πολλές μορφές συμπληρωματικής τους χορήγησης. Οι πιο διαδεδομένες από αυτές είναι η λήψη δισκίων εμπλουτισμένων με EPA και DHA, αλλά και ιχθυελαίων καθώς και ελαίων από άλλες πηγές, όπως είναι ο λιναρόσπορος, τα οποία όμως περιέχουν κατά κύριο λόγο α-λινολενικό οξύ. Τα συμπληρώματα ποικίλουν ως προς την περιεκτικότητά τους σε EPA και DHA. Ωστόσο, τα πιο κοινά συμπληρώματα σε μορφή δισκίων περιέχουν 180mg

εικοσιπεντανοϊκού και 120mg δοκοσαεξανοϊκού οξέος, ενώ τα ιχθυέλαια αποδίδουν περίπου 9 θερμίδες ανά γραμμάριο.

Η Αμερικανική εταιρία Καρδιολογίας (AHA) συνιστά την πρόσληψη της απαραίτητης ποσότητας ω-3 λιπαρών οξέων (0,5-1g την ημέρα) για το γενικό πληθυσμό, μέσω της τροφής και συγκεκριμένα, μέσω της κατανάλωσης τουλάχιστον δύο μερίδων (1 μερίδα ισούται με 3,5oz) ψαριών σε εβδομαδιαία βάση, με προτίμηση στα λιπαρά ψάρια. Επίσης, επισημαίνει ότι δεν πρέπει να γίνεται χρήση συμπληρωμάτων που αποδίδουν πάνω από 3g EPA&DHA την ημέρα, χωρία ιατρική παρακολούθηση. Τέλος, περιπτώσεις στις οποίες συνιστάται η λήψη συμπληρωμάτων είναι σε καρδιοπαθείς με στεφανιαία νόσο (1g EPA&DHA την ημέρα) και σε υπερτριγλυκεριδαϊμικούς ασθενείς (2-4g EPA&DHA την ημέρα).

Η λήψη συμπληρωμάτων ω-3 βέβαια δεν είναι απόλυτα ακίνδυνη. Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών οι παρενέργειες που τυπικά μπορεί να προκληθούν, περιλαμβάνουν κυρίως μικρής έκτασης γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως ερευγμό, δυσκοιλιότητα ή διάρροια. Επίσης δεν είναι απόλυτα βέβαιο ότι άτομα με αλλεργία σε ψάρια ή θαλασσινά μπορούν να καταναλώνουν με ασφάλεια συμπληρώματα ιχθυελαίων. Υπάρχει ακόμα ο κίνδυνος να επιμηκύνουν το χρόνο αιμορραγίας, γιαυτό και πρέπει να αποφεύγεται η ανεξέλεγκτη λήψη τους από άτομα, τα οποία λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή, που επηρεάζει το χρόνο αιμορραγίας, όπως αντιπηκτικά (ασπιρίνη), ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Η ανεξέλεγκτη συμπληρωματική λήψη ω-3 πρέπει να αποφεύγεται και από άτομα που πάσχουν από διαβήτη τύπου II, καθώς υπάρχουν στοιχεία, που υποδεικνύουν ότι ενδέχεται να αυξάνουν τη γλυκόζη νηστείας του αίματος. Όσον αφορά τα ιχθυέλαια, τα οποία προέρχονται από το ήπαρ των ψαριών, αυτά συχνά περιέχουν βιταμίνες Α και D, οι οποίες μπορεί να αποβούν τοξικές σε μεγάλες δόσεις. Τέλος, υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με το αν τα ω-3, που προέρχονται από ιχθυέλαια είναι πιθανό να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη.

EPA&DHA	Γαστρ/ρικές διαταραχές	Κλινική αιμορραγία	Παραμονή γεύσης ψαριού	Επιδείνωση γλυκαιμίας [†]	Αύξηση LDL-Chol [‡]
>1g/d	Πολύ χαμηλός	Πολύ χαμηλός	Χαμηλός	Πολύ χαμηλός	Πολύ χαμηλός
1-3g/d	Μέτριος	Πολύ χαμηλός	Μέτριος	Χαμηλός	Μέτριος
>3g/d	Μέτριος	Χαμηλός	Μέτριος	Μέτριος	Πιθανός

[†] συχνά σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη και διαβήτη

[‡] συχνά σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαϊμία

Πίνακας 2.5. Προσδόκιμος κίνδυνος έμμεσων επιδράσεων από την κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων ⁽⁵⁴⁾

Επιπλέον της συμπληρωματικής πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων με μορφή δισκίων και ιχθυελαίων, ο Αμερικάνικος Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FAD) έχει ορίσει ως ασφαλή τη χρήση κάποιων ιχθυελαίων για τον εμπλουτισμό τροφών, όπως γαλακτοκομικά προϊόντα, χυμοί, δημητριακά πρωινού κ.ά., με ω-3 λιπαρά οξέα. Επιπρόσθετες στρατηγικές για την αύξηση της περιεκτικότητας των τροφών σε ω-3 λιπαρά οξέα περιλαμβάνουν προσθήκη ω-3 λιπαρών οξέων σε τροφές ζώων, με σκοπό τον εμπλουτισμό του ιστού τους, όπως συμβαίνει με προϊόντα αυγών, μοσχαρίσιου και χοιρινού κρέατος^{(55), (56), (57)}. Τέλος, η βιοτεχνολογία συμβάλλει στον εμπλουτισμό φυτικών προϊόντων με α-λινολενικό οξύ, ή οξέα που μοιάζουν περισσότερο στα EPA και DHA⁽⁵⁸⁾.

Κατανάλωση ψαριού. Υπάρχουν κίνδυνοι;

Παρ' όλες τις θετικές επιδράσεις, που έχουν παρατηρηθεί σχετικά με την κατανάλωση ψαριού, παράλληλα, παραμονεύουν και ορισμένοι κίνδυνοι στην κατανάλωσή τους. Πολλά μέρη του ψαριού μπορεί να περιέχουν ποσότητες μεθυλ-υδραργύρου, πολυχλωριωμένα (PBCs), διοξίνες και άλλες περιβαλλοντικές προσμίξεις. Αυτά τα συστατικά βρίσκονται σε χαμηλά επίπεδα στα νερά των ποταμών, των λιμνών και του ωκεανού και ως εκ τούτου βιοσυσσωρεύονται μέσω της υδάτινης τροφικής αλυσίδας. Έτσι, ψάρια μεγαλύτερα σε μέγεθος και ηλικία, καθώς και θαλάσσια θηλαστικά, μπορεί να έχουν μεγαλύτερες ποσότητες των παραπάνω ουσιών.

Τα ψάρια και γενικώς τα θαλασσινά είναι οι βασικές πηγές έκθεσης του ανθρώπου στους παραπάνω παράγοντες. Τα PBCs και ο μεθυλ-υδράργυρος έχουν μεγάλο χρόνο ημιζωής, οπότε και μπορούν να συναθροιστούν στον ανθρώπινο οργανισμό, μετά από κατανάλωση των ψαριών που τα περιέχουν, σε μεγάλη συχνότητα. Οι καταναλωτές μπορούν να μειώσουν την έκθεσή τους στα PBCs με την αφαίρεση της πέτσας και του λίπους των ψαριών πριν από το μαγείρεμα, αντιθέτως ο υδράργυρος είναι κατανεμημένος σε όλους τους μύες του ψαριού, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να μειωθεί η συγκέντρωσή του σε ικανοποιητικά επίπεδα.

Η ευθύνη για τη ρύθμιση της ποιότητας του ψαριού, που προορίζεται για κατανάλωση στις Ηνωμένες Πολιτείες, μοιράζεται μεταξύ δύο οργανισμών. Το Πρακτορείο Περιβαλλοντικής Προστασίας (Environmental Protection Agency) συμβουλεύει τις εγκύους και τις γυναίκες με πιθανότητα εγκυμοσύνης να περιορίσουν την κατανάλωση ψαριών από ψάρεμα σε 170 γραμμάρια την εβδομάδα. Επιπλέον, για τα μικρά παιδιά, συνιστάται να αποφεύγεται η κατανάλωση περισσότερων από 60 γραμμάρια ψαριών από ερασιτεχνικό ψάρεμα την εβδομάδα. Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drugs Administration) συστήνει στις γυναίκες που είναι έγκυες, ή θηλάζουν, καθώς και στα μικρά παιδιά, πλήρη αποφυγή κατανάλωσης καρχαρία, ξιφία, ψαριών της

οικογένειας που ανήκει το σκουμπρί και τα πλακέ ψάρια, ενώ παράλληλα συστήνεται να περιορίσουν την κατανάλωση των υπόλοιπων ψαριών σε 3-4 φορές εβδομαδιαίως (340 γραμμάρια την εβδομάδα). Παράλληλα, για το γενικό πληθυσμό θεωρείται αποδεκτή η κατανάλωση έως 200 γραμμαρίων των προαναφερθέντων ψαριών, τα οποία έχουν επίπεδα μεθυλ-υδραργύρου κοντά στο 1ppm, ή περίπου 400 γραμμαρίων ψαριών, που έχουν περίπου 0,5ppm μεθυλ-υδραργύρου, όπως για παράδειγμα ο φρέσκος τόνος.



Mercury Levels in Fish



HIGH	MODERATE		LOW	
• Bluefish	• Bass (Striped, Black)	• Perch (Freshwater)	• Anchovies	• Perch (Ocean)
• Grouper	• Carp	• Sablefish	• Butterfish	• Plaice
• Mackerel (King, Spanish, Gulf)	• Cod (Alaskan)	• Skate	• Catfish	• Pollock
• Marlin	• Croaker (White Pacific)	• Snapper	• Clam	• Salmon* (Canned, Fresh)
• Orange Roughy	• Halibut (Atlantic, Pacific)	• Tuna (Canned Chunk Light, Skipjack)	• Crab (Domestic)	• Sardine
• Sea Bass (Chilean)	• Jacksmelt (Silverside)	• Weakfish (Sea Trout)	• Crawfish/Crayfish	• Scallop
• Shark	• Lobster		• Croaker (Atlantic)	• Shad (American)
• Swordfish	• Mahi Mahi		• Flounder	• Shrimp
• Tilefish	• Monkfish		• Haddock (Atlantic)	• Sole (Pacific)
• Tuna (Bigeye, Ahi, Canned Albacore, Yellowfin)			• Hake	• Squid (Calamari)
			• Herring	• Tilapia
			• Mackerel (Chub, N. Atlantic)	• Trout (Freshwater)
			• Mullet	• Whitefish
			• Oyster	• Whiting

*Farmed salmon may contain PCBs & chemicals that have serious long-term health effects.

Πίνακας 2.6.Επίπεδα υδραργύρου σε διάφορα ψάρια⁽⁵⁹⁾

Συνοψίζοντας, οι καταναλωτές οφείλουν να λαμβάνουν υπόψη τους τα οφέλη και τους κινδύνους της κατανάλωσης ψαριών, ανάλογα πάντα με το στάδιο της ζωής στο οποίο βρίσκονται. Έτσι, τα παιδιά, οι εγκυμονούσες και οι θηλάζουσες, ίσως είναι σε αυξημένο κίνδυνο για τοξικότητα από υδράργυρο, ενώ ταυτόχρονα βρίσκονται σε μειωμένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο. Η αποφυγή επομένως, συγκεκριμένων ψαριών υψηλής συγκέντρωσης υδραργύρου είναι το ιδανικό και προτεινόμενο για αυτές τις ομάδες ανθρώπων. Παράλληλα, για τους μεσήλικες ηλικιωμένους άντρες και τις μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες θεωρείται ότι τα οφέλη από την κατανάλωση ψαριών είναι πιο σημαντικά από τα οφέλη της μη κατανάλωσης (ΑΗΑ), οπότε φαίνεται ότι ίσως να ξεπερνούν και τις παραπάνω συστάσεις. Μια κατανάλωση ψαριού σύμφωνα με τις παραπάνω συστάσεις πάντως, ίσως είναι και η καλύτερη προσέγγιση για τη μείωση της έκθεσης σε υδράργυρο και την παράλληλη επιθυμητή αύξηση στην πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων.

Κεφάλαιο 3^ο

Κατανάλωση ψαριών και καρδιαγγειακά νοσήματα

Είναι πλέον σαφές από τα παραπάνω κεφάλαια, ότι τα ψάρια κατέχουν ένα σημαντικό προστατευτικό ρόλο έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ιδιαίτερα τα λιπαρά ψάρια, τα οποία αποτελούν πλούσιες πηγές μακράς αλύσου πολυακόρεστων ω-3 λιπαρών οξέων, έχουν προκαλέσει μεγάλο ενδιαφέρον και έχουν πυροδοτήσει τη διεκπεραίωση τόσο επιδημιολογικών, όσο και κλινικών μελετών με σκοπό να διερευνηθούν οι ευεργετικές τους επιδράσεις στην φλεγμονή και επερχόμενη αθηροσκλήρωση, αλλά και στη θρόμβωση. Οι δύο αυτές διεργασίες, όπως περιγράφηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, είναι αλληλένδετες, αφού η δημιουργία και στη συνέχεια η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας τραυματίζει το ενδοθήλιο των αγγείων επάγοντας τις διαδικασίες της αιμοπεταλιακής συσώρευσης και της πήξης του αίματος (θρόμβωση).

Από τις πιο διαδεδομένες κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν με σκοπό τη διερεύνηση του καρδιοπροστατευτικού ρόλου του ψαριού στη διατροφή είναι το πρωτόκολλο DART. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 2.033 άνδρες ηλικίας μικρότερης των 70 ετών, οι οποίοι είχαν πρόσφατα επιβιώσει από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες, καθεμία από τις οποίες έλαβε διαφορετικές συμβουλές για αλλαγή των διατροφικών τους συνηθειών. Η πρώτη ομάδα έλαβε συμβουλές για τη μείωση της πρόσληψης ολικού λίπους και αύξηση της αναλογίας πολυακόρεστου προς κορεσμένο λίπος, στη δεύτερη ομάδα συστάθηκε η αύξηση της πρόσληψης ψαριών (κυρίως λιπαρά) και τέλος η τρίτη ομάδα έλαβε συμβουλευτική υποστήριξη για την αύξηση της πρόσληψης φυτικών ινών από δημητριακά. Καμία ελάττωση των στεφανιαίων επεισοδίων δεν παρατηρήθηκε στις ομάδες οι οποίες ελάττωσαν τη συνολική πρόσληψη λίπους, ή αύξησαν την πρόσληψη φυτικών ινών. Αντίθετα, η κατανάλωση λιπαρών ψαριών οδήγησε σε σημαντική ελάττωση της θνησιμότητας από ελάττωση όλα τα αίτια, με ελάττωση κατά 29% της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο ^{(60), (61)}.

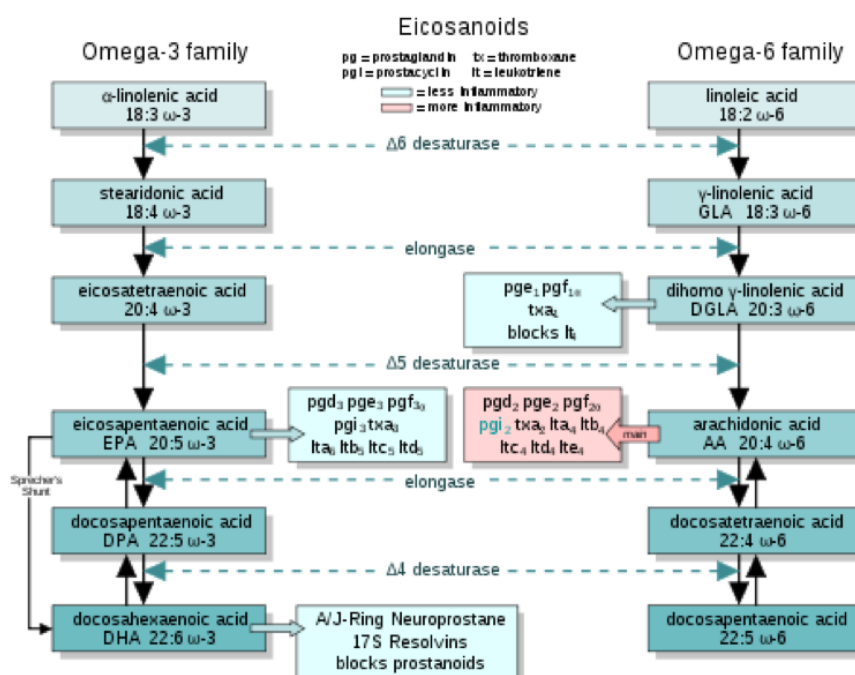
Τα μακράς αλύσου πολυακόρεστα ω-3 λιπαρά οξέα των ψαριών EPA και DHA φαίνεται να έχουν μία ευρεία ποικιλία φυσιολογικών ρόλων, μεταξύ των οποίων είναι και εκείνοι, που συμβάλουν στη μείωση της εμφάνισης παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι παράγοντες κινδύνου αυτοί, οι οποίοι βελτιώνονται εξαιτίας της φυσιολογικής δράσης των ω-3 λιπαρών οξέων περιλαμβάνουν την αρτηριακή πίεση ⁽⁶²⁾, τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων του πλάσματος ⁽⁶³⁾, τη φλεβική λειτουργία ⁽⁶⁴⁾, τις καρδιακές αρρυθμίες ⁽⁶⁵⁾, τη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού ⁽⁶⁵⁾ και τη φλεγμονή ⁽⁶⁶⁾. Επιπρόσθετα, ανεξάρτητα από την ευεργετική δράση που μπορεί να έχει η μείωση της φλεγμονής στη θρόμβωση, τα ω-3 λιπαρά

οξέα συμβάλουν και κατ' ευθείαν στην ελάττωση της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης και της πήξης του αίματος ⁽⁶⁷⁾. Ποιος είναι όμως ο μηχανισμός με τον οποίο μπορεί να επιτυγχάνεται αυτό;

Πιθανοί μηχανισμοί δράσης ω-3 λιπαρών οξέων έναντι της θρόμβωσης

Ο βασικός αντιθρομβωτικός μηχανισμός των ω-3 λιπαρών οξέων των ψαριών φαίνεται να σχετίζεται έντονα με το μεταβολισμό των εικοσανοειδών. Όπως περιγράφηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, τα εικοσανοειδή χρησιμοποιούν ως πρόδρομα μόρια για το σχηματισμό τους, λιπαρά οξέα με 20 άτομα άνθρακα και πιο συγκεκριμένα, το αραχιδονικό (βασική παραγωγή εικοσανοειδών), το εικοσιπεντανοϊκό (EPA) και το διομο-γαμα-λινολενικό οξύ, τα οποία αποτελούν συστατικά των φωσfolιπιδίων, που δομούν τις μεμβράνες των εκάστοτε κυττάρων.

Ωστόσο, τα εικοσανοειδή που προέρχονται από τα αραχιδονικό οξύ (PGD₂, PGE₂, TxA₂ κ.ά.) χαρακτηρίζονται από φλεγμονώδη, συσταλτική και θρομβογόνο δράση ⁽⁶⁸⁾. Αντίθετα, τα ω-3 λιπαρά οξέα και συγκεκριμένα το εικοσιπεντανοϊκό οξύ αποτελεί ένα υπόστρωμα για την παραγωγή εναλλακτικών εικοσανοειδών, τα οποία έχουν διαφορετική δομή από τα παράγωγα του αραχιδονικού οξέος και είναι τυπικά λιγότερο δραστικά ⁽⁶⁹⁾. Έτσι, πιστεύεται, ότι τα μακράς αλύσου ω-3 λιπαρά οξέα μεταβάλλουν τη σύνθεση των εικοσανοειδών στον ανθρώπινο οργανισμό, περιορίζοντας τη φλεγμονή και κατ' επέκταση τη θρόμβωση.



Διάγραμμα 3.1. Ο μεταβολισμός των εικοσανοειδών από πρόδρομα ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα: φλεγμονώδη και μη παράγωγα

Η σημαντική αυτή δράση των ω-3 λιπαρών οξέων προτείνεται ότι επιτυγχάνεται μέσω διάφορων μηχανισμών. Ο πρώτος μηχανισμός βασίζεται στην αντικατάσταση του αραχιδονικού οξέως των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών, από τα αντίστοιχα ω-3 λιπαρά οξέα. Συγκεκριμένα, έχει φανεί ότι η διαιτητική πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων μπορεί να οδηγήσει σε μεταβολή του λιπιδαιμικού προφίλ, με αύξηση της συγκέντρωσης EPA και DHA στο πλάσμα, τα οποία συχνά αντικαθιστούν τα ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως το αραχιδονικό οξύ στις μεμβράνες των κυττάρων, μειώνοντας τη διαθεσιμότητά του ^{(70), (71), (68)}.

Ένας δεύτερος μηχανισμός δράσης, προτείνει ότι το εικοσιπεντανοϊκό οξύ παρεμποδίζει τη φλεγμονώδη δράση της κυκλο-οξυγονάσης, καθώς ανταγωνίζεται το αραχιδονικό οξύ στη χρησιμοποίηση του συγκεκριμένου ενζύμου ⁽⁷²⁾. Επιπλέον, φαίνεται, ότι τα εικοσανοειδή που προέρχονται από ω-3 λιπαρά οξέα και συγκεκριμένα από το EPA ανταγωνίζονται με αυτά του αραχιδονικού οξέος ⁽⁷³⁾. Πράγματι, μια πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι η προσταγλαδίνη PG₃, που προέρχεται από το EPA μπορεί να εμποδίσει την πρόσδεση στον υποδοχέα DP1 της PG₂, που προέρχεται από το αραχιδονικό, εμποδίζοντας τη φλεγμονώδη δράση της ⁽⁷⁴⁾.

Σχετικά πρόσφατα, περιγράφηκαν δύο νέες οικογένειες λιποειδικών μεσολαβητών, οι ρεσολβίνες, οι οποίες προέρχονται από το εικοσιπεντανοϊκό (σειρά E-) και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (σειρά D-) και οι προτεκτίνες, που προέρχονται από το DHA. Η σύνθεση των μεσολαβητών αυτών περιλαμβάνει το μονοπάτι της κυκλο-οξυγονάσης δρώντας ανταγωνιστικά στη χρησιμοποίηση του ενζύμου από το αραχιδονικό οξύ και παίζει σημαντικό ρόλο στη λύση της φλεγμονής αποτελώντας ακόμα έναν προστατευτικό μηχανισμό των ω-3 λιπαρών οξέων, ο οποίος σχετίζεται με το μεταβολισμό των εικοσανοειδών ^{(75), (76), (77)}.

Τέλος, υπάρχει ακόμη μία πρόταση σχετικά με τον τρόπο δράσης των ω-3 λιπαρών οξέων με αποτέλεσμα την ελάττωση των δεικτών θρόμβωσης. Η δράση τους σε αυτήν την περίπτωση, δε σχετίζεται άμεσα με το μεταβολισμό των εικοσανοειδών, αλλά με την άμεση παρεμπόδιση της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης προκαλούμενης τη θρομβοξάνη A₂. Σε αυτήν την περίπτωση, αποκλείσθηκε το ενδεχόμενο να οφείλεται η μείωση της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης, στην προαναφερθείσα παρεμπόδιση της δράσης της κυκλο-οξυγονάσης, αλλά προτείνεται το ενδεχόμενο να οφείλεται στην ιδιότητα των EPA και DHA να μεταβάλουν τη σύνθεση και τη ρευστότητα των κυτταρικών μεμβρανών. Πάντως, διευκρινίστηκε, ότι πρόκειται για άμεση παρεμπόδιση της δράσης της θρομβοξάνης A₂ μέσω αλληλεπίδρασης των ω-3 λιπαρών οξέων μακράς αλύσου με τον υποδοχέα της στις μεμβράνες των αιμοπεταλίων ⁽⁷⁸⁾.

Ειδικό μέρος

Σκοπός της εργασίας

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανίχνευση της πιθανής προληπτικής δράσης της κατανάλωσης ψαριού στην εκδήλωση αρτηριακής θρόμβωσης. Από τα προηγούμενα κεφάλαια, φάνηκε η σχέση της παρουσίας ψαριού στη διατροφή με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, καθώς και ο ρόλος της θρόμβωσης σε αυτόν. Το ερώτημα είναι, κατά πόσο η κατανάλωση ψαριού επηρεάζει την ίδια την εμφάνιση της αρτηριακής θρόμβωσης και ειδικότερα σε ποιο βαθμό συμβάλει στην πρωτογενή πρόληψή της. Μετά από συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση βρέθηκε ένας σημαντικός αριθμός κλινικών μελετών παρέμβασης, που διερευνούν τη σχέση αυτή. Στη συνέχεια, αναφέρονται τα αποτελέσματα της ανασκόπησης και διεξάγονται τα συμπεράσματα, που προκύπτουν από αυτήν.

Μεθοδολογία

Για το σκοπό της παρούσας εργασίας πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση στη βάση δεδομένων του Pubmed, αλλά και σε άλλους έγκυρους και αξιόπιστους διαδικτυακούς τόπους. Η ανασκόπηση αφορούσε κλινικές μελέτες, που εξέταζαν τη μεταβολή σε δείκτες θρόμβωσης σε σχέση με την κατανάλωση ψαριού. Οι λέξεις κλειδιά, που χρησιμοποιήθηκαν κατά την αναζήτηση αυτή είναι: fish (intake/consumption), thrombosis, platelet aggregation, blood coagulation, haemostasis, bleeding time, fibrinogen, thrombin, thromboxane, prostacyclin, von Willebrand factor.

Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε αυστηρά μεταξύ των μελετών, οι οποίες περιελάμβαναν οπωσδήποτε κατανάλωση αυτούσιου ψαριού και επομένως, αποκλείστηκαν όσες περιελάμβαναν παρέμβαση με συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων (κάψουλες, ιχθυέλαια, εμπλουτισμένα τρόφιμα κ.ά.). Ο περιορισμός αυτός οδήγησε στον αποκλεισμό μεγάλου αριθμού κλινικών μελετών, καθώς δεν είναι λίγοι οι ερευνητές, που προτίμησαν να συμπεριλάβουν στο πρωτόκολλο τους χορήγηση συμπληρωμάτων ω-3, τόσο για οικονομικούς λόγους, όσο και για να εξασφαλίσουν ευκολότερη και ευρύτερη συμμόρφωση του δείγματος. Ακόμη, περιορίστηκε αποκλειστικά σε μελέτες παρέμβασης, οι οποίες μάλιστα αφορούσαν πρωτογενή πρόληψη της θρόμβωσης, συμπεριλάμβαναν δηλαδή στο δείγμα τους άτομα χωρίς κάποιο καρδιαγγειακό επεισόδιο στο ιστορικό τους.

Οι κλινικές μελέτες, είναι δύσκολο να ομαδοποιηθούν βάσει του τρόπου με τον οποίο πραγματοποιήθηκε η παρέμβαση, μιας και οι περισσότεροι ερευνητές προσπαθούν να πετύχουν το σχεδιασμό μιας πρωτότυπης έρευνας, η οποία δεν έχει παρόμοιο αντικείμενο με τις προηγούμενες. Η ετερογένεια των μελετών αυτών περιλαμβάνει εκτός των άλλων και ποικιλία στο σχεδιασμό τους. Έτσι, μεγάλος

αριθμός κλινικών μελετών έχει ομάδα παρέμβασης και ομάδα ελέγχου, αρκετές έχουν τυφλό σχεδιασμό με τη χρήση placebo σκευασμάτων, ενώ άλλες χρησιμοποιούν μία μόνο ομάδα, στην οποία πραγματοποιούν μετρήσεις πριν και μετά την παρέμβαση. Το δείγμα στο οποίο γίνεται η παρέμβαση, έρχεται να προσθέσει άλλη μία παράμετρο, η οποία ενισχύει την ετερογένεια μεταξύ των κλινικών μελετών. Αν και οι περισσότερες από αυτές περιλαμβάνουν παρέμβαση σε σχετικά μικρό αριθμό δείγματος ξεκινώντας από 7 εθελοντές, υπάρχουν και καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες, των οποίων το δείγμα ξεπερνά τα 200 άτομα. Επιπρόσθετα, οι περισσότερες μελέτες ασχολήθηκαν με δείγματα υγιών ατόμων, όμως υπήρξαν και κάποιες, στις οποίες τα άτομα που απάρτιζαν το δείγμα έφεραν κάποιον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου (διαβήτη, δυσλιπιδαιμία κ.ά.).

Κλινικές Μελέτες

Παρά την προαναφερθείσα δυσκολία στην ομαδοποίηση των κλινικών μελετών, η οποία οφείλεται στην ετερογένειά τους, έγινε μία προσπάθεια ομαδοποίησής τους, ώστε να γίνει καλύτερα κατανοητή η παρουσίαση των αποτελεσμάτων τους. Έτσι, αρχικά παρουσιάζονται οι κλινικές μελέτες, οι οποίες στη διατροφική παρέμβασή τους χρησιμοποίησαν αποκλειστικά ψάρι, στη συνέχεια όσες συμπεριέλαβαν ομάδες αποκλειστικής παρέμβασης με ψάρι, αλλά και ομάδες με συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων και τέλος, παρουσιάζονται όσες κλινικές μελέτες σχεδιάστηκαν έτσι ώστε να υπάρχουν και ομάδες αποκλειστικής παρέμβασης με ψάρι, αλλά και ομάδες παρέμβασης με άλλα τρόφιμα, κυρίως με κρέας.

Η προσπάθεια εξέτασης της σχέσης της διατροφικής πρόσληψης ψαριού με τους δείκτες θρόμβωσης είχε ξεκινήσει ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του 1980. Τότε, ο Thorngren M και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν 2 κλινικές μελέτες σε μικρά δείγματα υγιών ανδρών, νεαρής ηλικίας, κάθε μία από τις οποίες περιελάμβανε παρέμβαση στη συνήθη δίαιτα, την οποία ακολουθούσαν τα άτομα του δείγματος με προσθήκη συγκεκριμένης ποσότητας λιπαρού ψαριού ημερησίως, έτσι ώστε να επιτευχθεί αύξηση της ημερήσιας πρόσληψης EPA & DHA κατά 2 με 3 γραμμάρια ^{(79), (80)}. Η πρώτη παρέμβαση (1981) διήρκησε 11 εβδομάδες και έδειξε ότι η αύξηση της κατανάλωσης ψαριού οδηγεί σε στατιστικά σημαντική αύξηση του χρόνου αιμορραγίας (κατά 42%) και μείωση της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης (τόσο προκαλούμενης από κολλαγόνο, όσο και από ADP). Επίσης, αποδείχθηκε και η μεταβολή της σύστασης των μεμβρανικών φωσφολιπιδίων των αιμοπεταλίων με αύξηση της περιεκτικότητας σε ω-3 εις βάρος των ω-6 λιπαρών οξέων. Στη δεύτερη μελέτη, η οποία διενεργήθηκε 3 χρόνια αργότερα, επιβεβαιώθηκαν για ακόμη μία φορά τα ευρήματα από την πρώτη παρέμβαση, ενώ βρέθηκε και μία στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση ψαριού και την παραγωγή θρομβοξάνης A₂ από τα αιμοπετάλια (μέσω μέτρησης της συγκέντρωσης της TxB₂).

Το 1987 ο Atkinson ⁽⁸¹⁾ πραγματοποίησε ακόμη μία μελέτη παρέμβασης χρησιμοποιώντας μικρό δείγμα πληθυσμού. Συγκεκριμένα, 8 υγιείς εθελοντές κλήθηκαν να καταναλώσουν μία δίαιτα, στην οποία όλα τα προϊόντα ζωικής προέλευσης είχαν αντικατασταθεί από 750 γραμμάρια πέστροφα ημερησίως. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική αύξηση του εικοσιπεντανοϊκού οξέος στις μεμβράνες των αιμοπεταλίων μετά από 4 εβδομάδες προσκόλλησης στη δίαιτα που περιγράφηκε, αλλά όχι και αντίστοιχη μείωση του αραχιδονικού οξέος. Επιπλέον αν και φάνηκε στατιστικά σημαντική μείωση της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης, η οποία οφείλεται στο αραχιδονικό, υπήρξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα (στατιστικά σημαντική αύξηση), όσον αφορά στην αιμοπεταλιακή συσσώρευση οφειλόμενη στο κολλαγόνο. Τέλος, υπήρξε σημαντική αύξηση στο χρόνο αιμορραγίας ήδη από τις 2 πρώτες εβδομάδες εφαρμογής του διαιτητικού πρωτοκόλλου, ενώ ακόμη μεγαλύτερη αύξηση παρατηρήθηκε στις 4 εβδομάδες από την έναρξη της παρέμβασης. Γενικά πάντως οι ερευνητές θεώρησαν ότι τα ευρήματά τους δεν ήταν τόσο σημαντικά, όσο άλλων μελετών, οι οποίες περιελάμβαναν πιο λιπαρά ψάρια, ή ιχθυέλαια στην παρέμβασή τους.

Σε μελέτες που ακολούθησαν, ο Agren και οι συνεργάτες του ⁽⁸²⁾, χρησιμοποίησαν περισσότερα άτομα στο σχεδιασμό τους και ασχολήθηκαν μεταξύ των άλλων και με την ανάδειξη της δοσοεξαρτώμενης σχέσης του ψαριού με τη θρόμβωση ⁽⁸³⁾. Στην πρώτη, η οποία συμπεριέλαβε 62 υγιείς φοιτητές μελετήθηκε τόσο η μεμονωμένη επίδραση της κατανάλωσης ψαριού, όσο και η επίδρασή της σε συνδυασμό με μείωση του διαιτητικού λίπους. Και οι δύο περιπτώσεις, ανέδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της θρομβοξάνης B₂, αλλά και της αναλογίας ω-6/ω-3 στις μεμβράνες των αιμοπεταλίων. Τέλος, υπήρξε και μείωση στην παραγωγή της προσταγλαδίνης PGF₁, η οποία όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στη δεύτερη μελέτη έγινε προσπάθεια ανίχνευσης πιθανής δοσοεξαρτώμενης σχέσης ανάμεσα στην κατανάλωση ψαριού και τους δείκτες θρόμβωσης. Οι 100 υγιείς φιοτητές κατανεμήθηκαν τυχαία σε μία από τις 4 ομάδες παρέμβασης, καθεμία από τις οποίες σχετιζόταν με κατανάλωση διαφορετικής ποσότητας ψαριού. Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώθηκαν, με στατιστικά σημαντική μείωση της PGF₁ αυτή τη φορά και ενισχύθηκαν από την ανάδειξη της αρνητικής συσχέτισης της διαιτητικής πρόσληψης ψαριού, με την αιμοπεταλιακή συσσώρευση. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής απέδειξαν ότι ακόμα και πολύ μέτρια κατανάλωση ψαριών του γλυκού νερού μπορεί να επηρεάσει τα χαρακτηριστικά των αιμοπεταλίων.

Ο Wander, το 1991, προσπάθησε να εμβαθύνει ακόμη περισσότερο, εξετάζοντας την επίδραση της κατανάλωσης ψαριού για τρία διαφορετικά είδη ψαριών (υψηλής, μέτριας και χαμηλής περιεκτικότητας σε ω-3) σε 23 υγιείς, νεαρούς εθελοντές ⁽⁸⁴⁾. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η κατανάλωση ψαριού υψηλής και μέσης περιεκτικότητας σε λίπος και κατ' επέκταση σε ω-3 οδηγεί σε

στατιστικά σημαντικότερη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ των αιμοπεταλιακών μεμβρανών, σε σχέση με την κατανάλωση ψαριού χαμηλού σε λίπους. Ο χρόνος αιμορραγίας αν και αυξήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις, έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση μόνο στην περίπτωση του λιπαρού ψαριού, ενώ η μείωση της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης έλαβε χώρα και στην ομάδα, που κατανάλωσε το μέτρια λιπαρό ψάρι, όπως συνέβη και με την παραγωγή θρομβοξάνης. Οι ερευνητές κατέληξαν, ότι μέτρια κατανάλωση συγκεκριμένων ψαριών, ως μέρος του Δυτικού Τύπου διατροφής, μπορούν να αποφέρουν μέτρια θετικά αποτελέσματα στην αιμοπεταλιακή λειτουργία.

Σε μελέτη, που πραγματοποιήθηκε στην Ιαπωνία στα τέλη της δεκαετίας το 1990, ο Imano παρατήρησε τις αλλαγές στα αιμοπετάλια, μεταξύ 7 υγιών εθελοντών, οι οποίοι κλήθηκαν να καταναλώσουν συμπληρωματικά 200 με 400 γραμμάρια ψάρι την ημέρα για 17 ημέρες⁽⁸⁵⁾. Η μελέτη ωστόσο συνεχίστηκε μέχρι την 23^η ημέρα από την έναρξή της, με σκοπό να διερευνηθεί η πιθανότητα διάρκειας των αποτελεσμάτων, που επιφέρει η αύξηση της κατανάλωσης ψαριού και μετά την επαναφορά στη φυσιολογική δίαιτα. Η αύξηση της κατανάλωσης ψαριού επέφερε μεγάλη αύξηση των ω-3 και μείωση των ω-6 λιπαρών οξέων των αιμοπεταλίων ήδη από την 5^η ημέρα, τα επίπεδα όμως επανήλθαν στα αρχικά 12 μέρες μετά την επαναφορά στη φυσιολογική δίαιτα. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και με τον αριθμό και όγκο των αιμοπεταλίων, παράμετροι που μειώθηκαν και αυξήθηκαν αντίστοιχα, αλλά επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα 12 μέρες μετά την επαναφορά στη φυσιολογική δίαιτα. Άλλοι δείκτες θρόμβωσης, οι οποίοι μειώθηκαν κατά τη διάρκεια της συμπληρωματικής κατανάλωσης ψαριού περιλαμβάνουν την αιμοπεταλιακή συσσώρευση προκαλούμενη από κολλαγόνο, τον παράγοντα IV και το ινωδογόνο, του οποίου μάλιστα τα επίπεδα διατηρήθηκαν χαμηλά 12 μέρες μετά την επαναφορά στη φυσιολογική δίαιτα.

Την ίδια χρονιά, ο Dunstan εξέτασε την επίδραση της κατανάλωσης ψαριού σε συνδυασμό με άσκηση σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II και δυσλιπιδαιμία, οι οποίοι μάλιστα είχαν καθιστικό τρόπο ζωής⁽⁸⁶⁾. Η μελέτη περιελάμβανε 49 εθελοντές (αριθμός ατόμων που ολοκλήρωσαν), οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες και ακολούθησαν δίαιτα χαμηλή σε λίπος ή δίαιτα χαμηλή σε λίπος με 1 μερίδα ψάρι την ημέρα συνδυασμένες με χαμηλή, ή μέτρια δραστηριότητα. Η μελέτη ανέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση του αντιγόνου του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τόσο μεμονωμένα στην ομάδα δίαιτας με ψάρι και στην ομάδα αυξημένης φυσικής δραστηριότητας, όσο και στο συνδυασμό τους. Ωστόσο, όσον αφορά τις ομάδες που κατανάλωσαν ψάρι, παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική αύξηση και του παράγοντα VII, την οποία έδειξε να προλαμβάνει η μέτρια φυσική δραστηριότητα. Οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν στον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) και στο ινωδογόνο δεν ήταν στατιστικά σημαντικές για καμία από τις ομάδες. Συμπερασματικά, ο

συνδυασμός της κατανάλωσης ψαριού με μέτρια άσκηση φαίνεται να αποτελεί τη σωστότερη προσέγγιση τέτοιων ασθενών.

Οι πιο πρόσφατες μελέτες πάνω στη σχέση της διαιτητικής πρόσληψης ψαριού με τη θρόμβωση, πραγματοποιήθηκαν από τους Lara, Din και Lindqvist ^{(87), (88), (89)}. Οι δύο πρώτοι ερευνητές αύξησαν την κατανάλωση ψαριού σε ημερήσια ή εβδομαδιαία βάση, σε δείγμα υγιών εθελοντών. Στην πρώτη μελέτη παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων του ινωδογόνου καθώς και του μορίου προσκόλλησης ICAM, ενώ στη δεύτερη μετρήθηκε η συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων με μονοκύτταρα, η οποία μάλιστα μειώθηκε με την κατανάλωση ψαριού κατά 35%. Όσον αφορά στην πιο πρόσφατη μελέτη, αυτή πραγματοποιήθηκε σε δείγμα 31 υγιών, αλλά παχύσαρκων εθελοντών και εξέτασε το αποτέλεσμα δίαιτας που περιλαμβάνει 5 γεύματα ρέγγας την ημέρα σε αντιπαράθεση μία δίαιτα αναφοράς για ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά. Τα αποτελέσματα ωστόσο, δεν ήταν πολύ ενθαρρυντικά, καθώς αναδείχθηκε μεν μία θετική συσχέτιση της κατανάλωσης ψαριού με τη συγκέντρωση EPA και DHA στο πλάσμα, όμως η μείωση που παρατηρήθηκε στο δείκτη ICAM-1, καθώς και η αύξηση του χρόνου αιμορραγίας δεν φάνηκαν να είναι στατιστικά σημαντικές.

Συγγραφέας	Δείγμα	Τύπος δίαιτας	Δείκτες θρόμβωσης	Αποτελέσματα
Thorngren M, 1981 ⁽⁷⁹⁾	10 υγιείς άνδρες	Μερική αντικατάσταση συνήθους δίαιτας με ψάρι, ώστε να παρέχονται 2-3g EPA & DHA/ημέρα	- Χρόνος αιμορραγίας - Αιμοπεταλιακή συσώρευση - Σύσταση μεμβρανικών φωσφολιπιδίων των αιμοσφαιρίων	- ↑ χρόνου αιμορραγίας - ↓ αιμοπεταλιακής συσώρευσης προκαλούμενης από κολλαγόνο και ADP - ↑ω-3 και ↓ω-6 λ.ο. των μεμβρανικών φωσφολιπιδίων των αιμοσφαιρίων
Thorngren M, 1984 ⁽⁸⁰⁾	12 φαινομενικά υγιείς άνδρες	Συμπληρωματική κατανάλωση 150g ψαριού, κυρίως ρέγγα, σολομό και σκουμπρί/ημέρα ώστε να αυξηθεί η πρόσληψη EPA κατά 2-3g/ημέρα	- Χρόνος αιμορραγίας - TxB₂ - Αιμοπεταλιακή συσώρευση in vitro - Σύσταση μεμβρανικών φωσφολιπιδίων των αιμοσφαιρίων	- ↑ χρόνου αιμορραγίας - ↓TxB₂ - ↓ αιμοπεταλιακής συσώρευσης προκαλούμενης από κολλαγόνο - ↑ω-3 λ.ο. των μεμβρανικών φωσφολιπιδίων των αιμοσφαιρίων
Atkinson PM, 1987 ⁽⁸¹⁾	8 υγιείς εθελοντές	Κατανάλωση 750g πέστροφας/ ημέρα (1,9g EPA/ ημέρα) και αποκλεισμό ζωικών πρωτεϊνών και λιπών	- Χρόνος αιμορραγίας - Αιμοπεταλιακή συσώρευση - Σύσταση μεμβρανικών φωσφολιπιδίων	- ↑ χρόνου αιμορραγίας - ↓ αιμοπεταλιακής συσώρευσης προκαλούμενης από AA - ↑ ω-3 λ.ο. των μεμβρανικών φωσφολιπιδίων των

Agren JJ, 1988 ⁽⁸²⁾	62 υγιείς άνδρες	– Ομάδα ελέγχου – 180g ψάρι/ημέρα (1,8g EPA&DHA/ημέρα) – 180g ψάρι/ημέρα (1,8g EPA&DHA/ημέρα) σε συνδυασμό με μείωση του ολικού λίπους, ειδικά του κορεσμένου	- των αιμοσφαιρίων – TxB₂ – Σύσταση μεμβρανικών φωσφολιπιδίων των αιμοσφαιρίων	- αιμοσφαιρίων – ↓TxB₂ – ↑ω-3 και ↓ω-6 λ.ο. των μεμβρανικών φωσφολιπιδίων των αιμοσφαιρίων
Agren JJ, 1990 ⁽⁸³⁾	100 υγιείς άνδρες	– 0,9 γεύματα ψαριού την εβδομάδα (0,25g ω-3/ημέρα) – 1,5 γεύματα ψαριού την εβδομάδα (0,5g ω-3/ημέρα) – 2,3 γεύματα ψαριού την εβδομάδα (0,6g ω-3/ημέρα) – 3,8 γεύματα ψαριού την εβδομάδα (1,1g ω-3/ημέρα)	– TxB₂ – Αιμοπεταλιακή συσσώρευση – Σύσταση μεμβρανικών φωσφολιπιδίων των αιμοσφαιρίων – PGF1	– ↓TxB₂ – ↓ αιμοπεταλιακής συσσώρευσης προκαλούμενης από κολλαγόνο και ADP – ↑ω-3 και ↓ω-6 λ.ο. των μεμβρανικών φωσφολιπιδίων των αιμοσφαιρίων – ↓ PGF1
Wander RC, 1991 ⁽⁸⁴⁾	23 υγιείς άνδρες	- Ίδια γεύματα εκτός από το είδος του ψαριού – 200g σολομός (3,99g ω-3/ημέρα) – 200g γλώσσα (1,95g ω-3/ημέρα) – 200g μπακαλιάρο (3,42g ω-3/ημέρα)	– Χρόνος αιμορραγίας – TxB₂ – Αιμοπεταλιακή συσσώρευση – Σύσταση μεμβρανικών φωσφολιπιδίων των αιμοσφαιρίων	– ↑χρόνου αιμορραγίας – ↓TxB₂ – ↓ αιμοπεταλιακής συσσώρευσης προκαλούμενης από κολλαγόνο και ADP – ↑EPA και ↓AA λ.ο. των μεμβρανικών φωσφολιπιδίων των αιμοσφαιρίων
Imano H, 1999 ⁽⁸⁵⁾	7 υγιείς εθελοντές	Συμπληρωματική κατανάλωση 200-400g σολομού/ημέρα, ώστε να αυξηθεί η πρόσληψη	– Αριθμός & όγκος αιμοπεταλίων – Αιμοπεταλιακή συσσώρευση – Παράγοντας IV	– ↓αριθμού και ↑ όγκου αιμοπεταλίων – ↓ αιμοπεταλιακής συσσώρευσης προκαλούμενης από

		EPA κατά 3,5g/ημέρα και DHA κατά 0,5g/ημέρα	– Ινωδογόνο πλάσματος	κολλαγόνο
Dunstan DW, 1999 ⁽⁸⁶⁾	49 δυσλιπιδαιμι κοί, καθιστικοί, διαβητικοί τύπου II	– Δίαιτα χαμηλή σε λίπος (30%) και χαμηλή δραστηριότητα	– t-PA	– ↓ παράγοντα IV
		– Δίαιτα χαμηλή σε λίπος (30%) και 1 μερίδα ψάρι/ημέρα (3,6g ω-3/ημέρα και χαμηλή δραστηριότητα	– Παράγοντας VIIc	– ↓ ινωδογόνου πλάσματος
		– Δίαιτα χαμηλή σε λίπος (30%) και μέτρια δραστηριότητα		– ↓ t-PA αντιγόνου
		– Δίαιτα χαμηλή σε λίπος (30%) και 1 μερίδα ψάρι/ημέρα (3,6g ω-3/ημέρα και μέτρια δραστηριότητα		– ↓ παράγοντα VIIc
Lara JJ, 2007 ⁽⁸⁷⁾	48 υγιείς εθελοντές	Δίαιτα (CHO/PRO/LIP:50:35: 15) με 125g σολομό/ ημέρα (2,4g ω- 3/ημέρα)	– Ινωδογόνο	– ↓ ινωδογόνου
			– ICAM	– ↓ ICAM
Din JN, 2008 ⁽⁸⁸⁾	28 υγιείς άνδρες	– Ομάδα ελέγχου	– Συσσωμάτωση	– ↓ συσσωμάτωσης
		– 500g σκουμπρί/εβδομ άδα (1g ω- 3/ημέρα)	αιμοπεταλίων με μονοκύτταρα (ενεργοποίηση αιμοπεταλίων)	αιμοπεταλίων με μονοκύτταρα κατά 35%
Lindqvist HM, 2009 ⁽⁸⁹⁾	31 υγιείς αλλά παχύσαρκοι άνδρες	– 5 γεύματα την εβδομάδα από 150g ρέγγα (1,2g ω-3/ημέρα) (6 εβδομάδες)	– EPA και DHA πλάσματος	– ↑ EPA και DHA πλάσματος
		– 5 γεύματα την εβδομάδα από 150g κοτόπουλο (6 εβδομάδες), ή 130g άπαχο χοιρινό (6 εβδομάδες) :	– Χρόνος αιμορραγίας	– ↑ χρόνου αιμορραγίας (NS)
		– Δίαιτα αναφοράς	– ICAM-1	– ↓ ICAM-1 (NS)

Πίνακας 3.1.Κλινικές μελέτες, που περιγράφουν την επίδραση της κατανάλωσης ψαριού σε δείκτες θρόμβωσης

Η πρώτη κλινική μελέτη που παρουσιάζεται και περιλαμβάνει πέρα από την κατανάλωση ψαριού και τη συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων, πραγματοποιήθηκε το 1991. Ο Cobias και οι συνεργάτες του συγκέντρωσαν ένα δείγμα 31 ελαφρώς υπερλιπιδαιμικών αντρών, τους οποίους τυχαιοποίησαν σε τρεις διαφορετικές ομάδες⁽⁹⁰⁾. Η πρώτη ομάδα αποτελούσε την ομάδα ελέγχου ενώ οι δύο επόμενες τις ομάδες παρέμβασης με συμπληρωματική κατανάλωση λιπαρού ψαριού και χορήγηση συμπληρωμάτων ω-3 αντίστοιχα, ώστε να παρέχεται περίπου ίση ποσότητα ω-3 ημερησίως στις δύο ομάδες παρέμβασης. Μετά από 5 εβδομάδες παρέμβασης αξιολογήθηκαν οι δείκτες θρόμβωσης και βρέθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ψαριού και της συγκέντρωσης ινωδογόνου και θρομβοξάνης και στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση ψαριού και του χρόνου αιμορραγίας. Οι συσχετίσεις αυτές δεν επαληθεύτηκαν για την ομάδα συμπληρωματικής χορήγησης ω-3 λιπαρών οξέων. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, καθώς και τα υπόλοιπα αποτελέσματα της μελέτης, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μπορεί και η κατανάλωση λιπαρών ψαριών και η χορήγηση συμπληρωμάτων να βελτιώνουν το λιπιδαιμικό προφίλ, εντούτοις, μόνο η πρώτη μπορεί να βελτιώσει τους αιμοστατικούς παράγοντες.

Την ίδια χρονιά, ο Silverman πραγματοποίησε μία κλινική μελέτη, στην οποία το δείγμα αποτελούσαν 10 υγιείς εθελοντές ηλικίας 20 έως 40 ετών⁽⁹¹⁾. Οι εθελοντές σε πρώτο χρόνο κατανάλωσαν ένα γεύμα, που αποτελούταν από 2 φέτες ψωμί και 12 κάψουλες ιχθυελαίου, ακολούθησε μία εβδομάδα και στη συνέχεια κατανάλωσαν ένα γεύμα, που αποτελούταν από 2 φέτες ψωμί και 182g τόνο. Τα γεύματα καταναλώθηκαν ύστερα από ολονύκτια νηστεία και 4 ώρες μετά τη λήψη τους πραγματοποιήθηκε η αιμοληψία για την ανάλυση των δεικτών θρόμβωσης. Και στις δύο περιπτώσεις παρατηρήθηκε αύξηση των ω-3 λιπαρών οξέων του πλάσματος, αν και στην περίπτωση του ψαριού η αύξηση ήταν μεγαλύτερη. Επιπλέον, και στις δύο ομάδες παρέμβασης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της αιμοπεταλιακής συσσώρευσης και αύξηση του χρόνου αιμορραγίας, χωρίς όμως το εύρημα αυτό να είναι στατιστικά σημαντικό.

Ο Brown και οι συνεργάτες του, εξέτασαν τη σχέση των δεικτών θρόμβωσης με την κατανάλωση άλιπου ψαριού, αλλά και με το συνδυασμό άλιπου ψαριού και ιχθυελαίου⁽⁹²⁾. Αρχικά, συγκεντρώθηκαν 12 υγιείς άνδρες και τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες, οι οποίες περιελάμβαναν μία ομάδα ελέγχου, μία ομάδα της οποίας οι εθελοντές κατανάλωναν 200g άλιπο φιλέτο ψαριού την ημέρα και μία ομάδα της οποίας οι εθελοντές εκτός από τα 200g άλιπου φιλέτου λάμβαναν και 5g ιχθυέλαιο την ημέρα. Η παρέμβαση διήρκεσε 6 εβδομάδες και οι μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν περιελάμβαναν αριθμό αιμοπεταλίων, συγκέντρωση του παράγοντα VII και του ινωδογόνου, εκτίμηση της ινωδολυτικής δραστηριότητας και λιποειδική σύσταση των μεμβρανών των αιμοπεταλίων. Από τα παραπάνω,

στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα αναδείχθηκαν μόνο στον αριθμό αιμοπεταλίων, οποίος ελαττώθηκε στα μέλη της ομάδας που κατανάλωνε ψάρι και ιχθυέλαιο, στην ινωδολυτική δραστηριότητα, που αυξήθηκε και στις δύο ομάδες παρέμβασης και στη συγκέντρωση EPA/AA στις μεμβράνες των αιμοπεταλίων, η οποία αυξήθηκε και στις δύο ομάδες παρέμβασης με εντονότερη αύξηση στην ομάδα του ψαριού. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι ακόμα και η κατανάλωση άπαχου ψαριού κατά μόνας μπορεί να βελτιώσει κάποιους δείκτες θρόμβωσης.

Οι δύο μεγάλες κλινικές μελέτες, που ακολουθούν πραγματοποιήθηκαν από τον Mori και συμπεριέλαβαν μεγάλο αριθμό δείγματος^{(93), (94)}. Συγκεκριμένα, 138 υγιείς άνδρες τυχαιοποιήθηκαν και στις δύο μελέτες σε 7 διαφορετικές ομάδες. Οι ομάδες αυτές περιελάμβαναν 5 ομάδες με συνολική κατανάλωση λίπους ίση με το 40% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης, η οποία συνδυάστηκε με placebo κάψουλες, με κατανάλωση ψαριού, με κάψουλες ιχθυελαίων, με κατανάλωση ψαριού σε συνδυασμό με κάψουλες και με τη διπλάσια ποσότητα από τις κάψουλες. Οι υπόλοιπες 2 ομάδες κατανάλωναν δίαιτα 30% περιεκτικότητας σε λίπος και 30% περιεκτικότητας σε λίπος σε συνδυασμό με ψάρι. Στην πρώτη μελέτη βρέθηκε μόνο στατιστικά σημαντική αύξηση των ω-3 εις βάρος των ω-6 λιπαρών οξέων των αιμοπεταλιακών μεμβρανών σε όλες τις ομάδες παρέμβασης. Στη μελέτη που ακολούθησε όμως 3 χρόνια αργότερα, αφού επιβεβαιώθηκε το προηγούμενο εύρημα, διαπιστώθηκε και στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση όλων των τύπων παρέμβασης που χρησιμοποιήθηκαν με την αιμοπεταλιακή συσσώρευση οφειλόμενης στο κολλαγόνο και στον PAF, αν και στη δεύτερη περίπτωση τα συμπληρώματα είχαν σαφώς καλύτερα αποτελέσματα. Επίσης, διαπιστώθηκε και στατιστικά σημαντική μείωση της TxB₂ σε όλες τις ομάδες παρέμβασης με εντονότερη διαφορά στις ομάδες ψαριού, ψαριού και κάψουλας και διπλάσιας χορήγησης κάψουλας. Βασιζόμενοι στα παραπάνω ευρήματα, αλλά και με στόχο τη γενικότερη προώθηση καλύτερης καρδιαγγειακής υγείας, οι ερευνητές συνιστούν την κατανάλωση δίαιτας χαμηλής σε λίπος και πλούσιας σε ω-3 λιπαρά οξέα.

Σε δείγμα 55 υγιών ανδρών πραγματοποίησε ο Agren, άλλη μία κλινική μελέτη, αυτή τη φορά εξετάζοντας και την επίδραση των ιχθυελαίων⁽⁹⁵⁾. Οι εθελοντές χωρίστηκαν σε 4 ομάδες, η μία από τις οποίες αποτελούσε την ομάδα ελέγχου και κάθε μία από τις επόμενες περιελάμβανε παρέμβαση με 4,3 γεύματα ψαριού την εβδομάδα, ιχθυέλαιο, ή έλαιο DHA αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση της συγκέντρωσης του παράγοντα X, μόνο στην ομάδα που κατανάλωνε ψάρι και στατιστικά σημαντική μείωση της προκαλούμενης από κολλαγόνο αιμοπεταλιακής συσσώρευσης στην ομάδα του ψαριού, αλλά και στην ομάδα του ιχθυελαίου. Στις ομάδες αυτές βέβαια παρατηρήθηκε και αύξηση του TFPI και του παράγοντα VII, οι οποίες ωστόσο δεν ήταν σημαντικές στατιστικά. Τα αποτελέσματα εν γένει, δείχνουν ότι το έλαιο DHA δεν επηρεάζει τους δείκτες θρόμβωσης, ενώ η μέτρια χορήγηση ω-3 μέσω δίαιτας ή συμπληρώματος εμποδίζει

μεν την αιμοπεταλιακή συσσώρευση, δεν επιδρά όμως στο γενικότερο προφίλ της αιμόστασης.

Πρόσφατα, ο Elvenoll με τη μελέτη που πραγματοποίησε σύγκρινε την επίδραση της κατανάλωσης τριών διαφορετικών ψαριών στους δείκτες θρόμβωσης, τόσο μεταξύ τους, όσο και σε σχέση με τη λήψη ιχθυελαίου. 71 υγιείς εθελοντές τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα ελέγχου, ομάδα κατανάλωσης καπνιστού σολομού, ομάδα κατανάλωσης μαγειρεμένου σολομού, ομάδα κατανάλωσης μπακαλιάρου και ομάδα λήψης ιχθυελαίου ⁽⁹⁶⁾. Μετά από 8 εβδομάδες παρέμβασης, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αυξημένα τα επίπεδα EPA και DHA του ορού στις ομάδες που κατανάλωναν σολομό και στην ομάδα που λάμβανε το ιχθυέλαιο, επίδραση η οποία συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα TxB₂ και ιστικού παράγοντα στο αίμα. Επιπλέον, στις ομάδες που κατανάλωναν σολομό βρέθηκε μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, όχι όμως στατιστικά σημαντική και αύξηση του όγκου τους, στατιστικά σημαντική, για την ομάδα που κατανάλωνε τον μαγειρεμένο σολομό.

Συγγραφέας	Δείγμα	Τύπος δίαιτας	Δείκτες θρόμβωσης	Αποτελέσματα
Cobiac L, 1991 ⁽⁹⁰⁾	31 ελαφρώς υπερλιπιδαιμικοί άνδρες	- Ομάδα ελέγχου 1Kg σολομός και 150g σαρδέλες/εβδομάδα (4,5g ω-3/ημέρα) - Συμπληρωματική χορήγηση ω-3 (4,6g ω-3/ημέρα)	- Ινωδογόνο - Θρομβοξάνη - Χρόνος αιμορραγίας	↓ ινωδογόνου ↓ Θρομβοξάνης ↑ χρόνου αιμορραγίας
Silverman DI, 1991 ⁽⁹¹⁾	10 υγιείς εθελοντές	1 γεύμα με 2 φέτες ψωμί και 12 κάψουλες (6,15g ω-3) Μετά από πάροδο μίας βδομάδας 1 γεύμα με 2 φέτες ψωμί και 182g τόνο (5,15g ω-3)	- Αιμοπεταλιακή συσσώρευση - Χρόνος αιμορραγίας	↓ αιμοπεταλιακής συσσώρευσης ↑ χρόνου αιμορραγίας (NS)
Brown AJ, 1991 ⁽⁹²⁾	12 υγιείς άνδρες	- Ομάδα ελέγχου (αποχή από ψάρι) 200g άλιπο φιλέτο ψαριού/ ημέρα (0,6g ω-3/ημέρα) 200g άλιπο	- Αριθμός αιμοπεταλίων - Ινωδόλυση - Σύσταση μεμβρανικών φωσfolιπιδίων των αιμοσφαιρίων	↓ αριθμού αιμοπεταλίων ↑ ινωδόλυσης ↑ω-3 και ↓ω-6 λ.ο. των μεμβρανικών φωσfolιπιδίων των αιμοσφαιρίων

			φιλέτο ψαριού/ ημέρα μαζί με 5g ιχθυέλαιο/ημέ ρα (2g ω- 3/ημέρα)		
Mori TA, 1994 (93)	138 υγιείς άνδρες, που κατανάλωναν ≤1 μερίδα ψαριού/εβδομάδ α ή ≥3 ποτά/εβδομάδα	- Δίαιτα (40% λίπος) και placebo κάψουλες - Δίαιτα (40% λίπος) και ψάρι (1,2g EPA/ημέρα) - Δίαιτα (40% λίπος) και κάψουλες ιχθυελαίων (1,2g EPA/ημέρα) - Δίαιτα (40% λίπος) και συνδυασμός ψαριού & κάψουλας (2,4 2g EPA/ημέρα) - Δίαιτα (40% λίπος) και διπλάσιες κάψουλες (2,4 2g EPA/ημέρα) - Δίαιτα (30% λίπος) - Δίαιτα (30% λίπος) και ψάρι (1,2g EPA/ημέρα)	- Σύσταση μεμβρανικών φωσφολιπιδίων των αιμοσφαιρίων	- ↑ω-3 και ↓ω-6 λ.ο. των μεμβρανικών φωσφολιπιδίων των αιμοσφαιρίων	
Mori TA, 1997 (94)	138 υγιείς άνδρες με BMI, ΑΠ και TC στα ανώτερα φυσιολογικά όρια	>>	- Αιμοπεταλιακή συσσώρευση - TxB₂ - Σύσταση μεμβρανικών φωσφολιπιδίων των αιμοσφαιρίων	- αιμοπεταλιακή συσσώρευση προκαλούμενης από κολλαγόνο και PAF - ↓ TxB₂ - ↑ω-3 και ↓ω-6 λ.ο. των μεμβρανικών φωσφολιπιδίων των αιμοσφαιρίων	
Agren JJ, 1997 (95)	55 υγιείς άνδρες	- Ομάδα ελέγχου - 4,3 γεύματα ψαριού την εβδομάδα	- Παράγοντας X - Αιμοπεταλιακή συσσώρευση - TFPI - Παράγοντας VII	- ↓ παράγοντα X - αιμοπεταλιακή συσσώρευση προκαλούμενης από κολλαγόνο	

Elvevoll EO, 2006 ⁽⁹⁶⁾	71 υγιείς εθελοντές	(1,05g ω-3/ημέρα)			- ↑TFPI (NS)
		- Ιχθυέλαιο (2,28g ω-3/ημέρα)			- ↑παράγοντα VII (NS)
		- Έλαιο DHA (1,68g DHA/ημέρα)			
		- Ομάδα ελέγχου	- Αριθμός αιμοπεταλίων		- ↓ αριθμού αιμοπεταλίων (NS)
		- 400g καπνιστός σολωμός/εβδομάδα	- Όγκος αιμοπεταλίων		- ↑ όγκου αιμοπεταλίων
		- 400g μαγειρεμένος σολωμός/εβδομάδα	- EPA & DHA ορού		- ↑ EPA & DHA ορού
		- 400g μαγειρεμένος μπακαλιάρος/εβδομάδα			
		- 15mL ιχθυέλαιο/ημέρα			

Πίνακας 3.2.Κλινικές μελέτες, που περιγράφουν την επίδραση της κατανάλωσης ψαριού σε σχέση με την επίδραση συμπληρωμάτων ω-3 σε δείκτες θρόμβωσης

Αντίθετα με τις μελέτες που περιγράφηκαν παραπάνω οι κλινικές μελέτες στις οποίες συμπεριλαμβάνεται και άλλη ομάδα τροφίμων στην παρέμβαση δεν έχουν τόσο έντονα θετικά αποτελέσματα στους δείκτες θρόμβωσης, αν και στις περισσότερες η δράση του ψαριού μάλλον προτιμάται σε σχέση με αυτήν του κρέατος, όσον αφορά στην προληπτική της δράση έναντι της θρόμβωσης.

Σε περισσότερα από τα μισά πρωτόκολλα που περιγράφονται χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιες δίαιτες παρέμβασης ^{(97), (98), (99), (100), (101)}. Συγκεκριμένα, στο μισό περίπου δείγμα χορηγήθηκε 1 κονσέρβα (135g) σκουμπρί ημερησίως καθ' όλη τη διάρκεια της παρέμβασης, ενώ στο υπόλοιπο δείγμα, που λειτούργησε ως ομάδα ελέγχου, χορηγήθηκε αντίστοιχη ποσότητα κονσερβοποιημένου κρέατος. Οι μελέτες αυτές διενεργήθηκαν από το 1987 ως το 1990 και περιελάμβαναν αρκετά μεγάλο αριθμό δείγματος, το οποίο αποτελούσαν, υγιείς εθελοντές, άντρες στις περισσότερες περιπτώσεις. Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα αυτών των κλινικών μελετών περιλαμβάνουν αύξηση του χρόνου αιμορραγίας, της δραστηριότητας του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και της προσταγλαδίνης PGI₂, αλλά και του χρόνου ενεργοποιημένης θρομβοπλαστίνης στην ομάδα που κατανάλωσε ψάρι σε σχέση με την ομάδα του κρέατος. Επίσης, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, της αιμοπεταλιακής συσώρευσης, της θρομβοξάνης B₂, του παράγοντα X και του μεταβολισμού του

αραχιδονικού οξέος στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η κατανάλωση ψαριού, φαίνεται να είναι πιο ωφέλιμη στην πρόληψη της θρόμβωσης σε σχέση με την κατανάλωση κρέατος.

Μελέτη με δείγμα γηγενών Αυστραλών, πραγματοποίησε ο O' Dea το 1985⁽¹⁰²⁾. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 10 άτομα, μεταξύ των οποίων και κάποιοι διαβητικοί, τα οποία σε πρώτο χρόνο κλήθηκαν να καταναλώσουν δίαιτα πλούσια σε τροπικά θαλασσινά για 2 εβδομάδες και ακολούθως δίαιτα 3 εβδομάδων, στην οποία το κρέας από καγκουρό και το ψάρι αποτελούσαν τις βασικές πηγές ζωικού λίπους. Ο χρόνος αιμορραγίας αυξήθηκε και στις δύο περιπτώσεις, ενώ παράλληλα, αυξήθηκε το αραχιδονικό οξύ σε βάρος του λινολενικού. Οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι μηχανισμοί με τους οποίους η δίαιτα επηρεάζει τους μηχανισμούς αιμόστασης είναι πολύ πιο περίπλοκη σε σχέση με ότι πίστευαν ως τότε.

Το 1991 ο Marckmann χρησιμοποίησε δείγμα 12 υγιών ανδρών στους οποίους αρχικά χορήγησε δεκαήμερη δίαιτα με 210g λιπαρού ψαριού ημερησίως και μετά από μία εβδομάδα προσαρμογής, κατά την οποία τα άτομα του δείγματος επανήλθαν στις φυσιολογικές τους διαιτητικές συνήθειες, τους χορήγησε δεκαήμερη δίαιτα με ίση ημερήσια ποσότητα κρέατος⁽¹⁰³⁾. Κατά το πέρας και των δύο παρεμβάσεων, παρατηρήθηκε ισάξια μείωση του παράγοντα VII, ενώ μετά το πέρας της δίαιτας με το κρέας παρατηρήθηκαν επίσης σημαντικές αλλαγές στους παράγοντες t-PA και PAI-1, τους οποίους η δίαιτα με το ψάρι άφησε αμετάβλητους. Επομένως, συγκρίνοντας τους δύο τύπους παρέμβασης, η δίαιτα με το ψάρι κατέληξε σε υψηλότερη συγκέντρωση του t-PA αντιγόνου, γεγονός το οποίο αποτελεί προστατευτικό παράγοντα έναντι της θρόμβωσης, κατέληξε όμως και σε ανεπιθύμητα υψηλότερες συγκεντρώσεις του PAI-1 αντιγόνου. Συμπερασματικά, τα δεδομένα είναι ανακριβή ώστε να αποφασιστεί ποιος τύπος παρέμβασης είχε την πιο θετική επίδραση στους μηχανισμούς της αιμόστασης.

Ο Mann 6 χρόνια αργότερα, σύγκρινε τα αποτελέσματα στους δείκτες θρόμβωσης ύστερα από προσκόλληση σε δίαιτα με πουλερικά, κόκκινο κρέας ή ψάρι⁽¹⁰⁴⁾. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκε δείγμα 29 υγιών εθελοντών, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις τρεις ομάδες. Καμία από τις δίαιτες, που περιελάμβαναν κρέας δεν επέφεραν μεταβολές στη συγκέντρωση ω-6 στις μεμβράνες των αιμοπεταλίων, στην αιμοπεταλιακή συσσώρευση, στην παραγωγή θρομβοξανθής, ή προστακυκλίνης. Αντίθετα, η δίαιτα με ψάρι οδήγησε σε σημαντική αύξηση των ω-3 των αιμοπεταλιακών μεμβρανών σε βάρος των ω-6 λιπαρών οξέων, καθώς και σε στατιστικά σημαντική μείωση της παραγωγής θρομβοξανθής A₂. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, δείχνουν ότι βραχυπρόθεσμες δίαιτες που περιλαμβάνουν κρέας, κόκκινο, ή λευκό δεν έχουν κάποια θετική επίδραση στη βελτίωση των αιμοστατικών μηχανισμών, ενώ αντίστοιχες δίαιτες που

περιλαμβάνουν ψάρι μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντική βελτίωση αρκετών δεικτών θρόμβωσης.

Ακόμη μία παρέμβαση με δίαιτα πλούσια σε ψάρι σε αντιπαράθεση με δίαιτα πλούσια σε κόκκινο κρέας, πραγματοποίησε το 2009 ο Navas-Carretero, με σκοπό όμως τη μελέτη της ινσουλινοευαισθησίας σε σιδηροπενικές γυναίκες ⁽¹⁰⁵⁾. Η πρώτη δίαιτα περιελάμβανε 2 μερίδες σολομό, 2 μερίδες τόνο, 1 μερίδα σαρδέλες, 1 μερίδα άπαχου ψαριού, 1 μερίδα κόκκινου κρέατος, 2 μερίδες πουλερικών και 2 αυγά την εβδομάδα, και η δεύτερη 5 μερίδες κόκκινου κρέατος, 1 μερίδα ψάρι, 2 μερίδες πουλερικών και 2 αυγά την εβδομάδα. Αν και οι περισσότεροι δείκτες, που μετρήθηκαν δεν είχαν σχέση με τη διαδικασία της θρόμβωσης, εντούτοις μετρήθηκαν και οι συγκεντρώσεις των μορίων προσκόλλησης VCAM-1 και ICAM-1, οι οποίες μάλιστα βρέθηκαν αρκετά μειωμένες στην ομάδα που κατανάλωνε ψάρι, συγκριτικά με την ομάδα του κόκκινου κρέατος.

Συγγραφέας	Δείγμα	Τύπος διαίτας	Δείκτες θρόμβωσης	Αποτελέσματα
O'Dea K, 1985 ⁽¹⁰¹⁾	14 εθελοντές, εκ των οποίων οι 10 ήταν διαβητικοί	Δίαιτα πλούσια σε τροπικά θαλασσινά, την οποία ακολούθησε δίαιτα στην οποία όλες οι πηγές λίπους είχαν αντικατασταθεί από ψάρι και καγκουρό	- Χρόνος αιμορραγίας	- ↑ χρόνου αιμορραγίας
Von Houwelingen R, 1987 ⁽⁹⁷⁾	84 υγιείς άνδρες	- 135g σκουμπρί/ημέρα - 135g κρέας/ημέρα	- Χρόνος αιμορραγίας - Αριθμός αιμοπεταλίων	- ↑ χρόνου αιμορραγίας - ↓ αριθμού αιμοπεταλίων
Van Houwelingen AC, 1988 ⁽⁹⁸⁾	82 υγιείς άνδρες	- 135g σκουμπρί/ημέρα - 135g κρέας/ημέρα	- Αριθμός αιμοπεταλίων - Αιμοπεταλιακή συσσώρευση προκαλούμενη από κολλαγόνο	- ↓ αριθμού αιμοπεταλίων - ↓ αιμοπεταλιακής συσσώρευσης προκαλούμενης από κολλαγόνο
Muller AD, 1989 ⁽⁹⁹⁾	80 υγιείς εθελοντές	- 135g σκουμπρί/ημέρα - 135g κρέας/ημέρα	- Παράγοντας X - Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης	- ↓ παράγοντα X - ↑ χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης
Emeis JJ, 1989 ⁽¹⁰⁰⁾	76 υγιείς άνδρες	- 135g σκουμπρί/ημέρα - 135g κρέας/ημέρα	- Δραστηριότητα PAI	- ↑ PAI-1
Hornstra G, 1990 ⁽¹⁰²⁾	84 υγιείς άνδρες	- 135g σκουμπρί/	- Μεταβολισμός του AA στα	- ↓ μεταβολισμού του AA στα ενεργοποιημένα

		ημέρα – 135g κρέας/ημέρα	ενεργοποιημένα αιμοπετάλια – TxB ₂ – PGI ₃ – Παράγοντας VII – t-PA – PAI-1 αντιγόνο – Δραστηριότητα t-PA	αιμοπετάλια – ↓ TxB ₂ – ↑ PGI ₃ – ↓ παράγοντα VII – >t-PA αντιγόνο στη δίαιτα του ψαριού – > συγκέντρωση PAI-1 αντιγόνου στη δίαιτα του ψαριού – < δραστηριότητα t-PA στη δίαιτα του ψαριού
Marckmann P, 1991 (103)	12 υγιείς άνδρες	Δίαιτα με 210g λιπαρού ψαριού, την οποία ακολούθησε αντικατάσταση του ψαριού με άπαχο κρέας		
Mann N, 1997 (104)	29 υγιείς εθελοντές	– Δίαιτα με πουλερικά – Δίαιτα με κόκκινο κρέας – Δίαιτα με ψάρια	– Σύσταση μεμβρανικών φωσφολιπιδίων των αιμοσφαιρίων – TxB ₂ – TxA ₂	– ↑ω-3 και ↓ω-6 λ.ο. των μεμβρανικών φωσφολιπιδίων των αιμοσφαιρίων – ↓ TxB ₂ – ↓ TxA ₂
Navas-Carretero S, 2009 (105)	25 σιδηροπενικές γυναίκες	– Δίαιτα με βάση το κόκκινο κρέας – Δίαιτα με βάση το ψάρι	– Μόρια προσκόλλησης	– ↓ VCAM-1 και ICAM-1 (NS)

Πίνακας 3.3 .Κλινικές μελέτες, που περιγράφουν την επίδραση της κατανάλωσης ψαριού σε σχέση με την επίδραση άλλων ζωικών προϊόντων σε δείκτες θρόμβωσης

Συζήτηση

Από τα αποτελέσματα της ανασκόπησης φάνηκε η σχέση της κατανάλωσης ψαριού με διάφορους δείκτες θρόμβωσης. Οι δείκτες θρόμβωσης που εξετάζονται σε κάθε μελέτη είναι βέβαια διαφορετικοί, μπορούν όμως να δώσουν ο καθένας τους ξεχωριστά μία γενική εικόνα για τη δραστηριότητα των αιμοστατικών μηχανισμών του οργανισμού. Οι δείκτες που μελετώνται συχνότερα, περιλαμβάνουν το χρόνο αιμορραγίας, τη λιποειδική σύσταση των αιμοπεταλιακών μεμβρανών και τον αριθμό των αιμοπεταλίων, πιθανότατα γιατί η μέτρηση αυτών των δεικτών είναι ευκολότερα εφαρμόσιμη, σε σχέση για παράδειγμα με τους παράγοντες πήξης των οποίων ο χρόνος ημιζωής είναι πολύ μικρός, καθιστώντας δυσκολότερη την ανίχνευσή τους.

Από την ανασκόπηση μπορούν να διεξαχθούν συμπεράσματα για την επίδραση της κατανάλωσης του ψαριού στους δείκτες θρόμβωσης, τόσο μεμονωμένα, όσο και συγκριτικά με την επίδραση των ιχθυελαίων, ή άλλων ομάδων τροφίμων, στους ίδιους δείκτες. Ωστόσο, για να γενικευθεί προληπτική σχέση της κατανάλωσης ψαριού με τη θρόμβωση και να μπορέσει ακολούθως να αποτελέσει τη βάση για κάποια επίσημη οδηγία προς τον πληθυσμό, θα πρέπει να αιτιολογηθεί και παθοφυσιολογικά, να αποκαλυφθεί δηλαδή ο ακριβής τρόπος, μέσω του οποίου, η κατανάλωση ψαριού περιορίζει τους δείκτες της θρόμβωσης. Στην αρχή του

κεφαλαίου, έγινε μία προσπάθεια εξήγησης της δράσης των ω-3 λιπαρών οξέων των ψαριών στην παραγωγή των εικοσανοειδών και έγινε σαφής ο τρόπος με τον οποίο παρεμποδίζουν την παραγωγή μορίων που προωθούν τη θρόμβωση, όπως η θρομβοξανή A₂. Στον πίνακα που ακολουθεί, φαίνεται ο ρόλος των ω-3 λιπαρών οξέων στην πρόληψη της θρόμβωσης, μέσω της σχέσης τους και με άλλους δείκτες των αιμοστατικών μηχανισμών, σχέση η οποία έχει αιτιολογηθεί παθοφυσιολογικά.

Παράγοντας	Λειτουργία	Επίδραση ω-3 λ.ο.
Αραχιδονικό οξύ	Πρόδρομο μόριο στη σύνθεση εικοσανοειδών, προωθεί την αιμοπεταλιακή συσσώρευση, ενεργοποιεί τα λευκά αιμοσφαίρια	↓
Θρομβοξανή	Προωθεί την αιμοπεταλιακή συσσώρευση, αυξάνει τα επίπεδα ενδοκυτταρικού Ca ⁺⁺	↓
Προστακυκλίνη	Εμποδίζει την αιμοπεταλιακή συσσώρευση, προκαλεί αγγειοδιαστολή	↑
Ινωδογόνο	Παράγοντας πήξης του αίματος	↓
t-PA	Αυξάνει την ενδογενή ινωδόλυση	↑
PAF	Ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια και τα λευκά αιμοσφαίρια	↓
PDGF	Αυξητικός παράγοντας λείων μυών και μακροφάγων, παραγόμενος από τα αιμοπετάλια	↓

Πίνακας 3.4.επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων σε παράγοντες που εμπλέκονται στη διαδικασία της θρόμβωσης (Simopoulos A, 2002)

Σύμφωνα με τις κλινικές μελέτες, οι οποίες παρουσιάστηκαν παραπάνω, δύο πολλοί συχνοί παράγοντες που βελτιώνονται με την κατανάλωση ψαριού είναι ο χρόνος αιμορραγίας και ο λόγος ω-3/ω-6 λιπαρών οξέων στις μεμβράνες των αιμοπεταλίων. Και οι δύο αυτοί δείκτες, φαίνεται ότι επηρεάζονται άμεσα από την κατανάλωση ψαριού, μιας και μέτρια κατανάλωση αύξησε το χρόνο αιμορραγίας σημαντικά, ήδη από τις δύο πρώτες εβδομάδες, ενώ σε άλλη μελέτη ο λόγος ω-3/ω-6 των αιμοπεταλιακών μεμβρανών αυξήθηκε από την πέμπτη κιόλας μέρα της παρέμβασης. Η δράση επομένως των ψαριών στη βελτίωση των αιμοστατικών μηχανισμών φαίνεται να είναι άμεση, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στο συμπέρασμα, ότι οφέλη από την κατανάλωσή τους μπορεί να προκύψουν ακόμη και σε άτομα, που τα είχαν αποκλείσει από τη διατροφή τους, όταν τα εντάξουν ξανά σε αυτή.

Ακόμη, σε έρευνες που εξέτασαν τη διάρκεια της προληπτικής δράσης που έχει η κατανάλωση ψαριών στη θρόμβωση, βρέθηκε ότι η θετική επίδρασή τους

διακόπτεται με τη διακοπή της κατανάλωσης. Συγκεκριμένα, σε μια τέτοια μελέτη, όλα τα θετικά αποτελέσματα της διαιτητικής πρόσληψης ψαριών, έπαψαν να υφίστανται 12 μόνο ημέρες μετά την επαναφορά σε δίαιτα που δεν περιείχε ψάρι. Ως εκ τούτου, η περιστασιακή κατανάλωση ψαριού δεν αρκεί για να επιφέρει μία συνεχόμενη προληπτική δράση έναντι της θρόμβωσης, ενώ προκειμένου να επιτευχθεί αυτή η δράση, το ψάρι πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διατροφή σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Βέβαια, μελέτες δείχνουν ότι δεν απαιτούνται υπερβολικά μεγάλες ποσότητες ψαριού για να επιτευχθεί η θετική τους επίδραση στον οργανισμό. Αντιθέτως, ερευνητές, που εξέτασαν πιθανή δόσοεξαρτώμενη σχέση της κατανάλωσης ψαριού με τα θετικά του αποτελέσματα κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ακόμα και πολύ μέτρια κατανάλωση ψαριού ως μέρος του Δυτικού τύπου διατροφής, είναι ικανή να προκαλέσει σημαντικές βελτιώσεις στους δείκτες θρόμβωσης. Τα αποτελέσματα αυτά βέβαια, αφορούν κυρίως τα λιπαρά ψάρια, καθώς αντίστοιχη μέτρια κατανάλωση άλιπων ψαριών δεν φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά τους αιμοστατικούς μηχανισμούς.

Όσον αφορά στη σύγκριση της δράσης του ψαριού με τη δράση συμπληρωμάτων ω-3 στην πρόληψη της θρόμβωσης, η πρώτη εμφάνισε κατά γενική ομολογία, πιο αξιολογικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, στις περισσότερες μελέτες που έκαναν την παραπάνω σύγκριση, αν και η προσλαμβανόμενη ποσότητα ω-3 ήταν παρόμοια και στις δύο περιπτώσεις, φάνηκε ότι πολλοί δείκτες επηρεάστηκαν μόνο από την κατανάλωση λιπαρού ψαριού, ενώ όσοι μεταβλήθηκαν και στην περίπτωση λήψης συμπληρωμάτων εμφάνισαν λιγότερο έντονες μεταβολές. Βέβαια, η λήψη συμπληρώματος εμφάνισε καλύτερα αποτελέσματα συγκριτικά με την κατανάλωση ψαριού, στην περίπτωση που το ψάρι που χρησιμοποιήθηκε είχε χαμηλή περιεκτικότητα λίπους, επομένως και ω-3 λιπαρών οξέων. Ακόμα και σε αυτή όμως την περίπτωση, οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι και μόνο η κατανάλωση άλιπου ψαριού, είναι ικανή να βελτιώσει κάποιους δείκτες θρόμβωσης.

Αξίζει επίσης να αναφερθεί, ότι εξίσου ευεργετικά αποτελέσματα βρέθηκαν μεταξύ ομάδων που λάμβαναν ω-3 από ψάρι και τη διπλάσια ποσότητα ω-3 από ιχθυέλαιο (ή συνδυασμό ψαριού με ιχθυέλαιο). Το γεγονός αυτό, πιθανά οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η λήψη συμπληρωμάτων ω-3 μπορεί πράγματι να παρουσιάσει την ίδια θετική επίδραση με την κατανάλωση ψαριού, όταν τα ω-3 που προέρχονται από συμπληρώματα είναι διπλάσια σε ποσότητα σε σχέση με αυτά που προσδίδει το ψάρι. Επίσης, μελέτη που εξέτασε την επίδραση μεμονωμένου ελαίου DHA κατέληξε ότι δεν παρουσιάζει καμία επίδραση στους δείκτες θρόμβωσης.

Τέλος, αρκετές μελέτες που σύγκριναν την επίδραση του ψαριού στη θρόμβωση με αυτή του κρέατος κατέληξαν ότι η κατανάλωση ψαριού είναι γενικά πιο ωφέλιμη

για τον υγιή πληθυσμό, σε σχέση με την κατανάλωση κόκκινου κρέατος, καθώς κάποιοι δείκτες θρόμβωσης (περιεκτικότητα ω-6, θρομβοξάνη, μόρια προσκόλλησης) έδειξαν να επηρεάζονται και μάλιστα θετικά, μόνο από την κατανάλωση ψαριού. Ως αποτέλεσμα, οι ερευνητές συμπεραίνουν, ότι βραχυπρόθεσμες δίαιτες με ψάρι είναι ικανές να μειώσουν τους δείκτες της αιμόστασης, ενώ αντίστοιχες δίαιτες με βάση το κόκκινο κρέας, ή ακόμη και το κοτόπουλο, δε συνιστώνται για την εμφάνιση τέτοιων ευεργετικών αποτελεσμάτων. Κατά την ανασκόπηση ωστόσο, βρέθηκαν και κλινικές μελέτες των οποίων τα αποτελέσματα σχετικά με την προτιμώμενη διαίτα ήταν ανακριβή. Συγκεκριμένα, το κρέας βρέθηκε να μειώνει τη δραστηριότητα του t-PA σε μελέτη που η κατανάλωση ψαριού άφησε το δείκτη αμετάβλητο, γεγονός, το οποίο υποδεικνύει προτίμηση της διαίτας με βάση το ψάρι, βρέθηκε όμως και να αυξάνει τη δράση του PAI -1, πράγμα που θα μπορούσε να οδηγήσει σε προτίμηση της κρεατοφαγίας, μιας και η διαίτα ψαριού άφησε και αυτόν το δείκτη αμετάβλητο.

Σημασία των ευρημάτων

Τα ευρήματα από τη στατιστική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας είναι πολλά και σημαντικά. Θα μπορούσε κανείς να συμπεράνει βάσει της παραπάνω βιβλιογραφίας, ότι πράγματι η κατανάλωση ψαριού αποτελεί έναν καθοριστικό παράγοντα στην πρωτογενή πρόληψη της θρόμβωσης, ο οποίος μάλιστα έχει αρκετά άμεση επίδραση στους δείκτες που περιγράφουν τους μηχανισμούς της αιμόστασης.

Η θρόμβωση με τη σειρά της, όπως περιγράφηκε στο πρώτο κεφάλαιο, αποτελεί έναν από τους νεότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και σχετίζεται ειδικότερα με τον κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Επίσης, αποτελεί και μία από τις κυριότερες επιπλοκές της αθηροσκλήρυνσης. Κατά συνέπεια, αν η κατανάλωση ψαριού μπορεί να προλάβει την εμφάνιση αρτηριακής θρόμβωσης στον υγιή πληθυσμό, συστηματική κατανάλωση ψαριού σύμφωνα με τις οδηγίες θα οδηγήσει σε απώτερο περιορισμό των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Είναι ωστόσο αναγκαίο να υπογραμμιστεί, ότι από την παρούσα εργασία φάνηκε η στατιστική και όχι η αιτιολογική σχέση της κατανάλωσης ψαριού με την αρτηριακή θρόμβωση. Για την αιτιολογική τους συσχέτιση θα πρέπει να μελετηθούν οι έρευνες, οι οποίες τεκμηριώνουν τη σχέση αυτή και παθοφυσιολογικά.

Αξιοπιστία των ευρημάτων

Ορισμένα από τα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης είναι επαληθευμένα και τεκμηριωμένα πολλές φορές στη βιβλιογραφία, άλλα παρουσιάζονται μόνο σε ορισμένες παρεμβάσεις, που αφορούν συγκεκριμένες συνθήκες, ή πληθυσμό, ενώ δε λείπουν και οι μελέτες που παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα μεταξύ

τους. Γενικά, όσο πιο συχνά εμφανίζεται το κάθε εύρημα, τόσο πιο αξιόπιστο μπορεί να θεωρηθεί.

Παρ' όλα αυτά, παραμένει το ερώτημα αν τα δημοσιευμένα ευρήματα είναι και τα μοναδικά, ή υπάρχουν και ευρήματα, τα οποία λόγω της αντίθεσής τους με τη γενικότερη επιστημονική τάση, παραμένουν σκόπιμα αδημοσίευτα. Το ερώτημα αυτό είναι δύσκολο να απαντηθεί και το σφάλμα δύσκολο να αποφευχθεί, αν όντως συμβαίνει κάτι τέτοιο. Μοναδική διέξοδος, είναι η τήρηση επιφύλαξης κατά τη διεξαγωγή συμπερασμάτων και η αποφυγή υιοθέτησης της πεποίθησης ότι η ήδη υπάρχουσα γνώση είναι πάντοτε και η μόνη έγκυρη.

Συμπεράσματα

Στην παρούσα εργασία έγινε μία προσπάθεια ανίχνευσης της πιθανής προληπτικής σχέσης που έχει η παρουσία του ψαριού στη διατροφή με την πρόοδο της διαδικασίας της θρόμβωσης, μέσα από 27 κλινικές μελέτες, οι οποίες χρησιμοποίησαν υγιές δείγμα του πληθυσμού. Στην πλειοψηφία τους οι μελέτες αυτές απέδειξαν τον προστατευτικό ρόλο της κατανάλωσης ψαριού στην πρωτογενή πρόληψη της αρτηριακής θρόμβωσης, ενώ κάποιες επεκτάθηκαν περαιτέρω, εξετάζοντας διάφορες παραμέτρους.

Συνοπτικά, οι ερευνητές καταλήγουν ότι ο ρόλος του ψαριού στην πρωτογενή πρόληψη της θρόμβωσης είναι αρκετά σημαντικός και μάλιστα εμφανίζεται σχετικά σύντομα από την έναρξη της συστηματικής κατανάλωσης. Τονίζεται βέβαια, ότι μάλλον όσο σύντομη είναι η εμφάνιση της θετικής επίδρασης με την ένταξη του ψαριού στη διατροφή, άλλο τόσο γρήγορη είναι και η επαναφορά των δεικτών στα αρχικά επίπεδα, όταν η κατανάλωση ψαριού διακοπεί. Επιπρόσθετα, ακόμη και η μέτρια πρόσληψη ψαριού και κυρίως λιπαρού αποδείχθηκε ιδιαίτερα ευεργετική, χωρίς βέβαια αυτό να αποκλείει τη θετική, αν και λιγότερο έντονη, επίδραση που μπορεί να έχει και η κατανάλωση ψαριού με χαμηλότερη περιεκτικότητα σε λίπος.

Συγκριτικά με τη συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων, η πρόσληψη λιπαρού ψαριού, ως μέρους της διατροφής φάνηκε, ομόφωνα σχεδόν, να έχει πιο ωφέλιμη δράση στην πρόληψη της θρόμβωσης. Μόνο διπλάσια πρόσληψη ω-3 από συμπληρώματα μπορεί να φτάσει σε αποτελεσματικότητα την ευεργετική επίδραση του ψαριού, γεγονός που υποδεικνύει ότι η φυσική πηγή ω-3 λιπαρών οξέων μάλλον πρέπει να προτιμάται.

Τέλος, στις περισσότερες μελέτες η δίαιτα, που περιλαμβάνει ψάρι αποδείχθηκε πιο προστατευτική έναντι της θρόμβωσης σε σύγκριση με αντίστοιχες δίαιτες που περιέχουν κυρίως κρέας. Εντούτοις, υπήρξαν και μελέτες, των οποίων τα αποτελέσματα δεν επέτρεψαν στους ερευνητές να υποστηρίξουν την παραπάνω θέση. Στον τομέα αυτό επομένως, περαιτέρω έρευνα, ίσως διαλευκάνει το δίλημμα.

Καταλήγοντας, ο περιορισμός της θρόμβωσης μέσω της κατανάλωσης ψαριού, μπορεί να αποτελέσει σημαντικότατο παράγοντα περιορισμού των καρδιαγγειακών συμβάντων και χρήσιμη οδηγία για τη Δημόσια Υγεία, ιδιαίτερα αν ληφθεί υπόψη πόσο εύκολη είναι η ένταξη του ψαριού στη διατροφή σε σχέση με άλλες εγκατεστημένες μεθόδους πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου. Αυτός ίσως είναι και ένας από τους λόγους άλλωστε, που η Αμερικανική Εταιρία καρδιολογίας συνιστά τη συχνή χρήση του ψαριού στη διατροφή, στις οδηγίες που αφορούν την πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Βιβλιογραφία

1. **Rosano et al.** Menopause and cardiovascular disease: The evidence. . *Climametric*. 2007.
2. **Sowers JR et al.** Diabetes, hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension*. 2001.
3. *National Cholesterol Educational Program. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (Adult Treatment Panel III)*.
4. **Mentis S et al.** *Global Atlas of cardiovascular disease. Prevention and Control*. Geneva : s.n., 2011.
5. **Ζαμπέλας Α.** *Κλινική διαιτολογία και διατροφή με στοιχεία παθολογίας*. σ.λ. : Ιατρικές εκδόσεις Πασχελίδης.
6. **Teo KK et al.** Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a control study. *Lancet*. 2006.
7. **Ambrose JA et al.** The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004.
8. The Health consequences of Smoking. *Center of Disease Control and Prevention*. 2004.
9. Risk Factors and Coronary Heart Disease. *American Heart Association*.
10. **Ignarro LJ et al.** Nutrition, physical activity and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2007.
11. **Sowers JR.** Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med*. 2003.
12. **Hamer M et al.** Psychological distress as a risk factor for cardiovascular events: pathophysiological and behavioral mechanisms. *J Am Coll Cardiol*. 2008.
13. **Pitsavos C et al.** Anxiety in relation to inflammatory and coagulation marker, among healthy adults: the ATTICA study. *Atherosclerosis*. 2006.
14. **Nordestgaard BG et al.** Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010.
15. **Kamstrup PR et al.** Lipoprotein(a) and risk of myocardial infarction-genetic epidemiologic evidence of causality. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011.
16. **McCully KS et al.** Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*. 1969.
17. **Ridker PM et al.** C-reactive protein, inflammation and coronary risk. *Cardiol Clin*. 2003.
18. **Libby P et al.** Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation*. 1999.
19. **Montecucco F et al.** New evidence for C-reactive protein deposits in the arterial intima as a cardiovascular risk factor. *Clin Interv Aging*. 2008.

20. **Kannel WB et al.** Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham Study. . *JAMA*. 1987.
21. **Danesh J et al.** Association of fibrinogen, c-reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998.
22. **Ernst E et al.** Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med*. 1999.
23. **Fuster V et al.** Atherogenesis and its determinants in «the Heart». *Medical Publishing Division*. 2001.
24. **Stary HC.** Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2000.
25. **Ross R et al.** Atherosclerosis and inflammatory disease. . *Curr Opin Lipidol*. 2006.
26. **Hwang SJ et al.** Circulation adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation*. 1997.
27. **Miller M et al.** Pathobiology of coronary artery disease in «The practice of coronary disease prevention». 1996.
28. **Maseri A et al.** Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*. 1999.
29. **Libby P.** Changing concepts of atherogenesis. . *J Intern Med*. 1999.
30. **Kontogianni MD et al.** Modeling dairy intake on the development of acute coronary syndrome: the CARDIO 2000 study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006.
31. **Shils M et al.** Modern Nutrition in Health and Disease. *Williams & Wilkins*. 2008.
32. **Trichopoulou A et al.** Adherence to a Mediterranean diet and survival in Greek population. . *N Engl J Med*.
33. **Keys A et al.** Coronary heart disease in seven countries. . *Circulation*. 1970.
34. **Keys A et al.** The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* . 1986.
35. **Giugliano D et al.** Mediterranean Diet and cardiovascular health. *Ann A Y Acad Set*. 2005.
36. **Renaud S et al.** Cretan Mediterranean diet for prevention of coronary disease of coronary heart disease. *E J Clin Nutr*. 1995.
37. **Knoops K et al.** Mediterranean diet, lifestyle factor and 10-year mortality in elderly European men and women: The HALE project. *JAMA*. 2004.
38. **Peluso M et al.** Flavonoids attenuate cardiovascular disease inhibit phosphodiesterase and modulate lipid homeostasis in adipose tissue and liver. . *Exp Biol Med*. 2006.

39. **He F et al.** Fruit and vegetable consumption and stroke: metaanalysis of cohort studies. . *Lancet*. 2006.
40. **Flight I et al.** Cereal grains and legumes in the prevention of coronary heart disease and stroke: a review of the literature. . *Eur J Clin Nutr*. 2006.
41. **Hondgson J.** Effects of tea and tea flavonoids on endothelial function and blood pressure: a brief review. . *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006.
42. **Psota T et al.** Dietary omega-3 fatty acid intake and cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2006.
43. **Pitsavos C e alt.** Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, designs and baseline characteristics of the ATTICA study. . *BMC Public Health*. 2003.
44. **Panagiotakos D et al.** Status and management of blood lipids in Greek adults and their relation to socio-economic, lifestyle and dietary factors. The ATTICA study. . *Atheroscler*. 2004.
45. **Chrysochoou C et al.** Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation progress in healthy adults: The ATTICA study. . *J Am Coll Cardiol*. 2004.
46. **Rabinowitch IM.** Clinical and other observations on Canadian Eskimos in the Eastern Arctic. *Can Med Assoc J*. 1936.
47. **Willemssen F.** Report on the seafood consumption data found in the European countries of the OT-safe project. . *Institute for environmental studies*. 2003.
48. **Murray and. Burt** Food quality and quality changes. . *FAO*. 1988.
49. **Hagve TA et al.** Evidence for peroxisomal retroconversion of adrenic acid and docosahexanoic acid in isolated liver cells. *Biochem Biophys Acta*. 1986.
50. **Acoh CC et al.** Food Lipids Chemistry, Nutrition and Biotechnology. . *Market Dekker*. 2002.
51. **Voss A et al.** The metabolism of 7,10,13,16,19-docosapentanoic acid to 4,7,10,13,16,19-docosahexanoic acid. . *J Biol Chem*. 1991.
52. **Moore SA et al.** Docosahexanoic acid synthesis in human skin fibroblasts. . *J Lipid Res*. 1995.
53. **al., Crawford MA et.** The role of essential fatty acids in neural development. *J Clin Nutr*. 1993.
54. **al., Kris Etherton PM et.** Fish consumption, Fish oil, n-3 fatty acids and cvd. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003.
55. **E., Hernandez.** Omega-3 oils as Food Ingredients. . *Institute of Food and Technologists*. 2007.

56. **Borneo R et al.** Stability and consumer acceptance of long chain n-3 fatty acids in cream-filled sandwich cookies. . *J of Food and Science*. 2007.
57. **Mantzioris E.** Biochemical effects of a diet containing foods enriched with n-3 fatty acids. . *AClin Nuts*. 2000.
58. **Wu G et al.** Stepwise engineering to produce high yields of long chained polyunsaturated fatty acids in plants. . *Nature Biotechnology*. 2005.
59. Information based on averages from FDA's and EPA's determination of safe levels of mercury. . *Natural Resource Defence Council*. 2014.
60. **Ness AR et al.** The long-term effect of dietary advice in men with coronary disease: follow-up of the Diet and Reinfraction trial (DART). . *Eur J Clin Nutr*. 2002.
61. **Burr ML.** Secondary prevention of CHD in UK men: The Diet and Reinfraction and its sequel. . *Proc Nutr Soc*. 2007.
62. **Geleijnse JM et al.** Blood pressure response to fish oil supplementation: a meta-regression analysis of randomized trials. . *J Hypertens* . 2002.
63. **Harris W.** N-3 fatty acids and lipoproteins: comparison of results from human and animal studies. . *Lipids*. 1996.
64. **Nester P et al.** The n-3 fatty acids EPA and DHA increase systemic arterial compliance in humans. . *Am J Clin Nutr*. 2002.
65. **Von Schacky C.** Omega-3 fatty acids: antiarrhythmic, proarrhythmic or both? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008.
66. **Calder al.** N-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006.
67. Unsaturated Fatty acids: Nutritional and Physiologic Significance. *British Nutrition Foundations*.
68. **Nicolaou A et al.** Bioactive lipids: Bridgewater. *The Oily Press*. 2004.
69. **Calder PC.** N-3 fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. . *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008.
70. **al., Kratan MB et.** Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesterol, erythrocyte membranes and adipose tissue: an 18 month controlled study. . *J Lipid Res*. 1997.
71. The influence of different types of n-3 polyunsaturated fatty acids on blood lipids and platelet function in health volunteers. . *Clin Sci*. 1983.
72. **al., Richard J et.** Interactions Peroxydase and Cyclooxygenase activities in prostaglandin – endoperoxide synthase. . *J of Biol Chem*. 1994.

73. **Wada et al.** Enzymes and receptors of prostaglandin pathways with AA-derived vs. EPA-derived substrates and products. . *J Biol Chem.* 2007.
74. **Tull SP et al.** Omega-3 fatty acids and inflammation: novel interactions reveal a new step in neutrophil recruitment. . *PLoS Biol.* 2009.
75. **Serhan CN et al.** Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J Exp Med.* 2000.
76. **Serhan CN et al.** Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter pro-inflammation signals. . *J Exp Med.* 2002.
77. **Serhan CN et al.** Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution signals. . *J Exp Med.* 2008.
78. **Patrick G et al.** EPA and DHA are antagonists in the thromboxane A₂/prostaglandin H₂ receptor in human platelets. . *FEBs Letters.* 1989.
79. **Thorngren M et al.** Effects of 11-week increases in dietary eicosapentaenoic acid on bleeding time, lipids, and platelet aggregation. *Lancet.* 1981.
80. **Thorngren M et al.** Delay in primary haemostasis produced by a fish diet without change in local thromboxane A₂. *Br J Haematol.* 1984.
81. **Atkinson PM et al.** Effects of a 4-week freshwater fish (trout) diet on platelet aggregation, platelet fatty acids, serum lipids, and coagulation factors. *Am J Haematol.* 1987.
82. **Agren JJ et al.** Boreal freshwater fish diet modifies the plasma lipids and prostanoids and membrane fatty acids in man. *Lipids.* 1988.
83. **Agren JJ et al.** Dose responses in platelet fatty acid composition, aggregation and prostanoid metabolism during moderate freshwater fish diet. *Thromb Res.* 1990.
84. **Wander RC et al.** Comparison of three species of fish consumed as part of a Western diet: effects on platelet fatty acids and function, hemostasis, and production of thromboxane. *Am J Clin Nutr.* 1991.
85. **Imano H et al.** The effects of fish supplementation of platelet function, count and metabolism in healthy Japanese. *Nihon Eiseigaku Zasshi.* 1999.
86. **Duntsan DW et al.** A Randomised, Controlled Study of the Effects of Aerobic Exercise and Dietary Fish on Coagulation and Fibrinolytic Factors in Type 2 Diabetics. *Thromb Haemost.* 1999.
87. **Lara JJ et al.** Benefits of salmon eating on traditional and novel vascular risk factors in young, non-obese healthy subjects. *Atherosclerosis.* 2007.

88. **Din JN et al.** Dietary intervention with oil rich fish reduces platelet–monocyte aggregation in man . *Atherosclerosis*. 2008.
89. **Lindqvist HM et al.** Herring (*Clupea harengus*) intake influences lipoproteins but not inflammatory and oxidation markers in overweight men. *Br J Nutr*. 2009.
90. **Cobiac L et al.** Lipid, lipoprotein, and hemostatic effects of fish vs fish-oil n-3 fatty acids in mildly hyperlipidemic males. *Am J Clin Nutr*. 1991.
91. **Silverman DI et al.** Comparison of the absorption and effect on platelet function of a single dose of n-3 fatty acids given as fish or fish oil. *Am J Clin Nutr*. 1991.
92. **Brown AJ et al.** Fish and fish oil intake: effect on haematological variables related to cardiovascular disease. *Thromb Res*. 1991.
93. **Mori TA et al.** Effects of varying dietary fat, fish, and fish oils on blood. *Am J Clin Nutr*. 1994.
94. **Mori TA et al.** Interactions Between Dietary Fat, Fish, and Fish Oils and Their Effects on Platelet Function in Men at Risk of Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997.
95. **Agren JJ et al.** Hemostatic factors and platelet aggregation after a fish-enriched diet or fish oil or docosahexaenoic acid supplementation. *Prostagladins Leukot Essent Fatty Acids*. 1997.
96. **Elvevoll EO et al.** Enhanced incorporation of n-3 fatty acids from fish compared with fish oils. *Lipids*. 2006.
97. **von Houwelingen R et al.** Effect of a moderate fish intake on blood pressure, bleeding time, hematology, and clinical chemistry in healthy males. *Am J Clin Nutr*. 1987.
98. **van Houwelingen AC et al.** Effect of a moderate fish intake on platelet aggregation in human platelet-rich plasma. *Thromb Haemost*. 1988.
99. **Muller AD et al.** Effect of a moderate fish intake on haemostatic parameters in healthy males. *Thromb Haemost*. 1989.
100. **Emeis JJ et al.** A moderate fish intake increases plasminogen activator inhibitor type-1 in human volunteers. *Blodd*. 1989.
101. **O' Dea K et al.** The effects of low-fat diets rich in arachidonic acid on the composition of plasma fatty acids and bleeding time in Australian aborigines. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1985.
102. **Hornstra G et al.** Influence of dietary fish on eicosanoid metabolism in man. *Prostagladins*. 1990.
103. **Marckmann P et al.** Effect of fish diet versus meat diet on blood lipids, coagulation and fibrinolysis in healthy young men. *J Intern Med*. 1991.

104. **Mann N et al.** The effect of short-term diets rich in fish, red meat, or white meat on thromboxane and prostacyclin synthesis in humans. *Lipids*. 1997.
105. **Navas-Caratero S et al.** An oily fish diet increases insulin sensitivity compared to a red meat diet in young iron-deficient women. *Br J Nutr* . 2009.