



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ - ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πτυχιακή Εργασία

Ο ρόλος της διατροφής στο φλεγμονώδες φορτίο του οργανισμού



Δήμα Αικατερίνη Α.Μ. 21155

Τριμελής Επιτροπή

Τσίγκος Κωνσταντίνος, Επιβλέπων Καθηγητής

Κοντογιάννη Μερóπη

Γιαννακούρης Νίκος

Αθήνα, Ιούλιος 2016



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ - ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πτυχιακή Εργασία

**Ο ρόλος της διατροφής στο
φλεγμονώδες φορτίο του
οργανισμού**

Δήμα Αικατερίνη
Α.Μ. : 21155

Αθήνα, Ιούλιος 2016

Περιεχόμενα

Περίληψη	7
Abstract	9
Κεφάλαιο 1: Χρόνια φλεγμονή	11
1.1 Ορισμός φλεγμονής	11
1.2 Κυτταρικοί και χυμικοί διαμεσολαβητές της φλεγμονής	12
1.2.1 Κύτταρα	13
Αιμοπετάλια	13
1.2.2 Μονοκύτταρα/Μακροφάγα	13
1.2.3 Ουδετερόφιλα	13
1.2.4 Χυμικοί παράγοντες	14
Κυτταροκίνες.....	14
1.2.5 Λιποειδικοί μεσολαβητές.....	16
Παράγοντας ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων	16
1.2.6 Εικοσανοειδή.....	16
1.3 Χρόνια φλεγμονή και συστηματική φλεγμονή	17
Χρόνια φλεγμονή	17
Συστηματική φλεγμονή	18
1.4 Δείκτες φλεγμονής.....	18
Κυτταροκίνες.....	19
Μόρια προσκόλλησης.....	19
Πρωτεΐνες οξείας φάσης	19
1.4.1 Κυτταροκίνες.....	19
1.4.1.1 Ιντερλευκίνη-1 (IL-1)	19
1.4.1.2 Παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α)	20
1.4.1.3 Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)	22
1.4.1.4 Χημειοτακτική πρωτεΐνη μονοκυττάρων-1 (MCP-1).....	24
1.4.1.5 Ιντερλευκίνη-8 (IL-8)	25
1.4.2 Μόρια προσκόλλησης.....	26
1.4.2.1 Σελεκτίνες	26
1.4.2.2 Διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (ICAM-1).....	26
1.4.2.3 Μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1 (VCAM-1).....	27

1.4.3 Πρωτεΐνες οξείας φάσης	28
1.4.3.1 C-Αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)	28
1.4.3.2 Αμυλοειδές ορού Α (SAA)	29
1.4.3.3 Ινωδογόνο.....	29
Κεφάλαιο 2: Χρόνια φλεγμονή και καρδιομεταβολικές επιπλοκές	31
2.1 Παχυσαρκία και φλεγμονή.....	31
2.1.1 Ορισμός παχυσαρκίας	31
2.1.2 Λιπώδης ιστός	32
2.1.2.1 Ορισμός-Ταξινόμηση	32
2.1.2.2 Κατανομή-εντόπιση	33
2.1.2.3 Λιποκύτταρα	33
2.1.3 Ο λιπώδης ιστός ως ενδοκρινές όργανο	37
2.1.4 Εκκριτικά προϊόντα του λιπώδους ιστού	38
2.1.4.1 Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες.....	39
2.1.5 Μεταβολές στην παχυσαρκία.....	43
2.1.5.1 Μεταβολές εκτός λιπώδους ιστού	43
2.1.5.2 Μακροσκοπικές αλλαγές του λιπώδους ιστού.....	44
2.1.5.3 Ιστολογικές αλλαγές του λιπώδους ιστού.....	44
2.1.5.4 Λειτουργικές μεταβολές στη νευρώση του λιπώδους ιστού	44
2.1.5.5 Λειτουργικές μεταβολές στην αιμάτωση του λιπώδους ιστού	45
2.1.5.6 Μεταβολές στην αποθήκευση και απελευθέρωση ενέργειας.....	45
2.1.5.7 Μεταβολές στην έκκριση παραγόντων με παρακρινή και ενδοκρινή δράση	46
2.1.5.8 Τοπική ετερογένεια.....	46
2.1.5.9 Ανωμαλία φυσιολογικής ρύθμισης λιπώδους ιστού	47
2.2. Σακχαρώδης Διαβήτης και φλεγμονή	48
2.2.1 Ταξινόμηση Σακχαρώδη Διαβήτη	48
2.2.2 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου Ι.....	48
2.2.3 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου ΙΙ	49
2.2.4 Σακχαρώδης διαβήτης και φλεγμονή	50
2.2.4.1 MCP-1 στον Σακχαρώδη Διαβήτη	51
2.2.4.2 TNF-α στον Σακχαρώδη Διαβήτη.....	52
2.2.4.3 IL-6 στον Σακχαρώδη Διαβήτη.....	54

2.3 Στεφανιαία νόσος και φλεγμονή.....	56
2.3.1 Φλεγμονή και αθηροσκλήρωση.....	56
2.4 Μεταβολικό σύνδρομο και φλεγμονή.....	58
2.4.1 Εισαγωγή.....	58
2.4.2 Ορισμοί - Διαγνωστικά κριτήρια.....	58
2.4.3 Αντίσταση στην ινσουλίνη.....	61
2.4.4. Παθοφυσιολογία της αντίστασης στην ινσουλίνη.....	62
2.4.4.1. Ο ρόλος του TNF-α στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη.....	62
2.4.4.2 Ο ρόλος των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης.....	62
2.4.4.3 Κεντρική παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη.....	63
2.4.4.4 Αδιπνονεκτίνη και σχετιζόμενη με την παχυσαρκία αντίσταση στην ινσουλίνη.....	64
2.4.4.5 Άλλες λιποκίνες και σχετιζόμενη με την παχυσαρκία αντίσταση στην ινσουλίνη.....	64
2.4.5. Μεταβολικές συνέπειες της αντίστασης στην ινσουλίνη.....	65
2.4.5.1. Υπεργλυκαιμία.....	65
2.4.5.2 Αρτηριακή υπέρταση.....	65
2.4.5.3 Δυσλιπιδαιμία.....	67
Κεφάλαιο 3: Διατροφή και χρόνια φλεγμονή.....	69
3.1 Διατροφή και φλεγμονή.....	69
3.2 Υδατάνθρακες και φλεγμονή.....	69
3.3 Πρωτεΐνες και φλεγμονή.....	71
3.4 Λιπαρά οξέα.....	71
Διάκριση.....	71
3.4.1 Κορεσμένα λιπαρά οξέα.....	72
3.4.2 Ακόρεστα λιπαρά οξέα.....	73
3.4.2.1 ω-3 λιπαρά οξέα.....	73
3.4.2.2 ω-6 λιπαρά οξέα.....	76
3.4.3 trans λιπαρά οξέα.....	77
3.4.4 Λιπαρά οξέα και φλεγμονή.....	78
3.6 Μικροθρεπτικά συστατικά και φλεγμονή.....	80
Κεφάλαιο 4: Η μεσογειακή δίαιτα κατά της χρόνιας φλεγμονής.....	82

4.1 Ορισμός Μεσογειακής διατροφής	82
4.2 Τι περιλαμβάνει η Μεσογειακή διατροφή	83
4.3 Επιδημιολογικά στοιχεία της Μεσογειακής διατροφής	88
4.4 Επιδράσεις τροφίμων που συμπεριλαμβάνονται στη Μεσογειακή διατροφή, στην υγεία	96
Κεφάλαιο 5: Συζήτηση	99
Συντομογραφίες	109
Βιβλιογραφία	111

Περίληψη

Η χρόνια φλεγμονή συμμετέχει στη παθογένεση όλων των καρδιομεταβολικών νοσημάτων, ενώ ενισχύεται και κατά την γήρανση του ανθρώπου. Η επάρκεια τροφής είναι απαραίτητη για την καλή λειτουργία και απόκριση του ανοσολογικού συστήματος, αλλά από την άλλη πλευρά η χρόνια υπερκατανάλωση τροφής μπορεί να διεγείρει τα μονοπάτια της φλεγμονής και χρονίως να αυξήσει το κίνδυνο για μεταβολικές και καρδιαγγειακές διαταραχές και νοσήματα (πχ. σακχαρώδης διαβήτης, αθηρωμάτωση).

Πολλές επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες έχουν καταδείξει τον σημαντικό ρόλο της διατροφής στην επίπτωση των καρδιομεταβολικών νοσημάτων. Επιπλέον με δεδομένο ότι η διατροφή είναι από τους ευκολότερα τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, έχει αποτελέσει στόχο πολλών παρεμβάσεων τόσο για την πρόληψη όσο και για την θεραπεία των χρόνιων νοσημάτων. Τα διάφορα μακροθρεπτικά συστατικά που απαρτίζουν το καθημερινό διαιτολόγιο, επιδρούν σε διαφορετικά παθοφυσιολογικά μονοπάτια στην εξέλιξη της χρόνιας φλεγμονής, είτε διεγερτικά είτε κατασταλτικά. Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, μέσω των υποδοχέων Toll-like και μιας σειράς ενδοκυττάριων κινασών και μεταγραφικών παραγόντων, φαίνεται να αυξάνουν την έκφραση πολλών φλεγμονωδών γονιδίων και την παραγωγή πρωτεϊνών φλεγμονής, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη ισσουλινοαντίστασης και διεγείροντας την αθηρωματική διαδικασία και κατά συνέπεια την ανάπτυξη καρδιομεταβολικών νοσημάτων. Αντίθετα, ευεργετική επίδραση έχουν τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, καθώς και η μείωση του λόγου ω-6/ω-3 λιπαρών οξέων στη διατροφή, μειώνοντας την λιπογένεση, αυξάνοντας την β-οξείδωση και απ'ευθείας αναστέλλοντας τις ενδοκυττάριες κινάσες που προάγουν την φλεγμονή. Επιπλέον, τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και ιδιαίτερα τον ελαιόλαδο, και μέσω της υποκατάστασης των ζωϊκών λιπών, αλλά και με απ' ευθείας αντιφλεγμονώδεις δράσεις, μπορούν να συμβάλλουν στη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και στην προστασία κατά της στεφανιαίας νόσου και της αθηρωμάτωσης.

Πολλές μελέτες έχουν επίσης αναδείξει μια προστατευτική δράση των σύνθετων υδατανθράκων κατά της φλεγμονής καθώς μία διατροφή χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη και πλούσια σε δημητριακά ολικής άλεσης φαίνεται ότι μειώνει τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία και τη συνοδό αυξημένη παραγωγή δραστικών ελεύθερων ριζών και φλεγμονωδών κυτταροκινών. Κατά συνέπεια μια τέτοια δίαιτα μπορεί να μειώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη και να έχει

ευεργετικά αποτελέσματα στο μεταβολισμό των λιπιδίων, στην αρτηριακή πίεση και στον έλεγχο του σωματικού βάρους.

Μικροσυστατικά επίσης της διατροφής, όπως οι πολυφαινόλες έχουν ισχυρή αντιοξειδωτική δράση και αναστέλλουν τα μονοπάτια της φλεγμονής σε πολλά επίπεδα, συμβάλλοντας στη μείωση του κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Όσον αφορά τα διατροφικά πρότυπα, μελέτες όπως η ATTICA και η SUN, έδειξαν ότι προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με βελτίωση της ινσουλινοαντοχής και χαμηλότερο ποσοστό εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακών επιπλοκών, ενώ άλλες (PREDIMED) που εξέτασαν την επίδραση της μεσογειακής διατροφής παρουσία μεταβολικού συνδρόμου, έδειξαν ότι μία μεσογειακού τύπου διατροφή μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο στη διαχείρισή του.

Συμπερασματικά, η διατροφή είναι στενά συνδεδεμένη με την ανοσολογική/φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού και κατά συνέπεια διατροφικές εκτροπές χρονίως διεγείρουν τα μονοπάτια της φλεγμονής και οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ινσουλινοαντοχής και αθηρωμάτωσης, και κατά συνέπεια καρδιομεταβολικών επιπλοκών. Το μεσογειακό πρότυπο διατροφής λόγω της ιδιαίτερης αναλογίας σε μακρο-και μικροθρεπτικά συστατικά φαίνεται ότι προσφέρει τη μεγαλύτερη προστασία κατά της χρόνιας συστηματικής φλεγμονής και των επιπτώσεών της στον άνθρωπο. Απαιτούνται όμως περαιτέρω μελέτες για την καλύτερη τεκμηρίωση σε επίπεδο κυρίως μηχανισμών.

Abstract

Chronic inflammation is involved in the pathogenesis of all cardiometabolic diseases, while it is typically enhanced with ageing in humans. A balanced nutrition is essential for the proper functioning and immune system response, but chronic overeating can stimulate inflammation pathways and chronically increase the risk for metabolic and cardiovascular disturbances and diseases (eg. type 2 diabetes melitus, atherosclerosis).

Many epidemiological and clinical studies have demonstrated the important role of nutrition in the incidence of cardiometabolic diseases. Moreover, nutrition seems to be one of the most easily modifiable risk factors and, hence, the target of several interventions for both prevention and treatment of chronic diseases. The various macronutrients that make up the daily diet, either stimulate or suppress the development of chronic inflammation through different pathophysiological pathways. Notably, saturated fatty acids, via activation Toll-like receptors, can stimulate a series of intracellular kinases and transcription factors that increase the expression of several inflammatory genes and the production of inflammatory proteins, contributing to the development of insulin resistance, atherosclerosis and consequently cardiometabolic diseases. By contrast, increased consumption of omega-3 polyunsaturated fatty acids with resulting decrease in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio, have beneficial effects by reducing lipogenesis, increasing beta-oxidation and directly inhibiting intracellular kinases that promote inflammation. Additionally, it has been shown that monounsaturated fatty acids, especially olive oil, both via direct anti-inflammatory effects and via replacing animal fat in the diet, can improve insulin sensitivity and protect against coronary heart disease and atherosclerosis.

Many studies have also revealed a protective effect of complex carbohydrates against chronic inflammation, since a diet with low glycemic index and high in whole grains appears to reduce postprandial hyperglycemia and the consequent increase in reactive free radical and inflammatory cytokine production. Therefore it may reduce insulin resistance and has beneficial effects on lipid metabolism, blood pressure and weight control.

Micronutrients also, especially polyphenols, have potent antioxidant activity may reduce the expression of multiple inflammatory genes acting at several intracellular pathways, thus contributing to cardiovascular risk reduction.

Regarding dietary patterns, studies such as ATTICA and SUN have shown that adherence to the Mediterranean diet is associated with improved insulin resistance and lower incidence of metabolic syndrome and cardiovascular complications, while others (PREDIMED) that examined the effect of the Mediterranean diet in the presence of metabolic syndrome, showed that one Mediterranean-type diet may be a useful tool to disease management.

In conclusion, nutrition is closely related to the immune/inflammatory response of the body and consequently increased food availability and intake can chronically stimulate inflammatory pathways, eventually leading to increased risk of insulin resistance and of atherosclerosis with multiple cardiometabolic complications. The Mediterranean Diet because of its particular ratio in macro- and micronutrients seems to provide the best protection against chronic systemic inflammation and its detrimental effects on humans. Further studies are required, however, mostly for better elucidation the underlying mechanisms.

-

Κεφάλαιο 1: Χρόνια φλεγμονή

1.1 Ορισμός φλεγμονής

Φλεγμονή ορίζεται ως η τοπική αντίδραση σε τραυματισμό ή μόλυνση που χαρακτηρίζεται από οίδημα, άλγος, θερμότητα και ερυθρότητα. Ανεξάρτητα από την αιτία που την προκαλεί, η φλεγμονή είναι σχετικά στερεότυπη αφού ο μηχανισμός πυροδότησής της περιλαμβάνει κυρίως τον κυτταρικό ή τον ιστικό τραυματισμό. Στις λειτουργίες της φλεγμονής εντάσσονται η καταστροφή ή απενεργοποίηση των ξένων εισβολέων και η επιδιόρθωση της ιστικής βλάβης. Σημαντικό ρόλο κατά τη φλεγμονή έχουν τα κύτταρα που λειτουργούν ως φαγοκύτταρα.

Οι περισσότερες από τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις είναι κοινές και για τις περιπτώσεις που η φλεγμονή εκδηλώνεται ως απόκριση σε άλλους παράγοντες (π.χ. κρύο, θερμοκρασία και τραύμα). Επιπλέον, η φλεγμονή αποτελεί μια μορφή φυσικής ανοσίας που ονομάζεται και απόκριση οξείας φάσης η οποία περιλαμβάνει έναν μεγάλο αριθμό μεταβολών σε πολλά οργανικά συστήματα, οι οποίες αφορούν στη σύνθεση πρωτεϊνών πλάσματος (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, CRP,) σε μεταβολικές διαδικασίες (μειωμένη γλυκονεογένεση, αρνητικό ισοζύγιο του αζώτου και αλλαγές στο μεταβολισμό των λιπιδίων), νευροενδοκρινικές αλλαγές (πυρετός, ανορεξία, έκκριση κορτιζόλης, κατεχολαμινών και άλλων ορμονών), κινητοποίηση του αιμοποιητικού συστήματος (λευκοκυττάρωση, θρομβοκυττάρωση), ενζυμικές και χημικές μεταβολές στο ήπαρ (αύξηση συνθάσης οξειδίου του αζώτου, αυξημένη έκφραση πολλών μελών της οικογένειας του κυτοχρώματος P450) και σε μεταβολές μη πρωτεϊνικών συστατικών του πλάσματος (μειωμένα επίπεδα σιδήρου και ψευδαργύρου, αυξημένα ρετινόλης και γλουταθειόνης). Όλες αυτές οι μεταβολές επάγονται από έναν αριθμό κυτταροκινών (IL-1, IL-6, TNF-α) που παράγονται κυρίως από δύο τύπους κυττάρων, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα [1].

Π-ίνακας 1: Μεσολαβητές που συμμετέχουν στην λειτουργία του ανοσοποιητικού σύστημα

Μεσολαβητής	Προέλευση
Κινίνες	Παράγονται μέσω ενζυμικής δράσης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.
Συμπλήρωμα	Παράγεται μέσω ενζυμικής δράσης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.
Παράγοντες πήξης	Παράγονται μέσω ενζυμικής δράσης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.
Ισταμίνη	Εκκρίνεται από τα μαστοκύτταρα.
Εικοσανοειδή	Εκκρίνονται από πολλούς τύπους κυττάρων.
Παράγοντες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF)	Εκκρίνεται από πολλούς τύπους κυττάρων.
Κυτταροκίνες (TNF-α, IL-1β, IL-8, IL-1ra IL-6, κ.α.) Χημειοκίνες (MCP-1, MIP, RANTES, κ.α.)	Εκκρίνονται από τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα, τα λεμφοκύτταρα και αρκετούς τύπους κυττάρων που δεν ανήκουν στο ανοσοποιητικό σύστημα. Σ' αυτά τα κύτταρα περιλαμβάνονται τα ενδοθηλιακά κύτταρα και οι ινοβλάστες.
Λυσοσωμικά ένζυμα, οξείδιο του αζώτου και άλλες ουσίες που παράγονται από το οξυγόνο	Εκκρίνονται από ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα.

Πηγή: Vander, MD. Sherman, PhD. Luciano, PhD. Μ.Τσακόπουλος, Ν. Γελαδάς: Φυσιολογία του ανθρώπου, μηχανισμοί της λειτουργίας του οργανισμού.

1.2 Κυτταρικοί και χυμικοί διαμεσολαβητές της φλεγμονής [2],[3]

Οι φορείς της φυσικής ανοσίας διακρίνονται σε κύτταρα και χυμικούς παράγοντες. Τέτοια κύτταρα είναι τα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα και τα μακροφάγα, τα κοκκιοκύτταρα και τα φυσικά φονικά κύτταρα (NK Κύτταρα). Χυμικοί παράγοντες είναι οι κυτταροκίνες (IL-1, IL-6, IL-8, IFN-α, TNF, κ.α.) που είναι προϊόντα των ανώτερων κυττάρων, οι πρωτεΐνες οξείας φάσης που είναι προϊόντα του ήπατος, και οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος.

1.2.1 Κύτταρα

Αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια είναι μικρού μεγέθους, άχρωμα θραύσματα κυττάρων και ακανόνιστου δισκοειδούς σχήματος απύρηνα κύτταρα, προερχόμενα από τα μεγακαρυοκύτταρα του μυελού των οστών. Κατά τον τραυματισμό ενός αγγείου, τα αιμοπετάλια έλκονται προς το σημείο της βλάβης και μετατρέπονται σε σφαιρικά κύτταρα με ακανθοειδείς προσεκβολές, ενώ ταυτόχρονα αποκαλύπτονται υποδοχείς της επιφάνειας τους που βοηθούν στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους (κυρίως με την βοήθεια του ινωδογόνου) και τις κολλαγόνες ίνες του ενδοθηλίου.

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων συμβαίνει και όταν αυτά εκτεθούν στον λιποειδικό μεσολαβητή PAF (παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων). Η συσσώρευσή τους ρυθμίζεται από ιντεγκρίνες και το ινωδωγόνο και τα προσκολλημένα ενεργοποιημένα αιμοπέταλια, με τη σειρά τους, μπορούν να παράγουν τον PAF.

1.2.2 Μονοκύτταρα/Μακροφάγα

Τα μονοκύτταρα, είναι λευκοκύτταρα που έχουν έναν πυρήνα σχήματος αυγού ή πετάλου και σχετικά λίγα κυτταροπλασματικά κοκκία. Προέρχονται από τον των μυελό οστών κυκλοφορούν στο αίμα και μπορούν να εισέλθουν μέσω των τριχοειδών στους ιστούς και να μετατραπούν σε μακροφάγα. Συμμετέχουν στην φαγοκυττάρωση και στην εξωκυττάρια εξολόθρευση μέσω της έκκρισης τοξικών χημικών ουσιών. Επερξεργάζονται και παρουσιάζουν αντιγόνα στα T βοηθητικά λεμφοκύτταρα. Εκκρίνουν κυτταροκίνες που εμπλέκονται στη διαδικασία της φλεγμονής, στην ενεργοποίηση και την διαφοροποίηση των T βοηθητικών λεμφοκυττάρων και στις συστηματικές αποκρίσεις στη φλεγμονή και το τραύμα (αντίδραση οξείας φάσης).

1.2.3 Ουδετερόφιλα

Αποτελούν κατηγορία λευκοκυττάρων, τα οποία παράγονται από τον μυελό των οστών, και αποκαλούνται ουδετερόφιλα λόγω της μικρής τους χημικής συγγένειας με όλες τις χρωστικές. Αποτελούν με μεγάλη διαφορά τον πλέον

άφθονο τύπο λευκοκυττάρων. Τα ουδετερόφιλα, συμμετέχουν στη φαγοκυττάρωση και απελευθερώνουν χημικές ουσίες που εμπλέκονται στη φλεγμονή. Τέλος ενεργοποιούνται από τον PAF δια μέσω του υποδοχέα PAF.

1.2.4 Χυμικοί παράγοντες

Κυτταροκίνες

Οι κυτταροκίνες αποτελούν μια ομάδα πρωτεϊνικών μορίων σχετικά μικρού Μ.Β που κυμαίνεται από τα 15 ως τα 30kDa. Οι κυτταροκίνες συντίθεται και απελευθερώνονται από τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος ως απάντηση σε μία ποικιλία τραυματικών για τους ιστούς ερεθισμάτων. Τα τραυματικά αυτά ερεθίσματα μπορεί να είναι μικροβιακά, μηχανικά, χημικά, ακτινοβολίες και οτιδήποτε άλλο μπορεί να προκαλέσει ιστική βλάβη. Οι κυτταροκίνες ρυθμίζουν την ανάπτυξη, την εξέλιξη και την ενεργοποίηση των κυττάρων του ανοσολογικού ή του ανοσοποιητικού συστήματος και μεθοδεύουν τη φλεγμονώδη αντίδραση. Επιγραμματικά, οι κυτταροκίνες κινητοποιούν τους μηχανισμούς πυροδότησης και εξέλιξης της φλεγμονής καθώς και την οργάνωση της προσαρμοζόμενης ανοσολογικής απόκρισης. Κατέχουν αξιοσημείωτες ιδιότητες, όπως ο πλειοτροπισμός (μια δεδομένη κυτταροκίνη επιδρά σε περισσότερα από ένα κύτταρα), ο πλεονασμός (διαφορετικές κυτταροκίνες επάγουν την ίδια λειτουργία), η ειδικότητα (ο υποδοχέας κάθε κυτταροκίνης, παρά τις κοινές αλυσούς, έχει διαφορετικά μόρια μετάδοσης ενδοκυττάριου σήματος), η συνέργεια και ο ανταγωνισμός.

Εξ αιτίας της απουσίας ενός ολοκληρωμένου συστήματος ταξινόμησης οι κυτταροκίνες αναγνωρίζονται με ποικίλους τρόπους, όπως:

1. από το κύτταρο προέλευσης (π.χ. μονοκίνες που παράγονται από τα μονοκύτταρα)
2. από την ιδιότητά τους (π.χ. παράγοντας νέκρωσης όγκου)
3. από τη λειτουργία τους στην ανοσολογική απόκριση (π.χ. προφλεγμονώδη ή αντιφλεγμονώδη)

ενώ πρόσφατα περιγράφηκε η δομική ταξινόμηση ανάλογα με τον υποδοχέα.

Η λειτουργική ταξινόμηση (πίν. 2), που πιθανόν να είναι η πλέον πρακτική στην κλινική και στην ερευνητική πράξη, περιλαμβάνει τις εξής κατηγορίες [4],[5]:

Πίνακας 2: Λειτουργική ταξινόμηση των κυτταροκινών

Κατηγορία	Κύριες λειτουργίες	Κυτταροκίνες
Th1 κυτταροκίνες	Th1 απόκριση, κλωνική ανάπτυξη των CTL	IFN- γ , IL-12, IL-18
Th2 κυτταροκίνες	Th2 απόκριση, παραγωγή αντισωμάτων	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-33
Th17 κυτταροκίνες	Th17 απόκριση, αυτοανοσία	IL-17, IL-23, IFN- γ
Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες	Αύξηση φλεγμονής, φυσική ανοσιακή απόκριση	IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8
Παράγοντες ανάπτυξης λεμφοκυττάρων	Κλωνική ανάπτυξη, πόλωση Th1, Th2, Th17	IL-2, IL-4, IL-7, IL-17, IL-15
Αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες	Μείωση φλεγμονής	IL-10, IL-13, TGF- β , IFN α/β
Αιμοποιητικές κυτταροκίνες	Αιμοποίηση, Προ- και αντι-φλεγμονώδης δράση	GM-CSF, G-CSF, IL-3, IL-7
Ιντερφερόνες τύπου I	Αντι-ιική, MHC I, αντιφλεγμονώδης, αντιαγγειογενετική δράση	IFN- α , IFN- β
Ιντερφερόνες τύπου II	Ενεργοποίηση μακροφάγων, MHC II	IFN- γ

CTL: Κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα, IL: Ιντερλευκίνη, Th: T βοηθητικά, IFN: Ιντερφερόνη, MHC: Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας, TNF: Παράγοντας νέκρωσης όγκου, GM-CSF: Παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων, G-CSF: Αυξητικός παράγοντας αποικιών κοκκιοκυττάρων

Πηγή: Steinke, J.W.a.L.B., 3., *Cytokines and chemokines*. . J Allergy Clin Immunol, 2006 / Fallahi, P., et al.*Cytokines and HCV-related disorders*. Clin Dev Immunol, 2012.

Οι κυτταροκίνες ασκούν τις ενέργειες τους προάγοντας την έκφραση ορισμένων γονιδίων στα κύτταρα στόχους. Αυτό το επιτυγχάνουν με τη διέγερση ειδικών υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη, οι οποίοι πυροδοτούν ενδοκυττάριας βιοχημικές οδούς που τελικά ενεργοποιούν μεταγραφικούς παράγοντες, οι οποίοι με τη σειρά τους μεταφέρουν το μήνυμα στον πυρήνα του κυττάρου για τη διέγερση ή καταστολή συγκεκριμένων γονιδίων.

Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες απελευθερώνονται σε πρώτη φάση από κύτταρα όπως σιτευτικά που πρώτα συρρέουν στην περιοχή της ιστικής βλάβης και στη συνέχεια και από άλλα φαγοκύτταρα που εμπλέκονται στον καταρράκτη της φλεγμονώδους αντίδρασης. Πρόκειται για κυτταροκίνες που πυροδοτούν τους πολύπλοκους μηχανισμούς της φλεγμονώδους αντίδρασης και μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται οι ιντερλευκίνες IL-1, IL-6, και ο TNF- α . Οι χημειοκίνες είναι οι κυτταροκίνες εκείνες οι οποίες δημιουργούν το χημειοτακτικό ρεύμα το οποίο

οδηγεί τα λευκοκύτταρα του αίματος προς την περιοχή της ιστικής βλάβης αφού πρώτα προσκολληθούν στον ενδοθήλιο και στη συνέχεια διέλθουν δι' αυτού. Στις χημειοκίνες περιλαμβάνονται η IL-8, η χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων (MCP: Monocyte Chemotactic Protein), η φλεγμονώδης πρωτεΐνη των μακροφάγων (MIP: Monocyte Chemotactic Protein).

1.2.5 Λιποειδικοί μεσολαβητές

Παράγοντας ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων

Ο Παράγοντας Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (Platelet-Activating Factor, PAF) ή 1-O-αλκυλο-2-ακετυλο-sn-γλύκερο-3-φωσφοχολίνη είναι το πρώτο φωσφολιποειδές με βιολογική δραστικότητα που αναγνωρίστηκε. Αν και οφείλει το όνομά του στην ιδιότητα του να διεγείρει τα αιμοπετάλια, αποτελεί έναν πλειοτροπικό χημικό διαμεσολαβητή που εκκρίνεται από πλήθος κυττάρων (αιμοπετάλια, μονοκύτταρα, μακροφάγα, αφρώδη κύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα), τόσο σε ηρεμία όσο και σε απόκριση σε διάφορα ερεθίσματα [6]. Αφού εκκριθεί, ο PAF προσδένεται στους μεμβρανικούς υποδοχείς άλλων κυττάρων, τα οποία ενεργοποιεί και μεταβάλλει το φαινότυπό τους [7].

Ο PAF αποτελεί τον σημαντικότερο λιποειδικής φύσης μεσολαβητή στη φλεγμονή, συμβάλλοντας στην αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου. Επιπλέον, φαίνεται ότι κατέχει σημαντικό ρόλο σε θρομβωτικές επιπλοκές, προκαλεί την απελευθέρωση ενεργών ριζών οξυγόνου, συμβάλλει στην οξείδωση της LDL και παράγεται κατά την οξείδωση αυτής.

1.2.6 Εικοσανοειδή

Ο όρος εικοσανοειδή αναφέρεται σε όλους του λιποειδικούς μεσολαβητές που είναι παράγωγα του αραχιδονικού οξέος (arachidonic acid, AA). Όλα τα εικοσανοειδή περιέχουν 20 άνθρακες στο σκελετό τους, αλλά διαφέρουν στον αριθμό και τη θέση των διπλών δεσμών και των υδροξυλομάδων. Τόσο τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, όσο και άλλα κύτταρα, όπως τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα, μπορούν να παράγουν εικοσανοειδή σε κατάσταση ηρεμίας ή ύστερα από κατάλληλη διέγερση. Το πρώτο βήμα για τη παραγωγή των εικοσανοειδών είναι η απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέως από τα μεμβρανικά φωσφολιποειδή με τη δράση της φωσφολιπάσης A2 (PLA2s). Η υπεροικογένεια

των PLA2s περιλαμβάνει τουλάχιστον 20 διαφορετικά ενζυμα που υδρολύουν λιπαρά οξέα από τη θέση 2 (sn-2) του σκελετού γλυκερόλης των φωσφολιπιδίων.

Η δράση της PLA2s οδηγεί στη παραγωγή δύο πρόδρομων ουσιών των λιποειδικών μεσολαβητών, του αραχιδονικού οξέος (AA) που αποτελεί πρόδρομο μόριο για τη παραγωγή των εικοσανοειδών και της λυσο- φωσφατιδυλοχολίνης (LPC) ή του ανάλογού της λυσο-PAF, που αποτελούν φωσφολιπιδικούς μεσολαβητές αλλά και πρόδρομες ενώσεις για τη παραγωγή άλλων φωσφολιπιδικών μεσολαβητών όπως ο PAF και το λυσο-φωσφατιδικό οξύ (LPA)[8],[9].

1.3 Χρόνια φλεγμονή και συστηματική φλεγμονή

Χρόνια φλεγμονή

Εάν ο φλεγμονώδης παράγοντας εμμένει, είναι πιθανό η κατάσταση να προχωρήσει σε χρόνια φλεγμονή – μια ήπια αλλά χρονίζουσα αντίδραση που συνεχίζεται για μήνες ή ακόμα και για πολλά χρόνια και περιλαμβάνει καταστροφή ιστού, πολλαπλασιασμό κυττάρων και παραγωγή συνδετικού ιστού. Η χρόνια φλεγμονή χαρακτηρίζεται από :

1. μετανάστευση μονοπύρηνων κυττάρων (λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, και άλλα κύτταρα του πλάσματος)
2. καταστροφή ιστού
3. προσπάθειες επιδιόρθωσης της βλάβης με αντικατάσταση του συνδετικού ιστού, αγγειογένεση και ίνωση [10].

Η μη ελεγχόμενη ή η υπέρμετρη ενεργοποίηση της φλεγμονής μπορεί να οδηγήσει σε χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι ένας μεγάλος αριθμός χρόνιων παθήσεων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η αθηροσκλήρωση, η νόσος Alzheimer και ο καρκίνος παρουσιάζουν φλεγμονώδες υπόβαθρο.

Συστηματική φλεγμονή

Τα τελευταία χρόνια έχει φανεί ότι ακόμα και μία μικρή αλλά χρόνια ενεργοποίηση των φλεγμονωδών μηχανισμών, η οποία δε δίνει κλινικά συμπτώματα, μπορεί να αποτελέσει σημαντικό προδιαθεσιακό παράγοντα για χρόνιες παθήσεις. Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται ως *συστηματική φλεγμονή*. Κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση συστηματικής φλεγμονής είναι η παχυσαρκία, η ηλικία, το κάπνισμα, το άγχος και η διατροφή σε συνδυασμό πάντα με το γενετικό υπόβαθρο του κάθε ανθρώπου.

Η συστηματική φλεγμονή χαρακτηρίζεται από ελαφρώς αυξημένες (2-3 φορές) συγκεντρώσεις πρωτεϊνών της οξείας φάσης της φλεγμονής όπως είναι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως ο TNF-α και η IL-6. Αντιθέτως, οι ίδιες πρωτεΐνες και ειδικότερα η CRP μπορούν να αυξηθούν 10-1000 φορές στην οξεία φλεγμονή. Η συστηματική φλεγμονή διαφοροποιείται από την οξεία φλεγμονή και στο γεγονός ότι εμφανίζει διαφορετική σχετική αναλογία προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών ενώ άλλη μία διαφορά τους είναι η ρύθμιση της όρεξης. Ασθενείς με συστηματική φλεγμονή, οι οποίοι κατά βάση είναι παχύσαρκοι ή εμφανίζουν μεταβολικό σύνδρομο έχουν συνήθως αυξημένη όρεξη ενώ η χρόνια σοβαρή φλεγμονή (π.χ. ρευματικά νοσήματα, κακοήθειες κλπ.) ή η οξεία φλεγμονή χαρακτηρίζεται από ανορεξία και καχεξία [11],[12].

1.4 Δείκτες φλεγμονής

Η κατανόηση της φλεγμονώδους διαδικασίας επιτρέπει τη θεώρηση ενός αριθμού δεικτών φλεγμονής ως δυνητικά χρήσιμων προγνωστικών παραγόντων. Οι δείκτες αυτοί, θα πρέπει να πληρούν κάποια χαρακτηριστικά όπως [13] :

1. Την ικανότητα τυποποίησης των ποιοτικών και ποσοτικών αναλύσεων και ελέγχου της μεταβλητότητας των μετρήσεων.
2. Την παρουσία πληθυσμιακών προτύπων για την καθοδήγηση της ερμηνείας των ευρημάτων.
3. Την γενίκευση των ευρημάτων σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες.
4. Ικανοποιητικό κόστος απαραίτητο για τις αναλύσεις.

Έτσι λοιπόν σύμφωνα με τον Saadeddin , οι δείκτες φλεγμονής μπορούν να διακριθούν σε 3 κατηγορίες [14] .

Κυτταροκίνες

- Πρωτογενείς προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-1, TNF-α)
- Δευτερογενείς προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-6)
- Χημειοτακτικές κυτταροκίνες (IL-8, MCP-1)

Μόρια προσκόλλησης

- Σελεκτίνες (P-σελεκτίνη, E-σελεκτίνη, L-σελεκτίνη)
- Μόρια προσκόλλησης κυττάρων (ICAM-1, VCAM-1)

Πρωτεΐνες οξείας φάσης

- Παραγόμενες σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις (CRP, SAA)
- Παραγόμενες σε χαμηλή συγκεντρώση (Ινωδογόνο)

1.4.1 Κυτταροκίνες

1.4.1.1 Ιντερλευκίνη-1 (IL-1)

Η ιντερλευκίνη-1, αποτελεί μια πρωταρχική προφλεγμονώδη κυτταροκίνη και υπάρχει σε δύο βιολογικώς δραστικές μορφές την IL-1α και IL-1β. Από αυτές, η IL-1β είναι η επικρατούσα ισομορφή που κυκλοφορεί στον άνθρωπο. Τόσο η IL-1α όσο και IL-1β δεσμεύονται με τους ίδιους υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων στόχων τους, τον τύπου I και τύπου II.

Η IL-1 παράγεται κυρίως από φαγοκύτταρα, αλλά και από ενδοθηλιακά κύτταρα, κερατινοκύτταρα, αρθρικά κύτταρα, αστροκύτταρα, οστεοβλάστες, ουδετερόφιλα, νευρογλοία και διάφορα άλλα κύτταρα. Η παραγωγή της IL-1 μπορεί να διεγερθεί από ποικίλους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των ενδοτοξινών, άλλων κυτταροκινών, μικροοργανισμών άλλα και αντιγόνων. Η IL-1 παράγεται στην εστία της μόλυνσης/φλεγμονής και διεγείρει τα παρακείμενα κύτταρα να συνθέσουν και να απελευθερώσουν χημειοκίνες (που προσελκύουν πολυμορφοπύρρηνα, μονοκύτταρα και T λεμφοκύτταρα) και κυτταροκίνες (IL-2, IL-4, IL-6 TNF, GM-CSF), ενώ με μηχανισμό θετικής παλίνδρομης ρύθμισης, την έκκριση επιπλέον IL-1 [15],[16].

Πίνακας 3: Βιολογικές επιδράσεις της IL-1*

Βιολογικές δράσεις της ιντερλευκίνη-1
Συστηματικές επιδράσεις Πυρετός, υπόταση, ενεργοποίηση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, ουδετεροφιλία, υποσιδηραιμία, υπερλιπιδαιμία, υποαλβουμινουρία
Τοπικές επιδράσεις Αγγειογένεση, ίνωση, εισροή ουδετερόφιλων, παραγωγή χημειοκινών
Ανοσολογικές επιδράσεις Ενεργοποίηση T και B λεμφοκυττάρων, παραγωγή λεμφοκινών και αντισωμάτων
Φλεγμονώδεις επιδράσεις Συμμετέχει στην εμφάνιση shock, αρθρίτιδας, θυρεοειδίτιδας αυξάνει τα μόρια προσκόλλησης στο ενδοθήλιο, ενισχύει την απελευθέρωση των προϊόντων του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος

Πηγή: Προσαρμογή από Rosenwasser LJ. J Allergy Clin Immunol 1998;102:344-50

1.4.1.2 Παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α)



Εικόνα 1. Τρισδιάστατη απεικόνιση του μορίου του TNF-α

Ο TNF-α, που αρχικά απομονώθηκε ως παράγοντας με δράση ενάντια στην δημιουργία όγκου, αποτελεί μια αναγνωρισμένη κυτταροκίνη με πολλές βιολογικές δράσεις. Ο TNF-α είναι μια πρωτογενής προφλεγμονώδης κυτοκίνη, η οποία δρα μέσω των υποδοχέων της, τον υποδοχέα I (P55) και τον υποδοχέα II (P75) που εκφράζονται σε σχεδόν όλους τους τύπους κυττάρων. Ο TNF-α παράγεται κυρίως από μακροφάγα και μονοκύτταρα αλλά και από άλλα κύτταρα όπως τα T-λεμφοκύτταρα, τα NK-κύτταρα, τα λεία μυϊκά κύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και ορισμένα καρκινικά κύτταρα. Οι δράσεις του είναι

παρόμοιες με αυτές της IL-1, δηλαδή συμμετέχει στην φλεγμονώδη διαδικασία του αρτηριακού τοιχώματος ενεργοποιώντας τα μονοκύτταρα, και την έκφραση των μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, επάγοντας έτσι την έκφραση

άλλων κυτταροκινών και διεγείροντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων του ενδοθηλίου.

Ο TNF-α επάγει την παραγωγή άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών που περιλαμβάνουν άλλες κυτοκίνες, χημειοκίνες και μόρια προσκόλλησης όπως η E-σελεκτίνη και το ICAM-1. Σε συνεργασία με τις IL-1 και IL-6, ο TNF-α αυτορυθμίζει την έκφραση των πρωτεϊνών οξείας φάσης. Επιπλέον, ο TNF-α διεγείρει την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs) που προκαλούν ιστικές βλάβες και προάγει τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών που οδηγούν σε οστική απορρόφηση.

Οι υψηλές συγκεντρώσεις του TNF-α θεωρούνται κρίσιμες για την ανάπτυξη σηπτικής καταπληξίας, ενώ η παρατεταμένη έκθεση σε υψηλές συγκεντρώσεις TNF-α μπορεί να οδηγήσει σε καχεξία. Επιπλέον, ο TNF-α διεγείρει την παραγωγή ενεργών μορφών οξυγόνου (ROS) και ελαττώνει τη αναγωγή της γλουταθειόνης, ενός αντιοξειδωτικού που εντοπίζεται σε ανθρώπινα ενδοθηλιακά κύτταρα και, οδηγώντας σε οξειδωτικό στρες.

Ως εκ τούτου, ο TNF-α, πιστεύεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της στεφανιαίας νόσου [Coronary Artery Disease, CAD], και έχει πράγματι ανιχνευθεί σε ανθρώπινες αθηροσκληρωτικές πλάκες. Αυξημένα επίπεδα του TNF-α έχουν παρατηρηθεί μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (OEM) όπως επίσης και αυξημένες συγκεντρώσεις των διαλυτών υποδοχέων του TNF-α μετά το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. Όπως και η IL-6, ο TNF-α παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της σύνθεσης των άλλων πρωτεϊνών οξείας φάσης οι οποίες αποτελούν παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση, όπως το ινωδογόνο και ο παράγοντας VIII. Επίσης, ο TNF-α έχει σημαντικές επιδράσεις στο μεταβολισμό των λιπιδίων, και έχει ενοχοποιηθεί για την αντίσταση στην ινσουλίνη που με τη σειρά τους σχετίζονται με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο [17], [18].

Η παρουσία TNF-α, παίζει σημαντικό ρόλο όχι μόνο στην οξεία φλεγμονή αλλά και η χρόνια παρατεταμένη υπερπαραγωγή του TNF-α καταλήγει σε μια κατάσταση γνωστή ως καχεξία, που χαρακτηρίζεται από ανορεξία, διαταραχές μεταβολισμού, απώλεια βάρους και αναιμία, χαρακτηριστικά ασθενών που πάσχουν από καρκίνο ή AIDS [19].

Πίνακας 4: Συστηματικές δράσεις του TNF-α σε οξεία και χρόνια φλεγμονή.

Σε οξεία φλεγμονή	Σε χρόνια φλεγμονή
Shock, έκκριση καταβολικών ορμονών, αγγειοπαράλυση, οξύ αναπνευστικό σύνδρομο δυσχέρειας (ARDS), γαστρεντερική νέκρωση, οξεία σωληναριακή νέκρωση, αιμορραγία επινεφριδίων, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (DIC), πυρετός, μειωμένη λειτουργία μεμβράνης μυών	απώλεια βάρους, ανορεξία, καταβολισμός πρωτεϊνών, έλλειψη λιπιδίων, ηπατοσπληνομεγαλία, υποενδοκάρδια φλεγμονή, ινσουλινοαντοχή, αυξημένος ρυθμός μεταστάσεων, έκκριση πρωτεϊνών οξείας φάσης, ενεργοποίηση ενδοθηλίου

Πηγή: Tracey, K.J. and A. Cerami, *Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic target.*

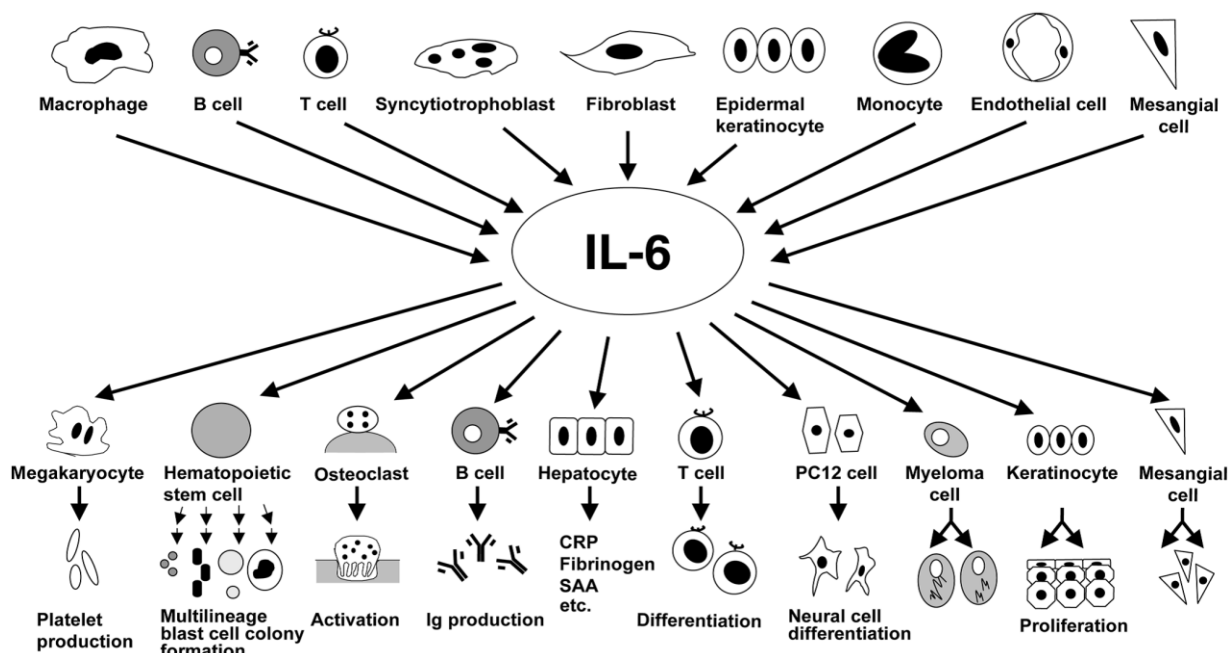
1.4.1.3 Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)



Εικόνα 2. Κρυσταλλική δομή

Η IL-6 είναι μια δευτερογενής προφλεγμονώδης κυτταροκίνη η οποία ρυθμίζει τη χυμική και κυτταρική απόκριση και παίζει κεντρικό ρόλο στη φλεγμονή. Παράγεται όχι μόνο από τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος αλλά και από τα βοηθητικά, όπως τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα λεμφοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά, τους ινοβλάστες, τα μαστοκύτταρα, τα αστροκύτταρα και τη μικρογλοία. Ακόμα, παράγεται από τους οστεοβλάστες, τα στηρικτικά κύτταρα του

μυελού των οστών, τα κερατινοκύτταρα, τα χονδροκύτταρα, τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, τα κύτταρα Leydig των όρχεων, τα κύτταρα της υπόφυσης, τα στηρικτικά κύτταρα του ενδομητρίου, οι τροφοβλάστες και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων.



Εικόνα 3. Κύτταρα που παράγουν IL-6 και οι βιολογικές δράσεις αυτής

Πηγή: Tetsuji Naka, Norihiro Nishimoto and Tadimitsu Kishimoto. *The paradigm of IL-6: from basic science to medicine, Arthritis Res 2002*

Κατά τη διάρκεια της φλεγμονής εκκρίνονται με την παρακάτω σειρά TNF- α , IL-1 και IL-6. Η IL-6 στη συνέχεια αναστέλλει την έκκριση TNF- α και IL-1, ενώ παράλληλα ενεργοποιεί την παραγωγή ουσιών οξείας φάσης από το ήπαρ και ενεργοποιεί τον υποθάλαμο-υποφυσιακό άξονα ώστε να συμβάλλει στον έλεγχο της φλεγμονής [20].

Όπως και τα άλλα μέλη αυτής της οικογενείας κυτταροκινών, έτσι και η IL-6 παρουσιάζει τόσο προφλεγμονώδεις όσο και αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Στον παρακάτω πίνακα θα αναφερθούν συνοπτικά οι κυριότερες προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις δράσεις της IL-6 :

Προφλεγμονώδεις δράσεις

- αποτελεί ένα από τους σημαντικότερους φλεγμονώδεις παράγοντες,
- εμπλέκεται στην παθογένεση και την κλινική πορεία της αθηροσκλήρυνσης, την σπειραματοσκλήρυνσης, της καχεξίας, και του πολλαπλού μυελώματος ,
- είναι ο κύριος επαγωγέας της απόκρισης οξείας φάσης όπως η CRP, το ινωδογόνο, η α_1 -αντιθρυψίνη και το αμυλοειδές A ορού, ενώ παράλληλα αναστέλλει την παραγωγή αλβουμίνης,
- προκαλεί ανάπτυξη των T κυττάρων και τη διαφοροποίηση των

- κυτταροτοξικών T κυττάρων,
- προάγει τη διαφοροποίηση των B λεμφοκυττάρων,
- προκαλεί διαφοροποίηση μεγακαρυοκυττάρων προς παραγωγή αιμοπεταλίων,
- δρα ως αυξητικός παράγοντας για τα νεφρικά κύτταρα, τα επιδερμικά κερατινοκύτταρα, διαφόρων τύπων καρκινικά κύτταρα.

Αντιφλεγμονώδεις δράσεις

- έχει ανασταλτικές επιδράσεις σε μακροφάγα και αρθρικούς ινοβλάστες,
- προάγει την παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (όπως η IL-10),
- προκαλεί την παραγωγή γλυκοκορτικοειδών,
- αναστέλλει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (π.χ. IL-1, TNF, MIP-2, κ.α.),
- αναστέλλει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης,
- αναστέλλει την έκφραση πρωτεασών και προάγει την παραγωγή των αναστολέων τους, όπως είναι π.χ. ο ιστικός αναστολέας μεταλλοπρωτεϊνάσης-1,
- πιθανός αναστέλλει τον NF-κΒ (μηχανισμός που μπορεί να εξηγήσει τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις της IL-6).

1.4.1.4 Χημειοτακτική πρωτεΐνη μονοκυττάρων-1 (MCP-1)

Οι χημειοκίνες αποτελούν μια ομάδα χημειοτακτικών κυτταροκινών (είναι συνήθως πρωτεΐνες μικρού μοριακού βάρους ~10kDa), που προκαλούν κυτταρική μετακίνηση και ενεργοποίηση. Οι χημειοκίνες παράγονται από διάφορα κύτταρα συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων του ανοσοποιητικού και των νεφρών (όπως είναι π.χ. τα μακροφάγα, τα ενδοθηλιακά, τα λεία μυϊκά κύτταρα, τα μεσαγγειακά, τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και του σπείράματος κ.α.).

Υποδοχέας του MCP-1 είναι ο CCR2, ο οποίος έχει ανιχνευθεί μεταξύ άλλων σε μονοκύτταρα, βασεόφιλα, ηωσινόφιλα, T- και B- λεμφοκύτταρα και πρόσφατα και σε σπειραματικά μεσαγγειακά κύτταρα. Τα μονοκύτταρα εκφράζουν μονίμως τον υποδοχέα CCR2, ενώ τα T-λεμφοκύτταρα μόνο όταν έχουν ενεργοποιηθεί.

Η κυριότερη βιολογική λειτουργία του MCP-1 φαίνεται να είναι η προσέλκυση των μονοκυττάρων και άλλων μονοπύρηνων κυττάρων στην εστία της φλεγμονής. Μαζί με την IL-8, πυροδοτεί τη σταθερή προσκόλληση των

μονοκυττάρων στο αγγειακό ενδοθήλιο. Αφού εισέλθουν στον υποενδοθηλιακό χώρο, τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα. Η συνεχιζόμενη εισροή λίπους οδηγεί σε σχηματισμό αφρωδών κυττάρων, ενώ τα μακροφάγα και τα αφρώδη κύτταρα συνεχίζουν να παράγουν αυξητικούς παράγοντες και χημειοκίνες, προσελκύοντας και ενεργοποιώντας επιπλέον μονοκύτταρα. Η παραγωγή χημειοκινών και η έκφραση των υποδοχέων τους, μαζί με την τοπική έκκριση φλεγμονωδών μεσολαβητών – IL-1, TNF-α, INF-γ, PAF, ROS κ.α. – προωθεί την ενεργοποίηση σελεκτινών και ιντεγκρινών στα λευκοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, έτσι ώστε να λαμβάνει χώρα η προσκόλληση και κατόπιν η μετανάστευση στον υποενδοθηλιακό χώρο. Επιπλέον, ο MCP-1 λειτουργεί ως χημειοτακτικός παράγοντας και για τα T-λεμφοκύτταρα και τα βασεόφιλα.

Αρκετές μελέτες έχουν συσχετίσει τον MCP-1 με τη διαδικασία της αθηρογένεσης. Η ενζυμική, μη οξειδωτική τροποποίηση της LDL, μετατρέπει τη λιποπρωτεΐνη σε πιθανό αθηρογενετικό παράγοντα, ο οποίος προκαλεί μαζική απελευθέρωση MCP-1 από τα μακροφάγα. Υποστηρίζεται δε πως η ενεργοποίηση του υποδοχέα CCR2, κυρίως από τον MCP-1, συνεισφέρει στο σχηματισμό αφρωδών κυττάρων, που συνιστά πρώιμες αθηροσκληρυντικές βλάβες [21], [22].

1.4.1.5 Ιντερλευκίνη-8 (IL-8)

Κύριος εκπρόσωπος της 1^{ης} ομάδας των χυμοκινών (CXC) είναι η ιντερλευκίνη-8 (IL-8), η οποία παράγεται από μονοκύτταρα, ινοβλάστες, κερατινοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα κάτω από την επαγωγική δράση της IL-1 και του TNF-α.

Η ιντερλευκίνη 8 ανήκει και αυτή στους μεσολαβητές της φλεγμονώδους απάντησης, και αποτελεί χημειοτακτικό παράγοντα των ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων και των T-κυττάρων.

Η ιντερλευκίνη-8 είναι σημαντικός διαμεσολαβητής της άμεσης ανοσολογικής απάντησης, προάγοντας την χημειοταξία και θεωρείται επίσης αγγειογενετικός παράγοντας. Η κύρια χρησιμότητα της ιντερλευκίνης-8 είναι να προσελκύει ουδετερόφιλα. Τέλος για το λόγο αυτό είναι γνωστή και ως Neutrophil Chemotactic Factor [23].

1.4.2 Μόρια προσκόλλησης

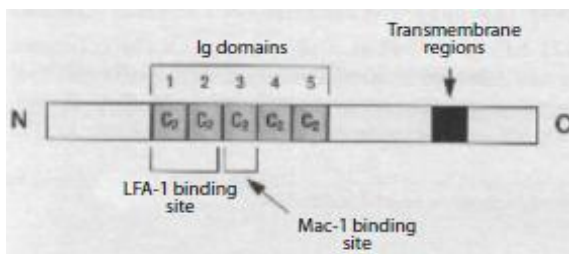
1.4.2.1 Σελεκτίνες

Οι σελεκτίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες με μια περιοχή πλούσια σε λεκτίνη, η οποία με την παρουσία ασβεστίου συνδέεται με υδατάνθρακες, όπως π.χ. με το υδατανθρακούχο αντιγόνο Lewis, σε γειτνιάζοντα κύτταρα. Οι σελεκτίνες μεσολαβούν σε ετεροτυπικού χαρακτήρα αντιδράσεις μεταξύ κυττάρων του αίματος και ενδοθηλιακών κυττάρων κατά τη διάρκεια της λεμφοκυτταρικής εγκατοίκησης και λευκοκυτταρικής εγκατάστασης. Οι σελεκτίνες αναγνωρίζουν προσδέτες που φέρουν περιοχή υδατάνθρακα, κυρίως δομές που περιέχουν το sialyl-LewisX (sLeX) αντιγόνο.

Υπάρχουν τρία στενά συσχετιζόμενα μέλη της ομάδας των σελεκτινών: η L-σελεκτίνη (leukocyte selectin), η E-σελεκτίνη (endothelial selectin) και η P-σελεκτίνη (platelet selectin). Ειδικότερα, κάθε σελεκτίνη περιέχει μια N-τελική περιοχή C-τύπου λεκτίνης, που παριστά την περιοχή αναγνώρισης των υδατανθράκων του αντιγόνου και ακολουθείται από ένα μοτίβο (πρότυπο) που μοιάζει με τον επιδερμικό παράγοντα αύξησης (epidermal growth factor, EGF), ενώ ακολουθεί ένας ποικίλος αριθμός βραχέων επαναλήψεων που μοιάζουν με εκείνες των πρωτεϊνών του συμπληρώματος.

Σε αντίθεση με τα περισσότερα άλλα μόρια προσκόλλησης, ο ρόλος των σελεκτινών περιορίζεται αυστηρά στις αλληλεπιδράσεις των λευκοκυττάρων με το ενδοθήλιο των αγγείων. Αυτός ο ρόλος κάνει τα συγκεκριμένα μόρια προσκόλλησης εξαιρετικά ελκυστικούς στόχους για πιθανούς θεραπευτικούς παράγοντες κατά καταστάσεων, όπως οι διαταραχές ισχαιμίας-επαναιμάτωσης, ο σακχαρώδης διαβήτης, η απόρριψη νεφρικού αλλομοσχεύματος, η φλεγμονή, οι αντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας, η φλεγμονή του κεντρικού νευρικού συστήματος, αλλά και οι μεταστάσεις καρκινικών όγκων [24].

1.4.2.2. Διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)



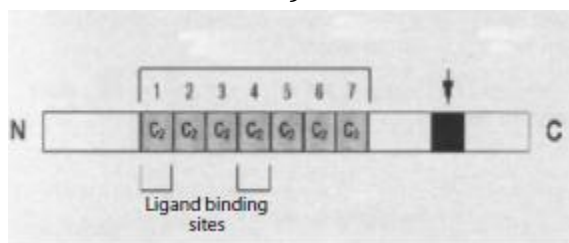
Το ICAM-1 –ή CD54– είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, μοριακού βάρους 90 kDa, με πέντε εξωκυτταρικές περιοχές προσομοιάζουσες με ανοσοσφαιρίνη. Η εικόνα 4 παρουσιάζει

Εικόνα 4. Βασική δομή ICAM-1

σχετικά τη δομή του ICAM-1. Οι σημαντικότεροι προσδέτες για το ICAM-1 είναι οι β2 ιντεγκρίνες LFA-1 και Mac-1 (CD11b/CD18), που εκφράζονται στα λευκοκύτταρα. Έτσι, το ICAM-1 μεσολαβεί στην προσκόλληση των λευκοκυττάρων με κύτταρα που εκφράζουν ICAM-1. Επίσης, το ICAM-1 συνδέεται με ινωδογόνο, υαλουρονικό οξύ, ρινοϊούς, ερυθροκύτταρα επιμολυσμένα με το πλασμώδιο *falciparum* καθώς και με το CD43 (σιαλοφορίνη). Το ICAM-1 είτε ανιχνεύεται ανοστοϊστοχημικά ως διαμεμβρανική πρωτεΐνη, είτε ανευρίσκεται σε διαλυτή μορφή στον ορό του αίματος.

Εκφράζεται στα ενδοθηλιακά και στα επιθηλιακά κύτταρα, στα λεμφοκύτταρα, στα μονοκύτταρα, στα ηωσινόφιλα, στα κερατινοκύτταρα, στα δένδριτικά κύτταρα, στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, στα ηπατοκύτταρα και στους ινοβλάστες. Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (TNF-α, IFN-α, IFN-γ και IL-1) ενώ αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, όπως τα γλυκοκορτικοειδή, ελαττώνουν την έκφραση του προσκολλητικού αυτού μορίου.

1.4.2.3 Μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1 (vascular celladhesion molecule-1, VCAM-1)

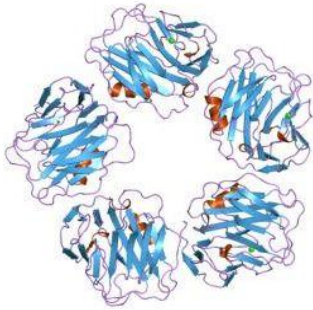


Εικόνα 5: Βασική δομή VCAM-1

Το VCAM-1 (CD106) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, μοριακού βάρους 90 kDa, που εκφράζεται στην επιφάνεια ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων, αλλά και σε άλλα κύτταρα, περιλαμβανομένων των δένδριτικών κυττάρων, των μακροφάγων και των ινοβλαστών του μυελού των οστών. Το VCAM δεν ανευρίσκεται στα εν ηρεμία ενδοθηλιακά κύτταρα, αλλά μπορεί να διεγερθεί η έκφρασή του από μεσολαβητές της φλεγμονής, όπως είναι η IL-1, η IL-4, ο TNF-α και η IFN-γ. Το VCAM-1 είναι προσδέτης των λευκοκυτταρικών ιντεγκρινών α4β1 (VLA-4) σε πολλά κύτταρα, περιλαμβανομένων των ηωσινοφίλων και των α4β7 ιντεγκρινών στα ενεργοποιημένα T-κύτταρα της περιφέρειας [25].

1.4.3 Πρωτεΐνες οξείας φάσης

1.4.3.1 C-Αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)



Εικόνα 6. Τρισδιάστατη δομή του μορίου της CRP

Η CRP είναι πρωτεΐνη (β-σφαιρίνη) που ανήκει στην οικογένεια των πενταξινών και αποτελεί κλασικό παράδειγμα πρωτεΐνης οξείας φάσης (acute phase reactant) που διακρίνεται για τη φυλογενετική σταθερότητά της. Αποτελείται από πέντε υπομονάδες (πολυπεπτίδια) των 206 αμινοξέων που διατάσσονται

συμμετρικά γύρω από ένα κεντρικό άξονα (Εικόνα 6) και η δράση της διακρίνεται σε ευοδωτική και ανασταλτική.

ι) Ευοδωτική δράση: Κάθε υπομονάδα πολυπεπτιδίων συνδέεται με ιόντα ασβεστίου (Ca^{++}) τα οποία βοηθούν στην ένωση του μορίου με τη φωσφοχολίνη και τα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης, που έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και τη φαγοκυττάρωση των συνδεδεμένων με τη CRP υποστρωμάτων. Με παρόμοια διαδικασία βοηθά την οψωνοποίηση και την καταστροφή των μικροβίων. Η CRP έχει ακόμη τη δυνατότητα σύνδεσης με το πυρηνικό υλικό (χρωματίνη, ιστόνες, RNA) που προκύπτει από την ιστική καταστροφή, διευκολύνοντας με τον τρόπο αυτό την κάθαρσή του. Τέλος, η CRP μπορεί να συνδεθεί απουσία ιόντων Ca^{++} με τον C1q υποδοχέα, τους Fc υποδοχείς των ουδετεροφίλων και των μακροφάγων και κυρίως με κατιονικά πολυμερή, όπως οι πρωτεΐνες.

ιι) Κατασταλτική δράση α) Ελαττώνει την παραγωγή υπεροξειδίου από τα ουδετερόφιλα.

β) Μειώνει την έκφραση της L-σελεκτίνης και, κατά συνέπεια, και την ικανότητα προσκόλλησης των ουδετεροφίλων στο ενδοθήλιο των αγγείων.

γ) Διεγείρει τη σύνθεση του ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 (IL-1Ra) [26],[27].

Η CRP έχει συσχετιστεί με τη φλεγμονή, ενώ αρχικά είχε χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση ρευματολογικών νοσημάτων. Παράγεται κυρίως στο ήπαρ υπό την επίδραση IL-6 και έτσι συμμετέχει στο φλεγμονώδη καταρράκτη. Επιπλέον, νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η CRP μπορεί να παίξει άμεσο ρόλο στην αθηρογένεση, επάγοντας την έκφραση μορίων προσκόλλησης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Επίσης, έχει βρεθεί ότι η CRP μπορεί να παραχθεί και

τοπικά στο αρτηριακό τοίχωμα (λεία μυϊκά κύτταρα και μακροφάγα), εκτός από τη CRP που παράφεται στο ήπαρ και εκκρίνεται στη κυκλοφορία. Αυξημένα επίπεδα CRP έχουν συσχετιστεί με υψηλό κίνδυνο για στεφανιαίο επεισόδιο, έμφραγμα, μακροαγγειοπάθεια και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [28].

1.4.3.2 Αμυλοειδές ορού Α (*Serum Amyloid A, SAA*)

Οι πρωτεΐνες της ομάδας SAA αποτελούν μια οικογένεια φλεγμονωδών απολιποπρωτεϊνών και αποτελούν πρωτεΐνες οξείας φάσης, οι οποίες παράγονται μετά από ποικίλα ερεθίσματα. Τα επίπεδά του SAA μπορεί να αυξηθούν έως και 1000 φορές κατά τη φλεγμονή και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην τροποποίηση της μεταφοράς της χοληστερόλης, ενώ υπάρχουν ενδείξεις πως μετέχει στον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της αθηρωμάτωσης. Ο ρόλος του με τα μέχρι σήμερα γνωστά δεδομένα διαμορφώνεται ως εξής :

- αποτελεί τμήμα της απολιποπρωτεΐνης, της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (high density lipoprotein, HDL),
- δρα χημειοτακτικά για τα μονοκύτταρα,
- είναι παρών στις αθηρωματικές αλλοιώσεις,
- παράγεται από τα κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος.

Η συγκέντρωση του SAA είναι συνήθως παράλληλη με εκείνη της CRP, παρόλο που σε ορισμένες περιπτώσεις αυτό αποτελεί πιο ευαίσθητο δείκτη φλεγμονής [29].

1.4.3.3 Ινωδογόνο

Το ινωδογόνο είναι σχετικά μεγάλη γλυκοπρωτεΐνη με μοριακό βάρος 340.000, η οποία συντίθεται από τα ηπατικά κύτταρα και κυκλοφορεί στο αίμα. Κατέχει κεντρικό ρόλο στη διαδικασία σχηματισμού των θρόμβων και στην επούλωση πληγών μέσω μετατροπής του σε ινώδες μετά την καταλυόμενη από τη θρομβίνη απόσχιση συγκεκριμένων πεπτιδίων από την αλυσίδα του. Κλινικές μελέτες δείχνουν μεγάλη θετική συσχέτιση μεταξύ εγκεφαλικών επεισοδίων και υψηλής συγκέντρωσης ινωδογόνου στο αίμα.

Η κύρια λειτουργία του ινωδογόνου σχετίζεται με την αιμόσταση των αιμοφόρων αγγείων καθώς δρα ως πρόδρομο μόριο του ινώδους. Επιπλέον, το ινωδογόνο συμμετέχει στα πρώτα στάδια του σχηματισμού πλάκας, καθώς συνδέεται άμεσα στο τοίχωμα της αρτηρίας όπου μπορεί να μετατραπεί σε ινώδες και σε προϊόντα αποδόμησης του ινωδογόνου. Το ινωδογόνο και τα προϊόντα

αποδόμησης του μπορεί να προκαλέσουν την προσκόλληση των μακροφάγων στην επιφάνεια του ενδοθηλίου προκαλώντας την μετανάστευσή τους και να διεγείρουν έτσι τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και τη μετανάστευσή τους. Από την άλλη πλευρά, η φλεγμονώδης απόκριση προς την αθηροθρόμβωση προκαλεί την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών, μεσολαβητών της αντίδρασης οξείας φάσης, όπως η IL-6 που διεγείρει την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης συμπεριλαμβανομένου του ινωδογόνου.

Το ινωδογόνο συνδέεται με ποικίλους άλλους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο όπως η ηλικία, το κάπνισμα, η LDL-χοληστερόλη, τη σωματική δραστηριότητα και η αρτηριακή πίεση. Τέλος, έχει βρεθεί ότι συνδέεται με έναν αυξημένο κίνδυνο για CAD τόσο σε υγιή όσο και σε άτομα υψηλού κινδύνου [30], [31].

Κεφάλαιο 2: Χρόνια φλεγμονή και καρδιομεταβολικές επιπλοκές

2.1 Παχυσαρκία και φλεγμονή

2.1.1 Ορισμός παχυσαρκίας

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η παχυσαρκία ορίζεται ως η κατάσταση κατά την οποία συσσωρεύεται σωματικό λίπος σε ποσοστό μεγαλύτερο του φυσιολογικού στο ανθρώπινο σώμα, γεγονός που λειτουργεί επιβαρυντικά για την ισορροπία και την φυσιολογική του λειτουργία, οδηγώντας σε μειωμένο προσδόκιμο ζωής και πολλά σοβαρά προβλήματα υγείας. Βασικό εργαλείο στην εκτίμηση του μεγέθους της παχυσαρκίας αποτελεί ο δείκτης σωματικής μάζας ο οποίος είναι μία σχέση βάρους προσαρμοσμένη ως προς το ύψος, που εκφράζεται σε βάρος (χιλιόγραμμα-kg) προς ύψος (μέτρα-m) στο τετράγωνο (kg/m^2). Με βάση το BMI, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) το 1997 και το Εθνικό Ίδρυμα Υγείας των ΗΠΑ (National Institutes of Health – NIH) το 1998 ταξινόμησαν την παχυσαρκία σε διάφορα επίπεδα βαρύτητας. Ο Πίνακας 5 δείχνει την κατάταξη με βάση τον BMI και το μέγεθος του κινδύνου συνοδών νοσημάτων, που αντιστοιχεί σε κάθε επίπεδο.

Πίνακας 5: Κατάταξη ενηλίκων ανάλογα με τον Δείκτη Μάζας Σώματος

Κατάταξη Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας με βάση το BMI(kg/m^2)			
Ταξινόμηση		BMI	Κίνδυνος Συνοδών Νοσημάτων
Λιπόβαρος		<18.50	Χαμηλός (αλλά αυξημένος κίνδυνος άλλων κλινικών προβλημάτων)
Φυσιολογικός		18.50–24.99	Μέσος
Υπέρβαρος		25.00–29.99	Αυξημένος
Παχύσαρκος	Τάξης I	30.00–34.99	Μέτριος
	Τάξης II	35.00–39.99	Σοβαρός
	Τάξης III	>40.00	Πολύ Σοβαρός

Πηγή: WHO 2000

Η επίπτωση της παχυσαρκίας στις μέρες μας έχει πάρει διαστάσεις παγκόσμιας επιδημίας με αποτέλεσμα να θεωρείται ένα από τα πιο σοβαρά προβλήματα δημόσιας υγείας του 21^{ου} αιώνα .

Πιο συγκεκριμένα, στις παθήσεις που συνοδεύουν την παχυσαρκία λόγω αυξημένης συγκέντρωσης σπλαχνικού λίπους είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, οι δυσλιπιδαιμίες, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η υπέρταση. Το λίπος που βρίσκεται αποθηκευμένο εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας (σπλαχνικό λίπος) είναι πιο αξιόπιστος παράγοντας πρόβλεψης κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου στις γυναίκες, σε σχέση με τη συνολική λιπώδη μάζα σώματος ή το ΔΜΣ. Η συσσώρευση σπλαχνικού λίπους είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας για την πρόκληση του μεταβολικού συνδρόμου και της ινσουλινοαντίστασης. Επιπρόσθετες παθήσεις είναι και τα εγκεφαλικά επεισόδια, διάφοροι τύποι καρκίνου, η αποφρακτική άπνοια ύπνου, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η οστεοαρθρίτιδα, η ουρική αρθρίτιδα, το άσθμα και άλλα. Τέλος, τα παχύσαρκα και τα υπέρβαρα άτομα παρουσιάζουν με μεγαλύτερη συχνότητα ψυχοκοινωνικά και κοινωνικοοικονομικά προβλήματα αλλά και κατάθλιψη [32], [33], [34] .

2.1.2 Λιπώδης ιστός

2.1.2.1 Ορισμός-Ταξινόμηση

Ο λιπώδης ιστός αποτελεί ειδικό τύπο συνδετικού ιστού, στον οποίο επικρατούν τα λιποκύτταρα. Τα λιποκύτταρα απαντούν μεμονωμένα, σε μικρές ομάδες και ως επί το πλείστον σε μεγάλες συσσωρεύσεις που περιβάλλονται από δοκίδες ινώδους συνδετικού ιστού, συγκροτώντας ένα όργανο με πολλές διαφορετικές αποθήκες, το λιπώδη ιστό. Είναι αξιοσημείωτο ότι μόνο το 1/3 του λιπώδους ιστού περιέχει ώριμα λιποκύτταρα. Τα υπόλοιπα 2/3 αποτελούνται από πρόδρομα λιπώδη κύτταρα, γνωστά ως προλιποκύτταρα, από κύτταρα του στρώματος (stromal vascular fraction - SVF) του λιπώδους ιστού, όπως ενδοθηλιακά κύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα των μικρών αγγείων, ινοβλάστες και μακροφάγα, αλλά και από νευρικό ιστό. Τα ώριμα λιποκύτταρα χωρίζονται σε δύο τύπους, τα λευκά και τα φαιά λιποκύτταρα. Οι δύο κυτταρικοί τύποι διακρίνονται τόσο ως προς το χρώμα, όσο και ως προς τη λειτουργία. Ο λευκός λιπώδης ιστός, που έχει υποκίτρινη χροιά, περιέχει κυρίως λευκά λιποκύτταρα, ενώ ο φαιός, που εμφανίζεται ως καστανόχρους, περιέχει κυρίως φαιά λιποκύτταρα [35].

2.1.2.2 Κατανομή-εντόπιση

Θεμελιώδης είναι η διάκριση του λιπώδους ιστού σε σπλαχνικό και υποδόριο. Τόσο ο υποδόριος όσο και ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός αποτελούνται από μικρότερες διακριτές αποθήκες λίπους, καθεμιά από τις οποίες έχει συγκεκριμένες λειτουργίες. Ο λιπώδης ιστός αποτελεί, κατά μία έννοια, ένα από τα μεγαλύτερα όργανα του ανθρώπινου σώματος καθώς σε άντρες φυσιολογικού βάρους αντιπροσωπεύει το 15-20% περίπου του σωματικού τους βάρους, ενώ αντίστοιχα σε γυναίκες φυσιολογικού βάρους αντιπροσωπεύει το 20-25% περίπου του βάρους σώματος. Ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός υποδιαιρείται βασικά σε οπισθοπεριτοναϊκό και ενδοπεριτοναϊκό, που με τη σειρά του αποτελείται από τον επιπλοϊκό και το μεσεντέριο λιπώδη ιστό. Στον άνθρωπο, το οπισθοπεριτοναϊκό λίπος αντιπροσωπεύει περίπου το 25% του συνολικού λιπώδους ιστού του σπλαχνικού διαμερίσματος [35].

Τμήμα αυτών των διαμερισμάτων αποτελείται κυρίως από λευκά λιποκύτταρα και αποτελεί το λευκό λιπώδη ιστό. Ορισμένα διαμερίσματα, που είναι κυρίως φαιά, λόγω της αυξημένης αιμάτωσης και του μεγάλου αριθμού των μιτοχονδρίων, αντιπροσωπεύουν το φαιό λιπώδη ιστό. Το σπλαχνικό και υποδόριο λίπος αποτελούνται κυρίως από λευκό λιπώδη ιστό, ο οποίος επιπρόσθετα απαντά και σε μικρότερα διαμερίσματα, που περιβάλλουν άλλα όργανα, όπως η καρδιά, οι γεννητικοί αδένες και οι νεφροί [36].

2.1.2.3 Λιποκύτταρα

Η μορφολογία των φαιών και των λευκών λιποκυττάρων παρουσιάζει σημαντικές διαφορές. Ο λευκός λιπώδης ιστός εμφανίζει χρώμα από λευκό έως υποκίτρινο, σε αντίθεση με το φαιό, ο οποίος έχει καστανό χρώμα, λόγω των πολυάριθμων τριχοειδών και του μεγάλου αριθμού χρωματισμένων – εξαιτίας του κυτοχρώματος – μιτοχονδρίων.

Λευκά λιποκύτταρα

Τα λευκά λιποκύτταρα είναι σφαιρικά και επομένως καταλαμβάνουν το μέγιστο δυνατό όγκο στο μικρότερο δυνατό χώρο. Η διάμετρός τους ποικίλει σημαντικά, από 30-70μm, ανάλογα με το διαμέρισμα στο οποίο βρίσκονται. Τα λευκά λιποκύτταρα περιέχουν στο κυτταρόπλασμα μία μεγάλη μονόχωρη κεντρική λιποσταγόνα, το μέγεθος της οποίας μπορεί να υπερβαίνει και τα 50μm. Η λιπιδική σταγόνα καταλαμβάνει την πλειονότητα του ενδοκυττάριου χώρου, συμπιέζοντας

τον πυρήνα και το κυτταρόπλασμα στην περιφέρεια, όπου σχηματίζουν δομή ομοιάζουσα με «δακτύλιο». Ως συνέπεια αυτής της διαδικασίας, τα κύτταρα παρουσιάζονται με έκκεντρο αποπλατυσμένο πυρήνα. Το παχύτερο τμήμα του κυτταροπλάσματος περιέχει σύμπλεγμα Golgi, μιτοχόνδρια, μόλις αναπτυγμένες δεξαμενές αδρού ενδοπλασματικού δικτύου και ελεύθερα ριβοσωμάτια. Τα λευκά λιποκύτταρα συμμετέχουν ενεργά στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων, με τη λιποσταγόνα να εξυπηρετεί τη μακροχρόνια αποθήκευση πλούσιων σε ενέργεια ουδέτερων λιπιδίων, κυρίως τριακυλογλυκερολών (τριγλυκεριδίων) και εστέρων χοληστερόλης. Τα λευκά λιποκύτταρα εμφανίζουν επίσης ενδοκρινή λειτουργία, συνθέτοντας και εκκρίνοντας ποικιλία βιοδραστικών μορίων [37].

Οι τρεις βασικότερες λειτουργίες των λευκών λιποκυττάρων αφορούν στο μεταβολισμό των λιπιδίων, στο μεταβολισμό της γλυκόζης και στην παραγωγή και έκκριση πεπτιδίων με ποικίλες βιολογικές δράσεις.

Μεταβολισμός λιπιδίων

Μετά από γεύμα, τα λιποκύτταρα αποθηκεύουν προσωρινά τα προϊόντα της πέψης με τη μορφή τριακυλογλυκερολών (3 μόρια λιπαρών οξέων συνδεδεμένα με εστερικό δεσμό με ένα μόριο γλυκερόλης). Η φύση των υδρόφοβων λιπαρών οξέων και η υψηλή θερμιδική τους αξία καθιστά τα μόρια κατάλληλα για αποθήκευση σε μεγάλη πυκνότητα στα λιποκύτταρα. Το λιποκύτταρο είναι ικανό να αποθηκεύσει μεγάλα ποσά τριγλυκεριδίων στα ενδοκυττάρια αποθηκευτικά σταγονίδια, που μπορούν να υπερβούν τα 50μm σε διάμετρο. Αντίθετα, σε περίοδο νηστείας, το λιποκύτταρο διαθέτει βιοχημικούς μηχανισμούς υδρόλυσης των τριγλυκεριδίων σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη. Στη συνέχεια, αποδίδει τα προϊόντα της υδρόλυσης στην κυκλοφορία. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα χρησιμοποιούνται από τους ιστούς, κυρίως μέσω β-οξειδωσης, για την παραγωγή ενέργειας (ATP), ενώ η γλυκερόλη επαναχρησιμοποιείται από το ήπαρ για τη σύνθεση τριακυλογλυκερολών. Τα τριγλυκερίδια διαθέτουν τη μοναδική ικανότητα αποθήκευσης πολύ μεγαλύτερων ποσών ενέργειας από το γλυκογόνο, γεγονός που καθιστά πολύτιμη τη σύνθεση, αλλά και τον ελεγχόμενο καταβολισμό τους για τη συνεχή παροχή ενέργειας στον οργανισμό, ακόμα και σε περιόδους παρατεταμένης νηστείας.

Η ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων ελέγχεται από τρεις βασικές κυτταρικές λειτουργίες: την πρόσληψη λιπαρών οξέων, τη λιπογένεση (σύνθεση λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων) και τη λιπόλυση (υδρόλυση τριγλυκεριδίων).

Καθεμιά από τις μεταβολικές αυτές διαδικασίες μεταβάλλεται ανταποκρινόμενη σε εξωκυττάρια ερεθίσματα, όπως η ινσουλίνη, η κορτιζόλη, οι κατεχολαμίνες, η αυξητική ορμόνη, η τεστοστερόνη, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και οι κυτταροκίνες.

Η διαδικασία της λιπόλυσης περιλαμβάνει τη σταδιακή υδρόλυση των τριγλυκεριδίων σε διγλυκερίδια, μονογλυκερίδια και τελικά γλυκερόλη και λιπαρά οξέα. Συνήθως η λιπόλυση είναι πλήρης, με προϊόντα 3 μόρια ελεύθερων λιπαρών οξέων. Η λιπόλυση καταλύεται από τρία ένζυμα, τη λιπάση των μονογλυκεριδίων (monoglyceride lipase – MGL), που καταλύει την υδρόλυση των μονογλυκεριδίων σε γλυκερόλη και λιπαρά οξέα, την ορμονοευαίσθητη λιπάση (hormone sensitive lipase – HSL), που καταλύει την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων σε διγλυκερίδια και την υδρόλυση των διγλυκεριδίων σε μονογλυκερίδια, και την ειδική για το λιπώδη ιστό λιπάση των τριγλυκεριδίων (adipose-tissue-specific triglyceride lipase – ATGL), που καταλύει την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων σε διγλυκερίδια και λιπαρά οξέα. Σημαντικότερο για τη διαδικασία ένζυμο είναι η ορμονοευαίσθητη λιπάση, γιατί είναι το μόνο ένζυμο που υφίσταται ορμονικό έλεγχο.

Η διαδικασία της λιπόλυσης υπόκειται σε αυστηρή ρύθμιση. Παρατηρείται σημαντική ημερήσια διακύμανση στα επίπεδα των κυκλοφορούντων στο αίμα λιπαρών οξέων και γλυκερόλης, γεγονός που υποδεικνύει την επίδραση ορμονικών και άλλων ρυθμιστικών μηχανισμών. Στον άνθρωπο, οι κατεχολαμίνες ασκούν άμεσο έλεγχο στη λιπόλυση. Μέσω των β-υποδοχέων διεγείρουν τη διαδικασία, ενώ μέσω των α-υποδοχέων την αναστέλλουν. Υπάρχει λεπτή ισορροπία μεταξύ των δύο δράσεων, με τη λιπολυτική να επικρατεί στις περισσότερες περιπτώσεις.

Επίσης, τα νατριουρητικά πεπτίδια είναι ισχυροί επαγωγείς της λιπόλυσης, ενώ η ινσουλίνη την αναστέλλει. Ακόμη, μακροχρόνια δράση της GH ενισχύει τη λιπόλυση. Από την άλλη πλευρά, η ρύθμιση της διαδικασίας γίνεται και με παρακρινή τρόπο, όπου συμμετέχουν ουσίες εκκρινόμενες από τα λιποκύτταρα και τα κύτταρα του στρώματος του λιπώδους ιστού, όπως είναι η αδενοσίνη, οι προσταγλανδίνες και οι κυτταροκίνες, ειδικά ο TNF-α. Επιπρόσθετοι παράγοντες που επιδρούν στη διαδικασία της λιπόλυσης είναι το φύλο, η ηλικία, η φυσική δραστηριότητα, η διατροφή, η γενετική ποικιλομορφία, καθώς και η ετερογένεια των αποθηκών λίπους [38],[39].

Μεταβολισμός γλυκόζης

Η συμμετοχή στο μεταβολισμό της γλυκόζης αποτελεί μία επιπλέον σημαντική μεταβολική λειτουργία των λιποκυττάρων. Τα λιποκύτταρα, τα

σκελετικά και τα καρδιακά μυικά κύτταρα, είναι τα μόνα γνωστά κύτταρα που εκφράζουν τον ινσουλινοεξαρτώμενο μεταφορέα γλυκόζης GLUT4, ο οποίος μεσολαβεί στη μεταγευματική μεταφορά της γλυκόζης από το αίμα στο εσωτερικό των κυττάρων, για χρησιμοποίηση και αποθήκευση. Στα λιποκύτταρα η γλυκόζη, μέσω της γλυκόλυσης, παρέχει το υπόστρωμα για τη *de novo* σύνθεση γλυκερόλης και λιπαρών οξέων.

Η μεταβολική δράση των λιποκυττάρων επηρεάζει το μεταβολισμό της γλυκόζης και σε άλλους ιστούς. Η αυξημένη λιπόλυση των τριγλυκεριδίων στα λιποκύτταρα αυξάνει τα επίπεδα των κυκλοφορούντων λιπαρών οξέων. Η αύξηση αυτή επιδρά αρνητικά στην ηπατική κάθαρση της ινσουλίνης, και στην επαγόμενη από την ινσουλίνη καταστολή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Αντίθετα, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα αυξάνουν το ρυθμό ηπατικής γλυκονεογένεσης. Παράλληλα, τα λιπαρά οξέα αυξάνουν την αντίσταση των σκελετικών μυών στην ινσουλίνη και σε συνδυασμό με την αντισταθμιστική αύξηση της επαγόμενης από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης και την ελαττωμένη απομάκρυνση της τελευταίας από το ήπαρ ενισχύουν την περιφερική υπερινσουλιναίμια [40].

Ενδοκρινής λειτουργία

Το λιποκύτταρο αποτελεί σημαντική βιοσυνθετική μηχανή. Είναι πηγή πολλών βιοδραστικών πεπτιδίων και έτσι επηρεάζει τη λειτουργία πολλών οργάνων και ιστών, συμπεριλαμβανομένου και του ίδιου του λιπώδους ιστού, με αυτοκρινή, παρακρινή και ενδοκρινή τρόπο. Παρόλο που οι περισσότεροι παράγοντες που εκκρίνονται από τα λιποκύτταρα ρυθμίζουν το μεταβολισμό αυτών με αυτοκρινή ή παρακρινή τρόπο, σημαντικός αριθμός προϊόντων των λιποκυττάρων εισέρχονται στην κυκλοφορία και έχουν ενδοκρινή δράση. Αφενός η παραγωγή μεγάλου αριθμού κυτταροκινών από το λιπώδη ιστό και αφετέρου η δομική ομοιότητα ορισμένων από τα πρωτεϊνικά προϊόντα του με τις κυτταροκίνες οδήγησαν στην επικράτηση του όρου «λιποκίνες» για τα πεπτιδικά προϊόντα του λιπώδους ιστού [41].

Φαιά λιποκύτταρα

Σε αντίθεση με τα λευκά λιποκύτταρα, τα φαιά λιποκύτταρα, είναι μικρότερα με μέγεθος που κυμαίνεται μεταξύ 20 και 40μm και έχουν πολυγωνικό σχήμα. Ο πυρήνας είναι σφαιρικός και κατέχει κεντρική θέση στο λιποκύτταρο. Το

κυτταρόπλασμα περιέχει μεγάλο αριθμό σταγονιδίων λίπους διαφορετικού μεγέθους. Χαρακτηριστικό της ιστολογικής δομής των φαίων λιποκυττάρων είναι τα πολυάριθμα μιτοχόνδρια με πολλές μακριές ακρολοφίες στο κυτταρόπλασμα, ενώ το ενδοπλασματικό δίκτυο δεν είναι ιδιαίτερα αναπτυγμένο. Κύρια λειτουργία των φαίων λιποκυττάρων αποτελεί η θερμογένεση.

Τα φαιά λιποκύτταρα εκφράζουν πολλά κοινά γονίδια με τα λευκά λιποκύτταρα, κυρίως αυτά που αφορούν στη σύνθεση και στη υδρόλυση των λιπιδίων. Ακόμη, εκκρίνουν ορμόνες που ρυθμίζουν την ενεργειακή ομοιόσταση, όπως η λεπτίνη. Παρόλα αυτά, τα φαιά λιποκύτταρα εκφράζουν ειδικά πρωτεΐνες που προσδίδουν διαφορετικό ρόλο, ανεξάρτητο από αυτόν του λευκού λιποκυττάρου. Η μιτοχονδριακή πρωτεΐνη UCP-1 (θερμογενίνη), ειδική για το φαίο λιπώδη ιστό, ευθύνεται για τη βασική λειτουργία των φαίων λιποκυττάρων, δηλαδή τη μετατροπή της ενέργειας που προσλαμβάνεται από την τροφή σε θερμότητα. Η δραστηριότητα της UCP-1 πυροδοτείται από αδρενεργική διέγερση μέσω του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Στον άνθρωπο είναι αυξημένη στη νεογνική ηλικία, όπου απαιτείται παραγωγή θερμότητας, αλλά και στην έκθεση στο κρύο ή σε εμπύρετη κατάσταση. Από φυσιολογική άποψη, η θερμότητα που παράγεται από το φαίο λιπώδη ιστό και η επακόλουθη ελάττωση της απόδοσης του μεταβολισμού έχει σημαντικές επιπτώσεις. Με τον τρόπο αυτό ο φαίος λιπώδης ιστός εκτός από την παροχή ενός σημαντικού μηχανισμού προσαρμογής – με την άμεση ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος – λειτουργεί και προστατευτικά ενάντια στην ανάπτυξη παχυσαρκίας.

2.1.3 Ο λιπώδης ιστός ως ενδοκρινές όργανο

Με την ανακάλυψη της λεπτίνης, μιας ορμόνης με ποικιλία δράσεων που παράγεται από το λιπώδη ιστό, αποδείχθηκε ότι ο λιπώδης ιστός εκπέμπει σήματα και ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής και την ενεργειακή ισορροπία. Έκτοτε διαπιστώθηκε ότι τα λιποκύτταρα με την παραγωγή πολυάριθμων ουσιών στο μικροπεριβάλλον τους ρυθμίζουν σημαντικές φυσιολογικές λειτουργίες. Οι παραγόμενες ουσίες δρουν με αυτοκρινή, παρακρινή και ενδοκρινή τρόπο, λόγω της πυκνής αιμάτωσης του λιπώδους ιστού και ασκούν δράση σε ποικίλα βιολογικά συστήματα, όπως στην ενεργειακή ομοιόσταση (μεταβολισμός λιπιδίων, ευαισθησία στην ινσουλίνη, ρύθμιση της όρεξης, θερμογένεση), στο ανοσοποιητικό σύστημα, στην αναπαραγωγική λειτουργία, στην αιμόσταση, στην αρτηριακή πίεση και στην αγγειογένεση. Ο λιπώδης ιστός, πλέον, λόγω της σημαντικής

εκκριτικής λειτουργίας και του ορμονικού ελέγχου πολλών λειτουργιών, θεωρείται ως ένας μεγάλος ενδοκρινής αδένας – μάλιστα συχνά αναφέρεται και ως «λιπώδες όργανο» .

Στην εκκριτική λειτουργία του λιπώδους ιστού συμμετέχουν τα λιποκύτταρα, αλλά και κύτταρα του στρώματος του λιπώδους ιστού, που περιλαμβάνουν περικύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα, μονοκύτταρα, μακροφάγα και πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (περιλαμβανομένων των προλιποκυττάρων). Πολλά από τα κύτταρα του στρώματος και κυρίως τα μακροφάγα, τα προλιποκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα συμβάλλουν στην παραγωγή ορισμένων από τα εκκριτικά προϊόντα του λιπώδους ιστού.

Τα πλέον ενδιαφέροντα εκκρινόμενα προϊόντα του λιπώδους ιστού από φυσιολογική άποψη είναι οι λιποκίνες. Με τον όρο αυτό περιγράφονται όλα τα πρωτεϊνικής φύσης μόρια που συντίθενται και εκκρίνονται από τα λιποκύτταρα [42]. Είναι αξιοσημείωτη η δομική και λειτουργική ετερογένεια, ακόμα και μεταξύ των λιποκινών. Έτσι, οι λιποκίνες περιλαμβάνουν κλασικές κυτοκίνες (όπως ο TNF-α και η IL-6), χημειοκίνες (όπως η MCP-1), πρωτεΐνες της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος (όπως η adipsin), πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην αγγειακή αιμόσταση (όπως ο PAI-1), τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (όπως το αγγειοτενσινογόνο), την ομοιόσταση της γλυκόζης (όπως η RBP και η αδιπονεκτίνη), τη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής (όπως η λεπτίνη), την αγγειογένεση (όπως ο VEGF), αλλά και νεότερα μόρια (όπως η βισφατίνη και η απελίνη)[43],[44] .

2.1.4 Εκκριτικά προϊόντα του λιπώδους ιστού

Η αναγνώριση πολυάριθμων εκκριτικών προϊόντων του λιπώδους ιστού καθιστά σαφή την ύπαρξη ενός απαρτιωμένου δικτύου επικοινωνίας του λιπώδους ιστού με άλλους ιστούς και όργανα, όπως οι σκελετικοί μύες, το πάγκρεας, το ήπαρ, ο φλοιός των επινεφριδίων, ο εγκέφαλος και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, με σκοπό τη ρύθμιση πληθώρας βιολογικών λειτουργιών. Η ετερογένεια των προϊόντων που εκκρίνει ο λιπώδης ιστός είναι αξιοσημείωτη. Τα λιποκύτταρα, εκτός από πεπτίδια και πρωτεΐνες, εκκρίνουν προσταγλανδίνες, στεροειδείς ορμόνες και πιθανόν και άλλα μη πρωτεϊνικά, χαμηλού μοριακού βάρους μόρια που συμμετέχουν στις πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ λιποκυττάρων και άλλων οργάνων.

2.1.4.1 Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες

Η IL-6 είναι κυτοκίνη που εκτός από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, εκφράζεται στο λιπώδη ιστό και παράγεται κυρίως από το σπλαχνικό λιπώδη ιστό και λιγότερο από τον υποδόριο της κοιλιακής χώρας. Ορισμένες μελέτες αποδεικνύουν ότι η IL-6 συσχετίζεται ισχυρά με την παχυσαρκία και είναι προγνωστικός παράγοντας της ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου και διαβήτη τύπου 2, πιθανόν λόγω της διέγερσης της ηπατικής έκφρασης CRP, ινωδογόνου και πρωτεϊνών οξείας φάσης. Επίσης, η IL-6 αναστέλλει τη δράση της ινσουλίνης *in vitro* και *in vivo* σε μυϊκό ιστό, ήπαρ και λιποκύτταρα και συνεισφέρει σημαντικά στη χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση και ηπατική ινσουλινοαντίσταση στην παχυσαρκία. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν στοιχεία πως η IL-6 ασκώντας κεντρική δράση ελαττώνει την όρεξη και αυξάνει την απώλεια βάρους. Γενικά, η IL-6 είναι πιθανό να εμπλέκεται στη συστηματική φλεγμονή που σχετίζεται με την παχυσαρκία και επομένως στρατηγικές που στοχεύουν σε ελάττωση των κυκλοφορούντων επιπέδων του παράγοντα αυτού ενδέχεται να προλαμβάνουν την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης και αγγειοπαθειών που επάγονται από τη φλεγμονή [45].

Ο TNF- α αποτελεί κυτοκίνη με ποικίλες ανοσολογικές δράσεις. Στον ανθρώπινο λιπώδη ιστό, ο TNF- α συντίθεται και εκκρίνεται από λιποκύτταρα και κύτταρα του στρώματος. Τα επίπεδα του mRNA του TNF- α συσχετίζονται με το δείκτη μάζας σώματος (BMI), το επί τοις εκατό ποσοστό λίπους σώματος και την υπερινσουλιναιμία. Ο TNF- α στη συστηματική κυκλοφορία εκκρίνεται κυρίως από μακροφάγα που συγκεντρώνονται στο λιπώδη ιστό παχύσαρκων, ενώ τα λιποκύτταρα παράγουν κυρίως μια μη εκκρινόμενη, συνδεδεμένη στην κυτταρική μεμβράνη μορφή του [46].

Ο TNF- α διεγείρει τη λιπόλυση, και συσχετίζεται με ινσουλινοαντίσταση, υπερινσουλιναιμία και αρτηριακή υπέρταση. Ο ρόλος του στην ενεργοποίηση του NF- κ B των ενδοθηλιακών και των λείων μυϊκών κυττάρων είναι σαφής και έχει ως αποτέλεσμα την έκφραση αγγειακών μορίων προσκόλλησης και κυτοκινών, που καταλήγουν σε συσώρευση φλεγμονωδών και αφρωδών κυττάρων. Επίσης, ο TNF- α επηρεάζει την έκφραση και άλλων λιποκινών και συγκεκριμένα αυξάνει την έκφραση λεπτίνης και IL-6, ενώ ελαττώνει την έκφραση και έκκριση της αντιπονεκτίνης. Η αυξημένη έκφρασή του στην παχυσαρκία, σε συνδυασμό με την επακόλουθη ελαττωμένη έκφραση της αντιπονεκτίνης θεωρείται ότι κατέχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου [47].

Αδιπονεκτίνη

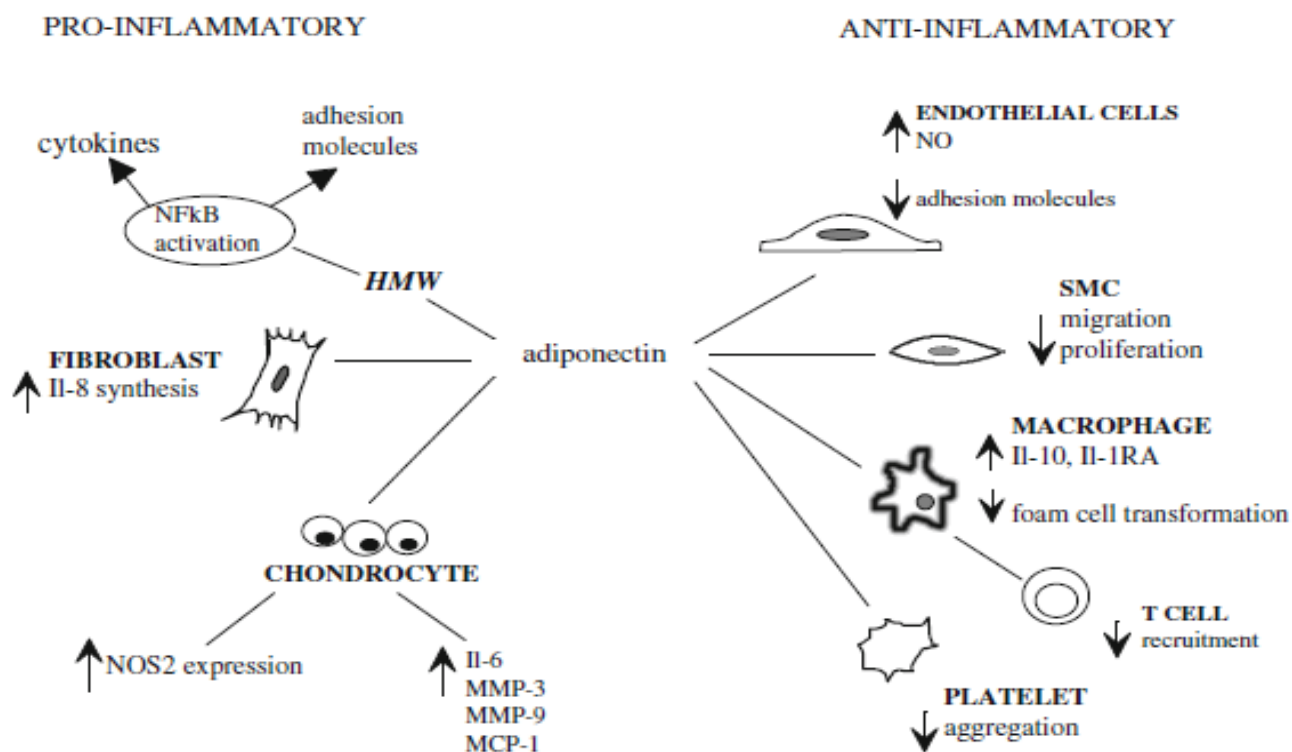
Η αδιπονεκτίνη είναι μια εκκριτική πρωτεΐνη που αποτελείται από 244 αμινοξέα, και παράγεται κυρίως στον λευκό λιπώδη ιστό. Η μονομερής της μορφή (30kDa) φαίνεται να απαντάται μόνο στο λιποκύτταρο, ενώ τα ολιγομερή σύμπλοκα κυκλοφορούν στο πλάσμα ως χαμηλού μοριακού βάρους τριμερή (LMW), μεσαίου μοριακού βάρους εξαμερή (MMW) και μεγάλου μοριακού βάρους πολυμερή (HMW). Υπάρχει επίσης μια σφαιροειδής μορφή της αδιπονεκτίνης που προκύπτει από την διάσπαση της από την ελαστάση των λευκοκυττάρων.

Σε αντίθεση με τις άλλες κυτοκίνες που προέρχονται από τα λιποκύτταρα (λεπτίνη, TNF-α, IL-6 ρεισιστίνη, κλπ.), τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης είναι μειωμένα στην παχυσαρκία (πιθανών λόγω της επίδρασης του TNF-α και της IL-6,) στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, την δυσλιπιδαιμία και την υπέρταση. Έτσι, υπάρχει μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων αντιπονεκτίνης και της σοβαρότητας του μεταβολικού συνδρόμου.

Στην πλειοψηφία των μελετών που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα, η αδιπονεκτίνη φαίνεται να έχει πολλές αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Είναι ενδιαφέρον, ότι η αδιπονεκτίνη αναστέλλει την παραγωγή του TNF-α και της IL-6, τα οποία καταστέλλουν την παραγωγή της αδιπονεκτίνης από τα λιποκύτταρα, γεγονός που μαρτυρά την ύπαρξη μιας αρνητικής επίδρασης μεταξύ αυτής και των προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Η καταστολή του TNF-α, και της IL-6 καθώς και οι αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις της αδιπονεκτίνης που φαίνονται στην **Εικόνα 7** μπορούν να συμβάλλουν στην προστασία έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ορισμένες μελέτες ωστόσο, έχουν δείξει και την προφλεγμονώδη της δράση, καθώς σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα (όπως ΙΦΝΕ και ΣΔΙ), τα επίπεδα συγκέντρωσής της στον ορό είναι αυξημένα. Παρόλο που τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης θα μπορούσαν να εξηγηθούν ως μια αντισταθμιστική απόκριση του οργανισμού κατά της φλεγμονής, κάποιοι ερευνητές θεωρούν αυτή την εξήγηση άτοπη και επικεντρώνονται στο ρόλο της στην ενεργοποίηση του NFκB.

Οι δράσεις της αδιπονεκτίνης μπορεί εν μέρει να οφείλονται στις αλλαγές των τριών ισομορφών της. Η LMW αδιπονεκτίνη υπάρχει περίπτωση να εμποδίζει την έκκριση της IL-6 που επάγεται από την ενδοτοξίνη και να επάγει την παραγωγή της IL-10, ενώ η MMW και η HMW να διεγείρουν σύνθεση των MCP-1 και IL-8. Η HMW, δε χρησιμεύει μόνο ως μέσο πρόβλεψης των μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, αλλά επίσης και ως

δείκτης για τη σοβαρότητά τους. Συγκεκριμένα η αναλογία MMW/HMW, σχετίζεται με την επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου.



Εικόνα 7. Προ- και αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις της αντιπονεκτίνης

Πηγή: The role of adipokines in connective tissue diseases , Robert Krysiak, Gabriela Handzlik-Orlik, Eur J Nutr. 2012

Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η μέτρηση των πολυμερών έχει σημαντική αξία για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε σύγκριση με τη συνολική αδιπονεκτίνη και ότι η αναλογία των ισομορφών της μπορεί να καθορίσει τη δράσης της. Βεβαίως, δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η παραγωγή και η έκκριση της αδιπονεκτίνης ρυθμίζεται με τέτοιο τρόπο που εξαρτάται από τη νόσο και ότι η δράση της εξαρτάται από τον τύπο της φλεγμονώδους διαταραχής από την οποία πάσχει ο ασθενής [48].

Πίνακας 6. Οι δράσεις των κυριότερων λιποκινών

Λιποκίνη	Μεταβολικές δράσεις	Αγγειακές δράσεις	Ανοσολογικές δράσεις	Μεταβολή στην παχυσαρκία
TNF-α	- απελευθέρωση FFAs από τα λιποκύτταρα - ινσουλινοαντίσταση - ελάττωση σύνθεσης αντιπονεκτίνης	- επαγωγή ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας - ελάττωση της επαγόμενης από το NO αγγειοδιαστολή	- ενεργοποίηση NF-κΒ - αύξηση έκφρασης μορίων προσκόλλησης	- αύξηση
IL-6	- αναστολή γλυκονογένεσης - αύξηση ηπατικής de novo σύνθεσης FFAs και χοληστερόλης - ινσουλινοαντίσταση	- αύξηση επιπέδων ινωδογόνου	-	- αύξηση
PAI-1	-	- ελάττωση ινωδόλυσης	-	- αύξηση
Λεπτίνη	-σήμα κορεσμού - αναστολή λιπογένεσης - διεγερση λιπόλυσης -βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη	- αγγειοδιαστολή (NO) - αγγειοσυσπασση (ΣΝΣ) - αύξηση επιπλοκών αρτηριακής υπέρτασης (χρόνια υπερλεπτιναιμία)	-αύξηση παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών - ρύθμιση επίκτητης ανοσίας	- αύξηση
Ρεζιστίνη	-ινσουλινοαντίσταση (πειραματόζωα) -ελάττωση πρόσληψης και μεταβολισμού λιπαρών οξέων στους σκελετικούς μύες	- Απελευθέρωση ET-1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα	-αυξημένη έκφραση φλεγμονωδών κυτταροκινών και μορίων προσκόλλησης	- αύξηση
Αντιπονεκτίνη	- αύξηση ευαισθησίας στην ινσουλίνη -ελάττωση τριγλυκεριδίων στους σκελετικούς μύες	- προφύλαξη από το σχηματισμό neointima - ελάττωση πολ/σμού και μετανάστευσης των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων - ελάττωση μετατροπής μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα	- ελάττωση έκφρασης μορίων προσκόλλησης - αναστολή ενεργοποίησης NF-κΒ - ανταγωνισμός δράσης TNF-α - Ελάττωση προσκόλλησης μακροφάγων στο ενδοθήλιο	- ελάττωση

Βισφατίνη	- ινσουλινομιμητική δράση	-	- αύξηση της βισφατίνης στη PA	- αύξηση
Απελίνη	-πιθανό σήμα κορεσμού - ελάττωση της επαγόμενης από τη γλυκόζη έκκρισης ινσουλίνης	- αγγειοδιασταλτική δράση (NO) - αγγειοσυσπαστική δράση (ΛΜΚ)	-	- αύξηση

Πηγή: Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH: A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res* 2004;12(2):180-6 / Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K, Funahashi T, Ouchi N, Walsh K: Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 2005;11(10):1096-103 / McTernan PG, Kusminski CM, Kumar S: Resistin. *Curr Opin Lipidol* 2006 Apr;17(2):170-5 / Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML: The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev* 2007;8(1):21-34 / Klover PJ, Clementi AH, Mooney RA: Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity. *Endocrinology* 2005;146(8):3417-27 / Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, Nishiwaki S, Iguchi T, Harada S, Sugaya T, Matsuzaki H, Yamamoto R, Shiota N, Okunishi H, Kihara M, Umemura S, Sugiyama F, Yagami K, Kasuya Y, Mochizuki N, Fukamizu A: Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *J Biol Chem* 2004;279(25):26274-9/ De Taeye B, Smith LH, Vaughan DE: Plasminogen activator inhibitor-1: a common denominator in obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5(2):149-54 / Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I: Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307(5708):426-30

2.1.5 Μεταβολές στην παχυσαρκία

Κατά την παχυσαρκία, ποικίλες αλλαγές λαμβάνουν χώρα στο λιπώδη ιστό. Οι τελευταίες αφορούν σε δομικές και λειτουργικές παραμέτρους του ιστού. Είναι σημαντικό αν οι μεταβολές αυτές είναι αναστρέψιμες ή όχι με την απώλεια βάρους και αν παρατηρούνται σε όλες τις διαφορετικές αποθήκες λίπους και στα διαφορετικά μοντέλα παχυσαρκίας.

2.1.5.1 Μεταβολές εκτός λιπώδους ιστού

Αξιοσημείωτες είναι οι κύριες μεταβολές που συμβαίνουν σε άλλους ιστούς εκτός του λιπώδους στην κατάσταση της παχυσαρκίας, λόγω και της έκτοπης εναπόθεσης λίπους. Η ινσουλινοαντίσταση που παρατηρείται στην παχυσαρκία συσχετίζεται με αυξημένη συχνότητα λιπώδους διήθησης του ήπατος. Αυξημένη περιεκτικότητα σε λίπος παρατηρείται και στους σκελετικούς μύες, ενώ στα περισσότερα όργανα υπάρχει σημαντική αύξηση των λιποκυττάρων.

2.1.5.2 Μακροσκοπικές αλλαγές του λιπώδους ιστού

Στην παχυσαρκία, οι περισσότερες αποθήκες λίπους αποκτούν αισθητά μεγαλύτερο μέγεθος. Στον άνθρωπο αυτό εκδηλώνεται ως τάση αύξησης του λόγου περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων (waist-to-hip ratio). Το τελευταίο ερμηνεύεται λόγω της αύξησης του μεγέθους του ήπατος και του σπλαχνικού λιπώδους ιστού. Δεν είναι σαφές ποιοι είναι οι παράγοντες που καθορίζουν την κατανομή του λιπώδους ιστού και έτσι οι συγκεκριμένες μεταβολές δεν αποδίδονται αποκλειστικά στους γνωστούς παράγοντες που συμμετέχουν στην ρύθμιση της κατανομής του λίπους, όπως τα γλυκοκορτικοειδή και οι ορμόνες του φύλου. Άλλοι παράγοντες περιλαμβάνουν την άσκηση, που ευνοεί την συρρίκνωση του σπλαχνικού λίπους έναντι του γλουτιαίου και η πρόσφατη λήψη βάρους, η οποία ευνοεί την αύξηση των σπλαχνικών αποθηκών λίπους [49].

2.1.5.3 Ιστολογικές αλλαγές του λιπώδους ιστού

Η παχυσαρκία συσχετίζεται με αύξηση του αριθμού των λιποκυττάρων (υπερπλασία), αύξηση του μεγέθους αυτών (υπερτροφία), διήθηση των αποθηκών λίπους από μονοπύρηνια κύτταρα που μετατρέπονται σε μακροφάγα. Ο ρυθμός αντικατάστασης των λιποκυττάρων είναι αυξημένος στην περίοδο αύξησης του σωματικού βάρους. Το ίδιο έχει περιγραφεί και για τους ρυθμούς διαφοροποίησης και απόπτωσης των λιποκυττάρων κατά την αύξηση βάρους [50].

2.1.5.4 Λειτουργικές μεταβολές στη νεύρωση του λιπώδους ιστού

Στο λιπώδη ιστό των παχύσαρκων, η πυκνότητα των νευρικών δομών ανά μονάδα μάζας ιστού είναι ελαττωμένη. Οι γνώσεις για τις μεταβολές της αισθητικής νεύρωσης του λιπώδους ιστού στην παχυσαρκία είναι περιορισμένες, αλλά φαίνεται πως συγκεκριμένες βλάβες των νευρικών δομών μπορούν να οδηγήσουν σε ατροφία των αποθηκών λίπους. Στο φαιό λιπώδη ιστό οι προσαγωγές νευρικές ίνες διεγείρουν τη θερμογένεση και τη λιπόλυση, ενώ στο λευκό λιπώδη ιστό τα συμπαθητικά νεύρα ρυθμίζουν την αιματική ροή και ίσως την έκκριση ουσιών από τον ιστό κατά ώσεις. Η νοραδρεναλίνη που εκκρίνεται μετά τη φάση απορρόφησης της τροφής είναι ελαττωμένη σε παχύσαρκα άτομα, γεγονός που υποδεικνύει μια ελαττωματική απάντηση στη

λήψη γεύματος. Τέλος, μεταβολές συμβαίνουν και στη λειτουργία των αδρενεργικών υποδοχέων του λιπώδους ιστού. Στην παχυσαρκία αυξάνεται η έκφραση και λειτουργία των β_3 -αδρενεργικών υποδοχέων και ελαττώνεται αυτή των β_2 -αδρενεργικών υποδοχέων, με σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων αποθηκών λίπους. Οι υποδοχείς αυτοί διεγείρονται τόσο από την τοπική απελευθέρωση νοραδρεναλίνης, όσο και από τις κυκλοφορούσες κατεχολαμίνες [51].

2.1.5.5 Λειτουργικές μεταβολές στην αιμάτωση του λιπώδους ιστού

Σε παχύσαρκα άτομα, η πυκνότητα των αιμοφόρων αγγείων, αλλά και η αιματική ροή – στη μεταγευματική, μετα-απορροφητική κατάσταση – στο λιπώδη ιστό ανά μονάδα μάζας του ιστού είναι ελαττωμένη. Η διαπερατότητα των τριχοειδών για ουσίες που διαχέονται παθητικά είναι επίσης ελαττωμένη στην παχυσαρκία. Επιπρόσθετα, η αύξηση στην αιματική ροή του λιπώδους ιστού ως απάντηση στη λήψη γεύματος που παρατηρείται φυσιολογικά σε λεπτά άτομα δεν παρατηρείται στην κατάσταση της παχυσαρκίας. Η τελευταία μεταβολή μπορεί να σχετίζεται και με την ελαττωμένη απελευθέρωση αδρεναλίνης από τα νεύρα του λιπώδους ιστού [52].

2.1.5.6 Μεταβολές στην αποθήκευση και απελευθέρωση ενέργειας

Η αποθήκευση ενέργειας στο λιπώδη ιστό λαμβάνει χώρα κυρίως στη μεταγευματική περίοδο και όχι τόσο στη βασική μετα-απορροφητική κατάσταση, η οποία συνήθως μελετάται πειραματικά. Τα δεδομένα που υπάρχουν για αυτή την περίοδο είναι περιορισμένα. Βέβαια δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στην πρόσληψη της γλυκόζης από το λιπώδη ιστό μεταξύ παχύσαρκων (με σημαντική υπερινσουλιαιμία και υπεργλυκαιμία) και λεπτών ατόμων. Αντίθετα, διαταραχή στην πρόσληψη των λιπαρών οξέων από τις πλούσιες σε τριγλυκερίδια κυκλοφορούσες λιποπρωτεΐνες παρατηρείται στο λιπώδη ιστό παχύσαρκων. Η διαταραχή αφορά τόσο στην ενεργότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, όσο και στη ροή των λιπαρών οξέων στα κύτταρα.

Η απελευθέρωση ενέργειας από το λιπώδη ιστό εκφράζεται με πολλούς παρονομαστές. Έτσι, σε παχύσαρκα άτομα, λαμβάνοντας υπόψη όλη τη μάζα του σώματος, η λιπόλυση εμφανίζεται αυξημένη, σε απόλυτη τιμή. Μελέτες αναφερόμενες σε όλη τη μάζα σώματος, αλλά και τοπικές μελέτες αποδεικνύουν πως η λιπόλυση ανά 100gr λιπώδους ιστού είναι ελαττωμένη

στους παχύσαρκους. Η λιπόλυση δε φαίνεται να επηρεάζεται από τη λήψη τροφής, ενώ η αδυναμία αύξησης της λιπόλυσης αποτελεί χαρακτηριστικό της κακής φυσικής κατάστασης των παχύσαρκων ατόμων [53].

2.1.5.7 Μεταβολές στην έκκριση παραγόντων με παρακρινή και ενδοκρινή δράση

Μεγάλος αριθμός πρωτεϊνικών παραγόντων συντίθεται και εκκρίνεται από το λιπώδη ιστό και πολλοί από αυτούς εισέρχονται στην κυκλοφορία για να ασκήσουν ενδοκρινική δράση σε άλλους ιστούς. Κατά την παχυσαρκία η έκκριση των περισσότερων λιποκινών ανά μονάδα μάζας του λιπώδους ιστού είναι αυξημένη. Λαμβάνοντας υπόψη την αυξημένη μάζα του λιπώδους ιστού στην παχυσαρκία, σε κάθε περίπτωση η απελευθέρωση των λιποκινών είναι αυξημένη στο σύνολο του λιπώδους ιστού. Χαρακτηριστική εξαίρεση αποτελεί η αδιπονεκτίνη, η οποία στην παχυσαρκία ελαττώνεται τόσο ανά μονάδα μάζας του λιπώδους ιστού, όσο και στα συνολικά επίπεδα.

Για τις περισσότερες λιποκίνες έχει μελετηθεί η απελευθέρωση στην κυκλοφορία, καθώς και η ενδεχόμενη διαφορά μεταξύ αρτηριακής και φλεβικής συγκέντρωσης τους, γεγονός που υποδηλώνει έκκριση σε σημαντικές ποσότητες. Βέβαια το τελευταίο δεν είναι απόλυτο, καθώς πρωτεΐνες με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής δεν αναμένεται να έχουν σημαντική διαφορά συγκεντρώσεων. Ακόμη, μη καταγραφή τέτοια διαφοράς συνηγορεί υπέρ μιας παρακρινούς περισσότερο παρά ενδοκρινούς δράσης των λιποκινών. Ακόμη και στην περίπτωση, όμως που οι πρωτεΐνες εκκρίνονται στο αίμα, αυτό δε σημαίνει πως η έκκριση είναι ποσοτικά σημαντική σε σχέση με τη συνολική μάζα του σώματος [44].

2.1.5.8 Τοπική ετερογένεια

Συχνό εύρημα των μελετών αποτελεί η ετερογένεια στην έκφραση και έκκριση ουσιών από τις διαφορετικές αποθήκες του λιπώδους ιστού, με όποια μέθοδο και αν μελετάται η έκφραση (σε επίπεδο mRNA, πρωτεΐνης, ενζυμικής δραστηριότητας). Οι μηχανισμοί που καθορίζουν την ετερογένεια δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως. Συνέπεια της ετερογένειας είναι η αβεβαιότητα σχετικά με τη συνολική έκφραση και έκκριση των προϊόντων του λιπώδους ιστού από το σύνολο του «λιπώδους οργάνου». Επιπλέον, η παρατήρηση

μεταβολών στην έκφραση εκκριτικών προϊόντων του λιπώδους ιστού από μία αποθήκη λίπους στην παχυσαρκία δεν μπορεί να γενικευθεί και για τις υπόλοιπες, αλλά απαιτεί περαιτέρω πειραματική επιβεβαίωση [54].

2.1.5.9 Ανωμαλία φυσιολογικής ρύθμισης λιπώδους ιστού

Η εύρεση κοινού παρονομαστή για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων, η ενδοκρινής σε σύγκριση με την παρακρινή έκκριση και δράση των πρωτεϊνών και η τοπική ετερογένεια καθιστούν ακόμη πιο πολύπολοκη την ερμηνεία των παρατηρήσεων στο λιπώδη ιστό σε «βασική» κατάσταση. Παρόλα αυτά, οι μελέτες που αφορούν στη φυσιολογική ρύθμιση του λιπώδους ιστού συγκλίνουν στο ότι στην παχυσαρκία η ανταπόκριση του λιπώδους ιστού σε φυσιολογικούς ρυθμιστές της λειτουργίας του, όπως η νηστεία, η λήψη τροφής και η άσκηση είναι ελαττωμένη. Ο λιπώδης ιστός φαίνεται πως αποτυγχάνει να μεταβάλλει την αιματική του ροή, την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης και την ενεργότητα των ενζύμων λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) και ορμονοευαίσθητη λιπάση (HSL) ως απάντηση σε αυτά τα φυσιολογικά ερεθίσματα.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το αν οι διαφορετικές αποθήκες λίπους ενός ατόμου εκδηλώνουν παρόμοια συμπεριφορά. Εξίσου σημαντικό είναι το κατά πόσο οι μεταβολές αυτές παρατηρούνται σε όλα τα είδη, ώστε τα συμπεράσματα που εξάγονται από την έρευνα σε πειραματόζωα, να μπορούν να γενικευθούν και για τον άνθρωπο. Επίσης, σημαντική είναι και η αναστρεψιμότητα των μεταβολών που παρατηρούνται στην παχυσαρκία. Οι περισσότερες από τις μεταβολές που επισυμβαίνουν στο λιπώδη ιστό φαίνεται πως είναι αναστρέψιμες με την απώλεια βάρους [55].

2.2. Σακχαρώδης Διαβήτης και φλεγμονή

2.2.1 Ταξινόμηση Σακχαρώδη Διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μια ομάδα μεταβολικών νοσημάτων και οι περισσότεροι διαβητικοί ασθενείς υπάγονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I (ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης), τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης) και το διαβήτη της κύησης, ωστόσο υπάρχουν και άλλοι ειδικοί τύποι διαβήτη. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, θεωρείται κατά κανόνα αυτοάνοσος, ενώ ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, που είναι και συχνότερος, δεν έχει σχέση με αυτοανοσία, αλλά με κληρονομική προδιάθεση και με παχυσαρκία.

Οι ειδικοί τύποι διαβήτη που είναι σπανιότεροι, περιλαμβάνουν:

- Γενετικές διαταραχές λειτουργίας των Β-κυττάρων τύπου MODY (Διαβήτης Τύπου Ωριμής Ηλικίας των Νέων, Maturity Onset Diabetes of the Youth)
- Γενετικές διαταραχές δράσης της ινσουλίνης (Αντίσταση στην ινσουλίνη)
- Νοσήματα εξωκρινούς μοίρας παγκρέατος
- Ενδοκρινοπάθειες (π.χ. σύνδρομο Cushing)
- Λοιμώξεις (π.χ. συγγενής ερυθρά)
- Ασυνήθεις μορφές ανοσολογικού διαβήτη
- Σπάνια γενετικά σύνδρομα που συνδυάζονται με διαβήτη (π.χ. λιποατροφικός διαβήτης)
- Φάρμακα ή χημικές επιδράσεις που έχουν διαβητογόνο δράση και είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση διαβήτη
- Λοιπά γενετικά σύνδρομα (π.χ. σύνδρομο Down και Turner) [56],[57].

2.2.2 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου I

Χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, καταβολισμό των λιπών και πρωτεϊνών του σώματος και από την ανάπτυξη της κέτωσης, δηλαδή της συσσώρευσης κετονικών σωμάτων από την οξείδωση των λιπαρών οξέων. Η έκκριση ινσουλίνης σε αυτό τον τύπο διαβήτη είναι μηδαμινή, ως αποτέλεσμα καταστροφής των β-κυττάρων των νησιδίων Langerhans του παγκρέατος. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η διάγνωση γίνεται σε παιδική, εφηβική ή γενικώς, νεαρή ηλικία. Σπανιότερα, εξαρχής ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία.

2.2.3 Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II

Αυτός ο τύπος αφορά το 90-95% των περιπτώσεων διαβήτη και αφορά το 6-8% του συνόλου του πληθυσμού. Τα άτομα με διαβήτη τύπου II παρουσιάζουν α) μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης και παράλληλα, στην πλειονότητά των ατόμων αυτών, υπάρχει και β) αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης που αφορά κυρίως τους μύες και το ήπαρ.

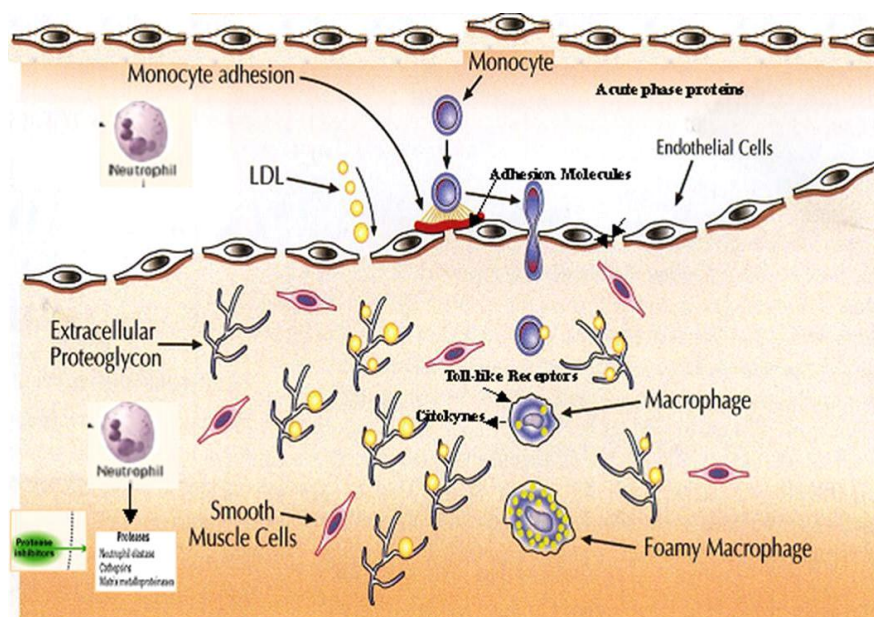
Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II παρουσιάζει πολυπαραγοντική αιτιολογία, παθογενετική και κλινική ετερογένεια. Το γεγονός ότι η αιτιολογία του είναι πολυπαραγοντική, φανερώνει ουσιαστικά, ότι δεν πρόκειται για μια αιτία, αλλά για πολλές που μπορεί να επιδρούν είτε μεμονωμένα, είτε σε συνδυασμό. Κληρονομικοί και επίκτητοι παράγοντες φαίνεται να συμμετέχουν στις διαταραχές του διαβήτη τύπου II. Ο διαβήτης τύπου II έχει γενετική βάση, καθώς είναι γεγονός, ότι εμφανίζει σε σημαντικό ποσοστό κληρονομική προδιάθεση και είναι συχνότερος, όταν είναι διαβητική η μητέρα. Επιπρόσθετα, η παχυσαρκία είναι αποδεδειγμένα ο πιο ευδιάκριτος επίκτητος και ισχυρός παράγοντας πρόκλησης αντίστασης στην ινσουλίνη. Ενδιαφέρον μάλιστα, παρουσιάζει το γεγονός ότι η πλειονότητα των ασθενών με αυτό τον τύπο διαβήτη είναι υπέρβαροι (80%). Η μειωμένη σωματική δραστηριότητα είναι ένας ακόμη επίκτητος παράγοντας πρόκλησης αντίστασης στην ινσουλίνη. Άλλοτε συμβάλλουν στην παθογένεια του διαβήτη τύπου II και άλλοι παράγοντες, όπως ο σύγχρονος τρόπος ζωής στις ανεπτυγμένες χώρες (χρόνιο στρες), η κατάχρηση οινοπνευματωδών ποτών, η μειωμένη πρόσληψη φυτικών ινών στη διατροφή, η υπέρταση, διάφορα φάρμακα και άλλα.

Η έναρξη του διαβήτη τύπου 2 είναι αθόρυβη και τα επίπεδα ινσουλίνης αίματος είναι φυσιολογικά, ενώ η υπεργλυκαιμία δεν είναι τόσο σοβαρή, όσο στο διαβήτη τύπου I. Η ηλικία διάγνωσης του διαβήτη τύπου II έχει τη μέγιστη αιχμή της στα 45-60 έτη, αν και μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, με μεγαλύτερη συχνότητα όμως, σε μεγάλες ηλικίες, άνω των 40 ετών. Η μάζα των β-κυττάρων στο διαβήτη τύπου 2 είναι μειωμένη περίπου κατά 30%, αλλά είναι μάλλον βέβαιο ότι ο βαθμός ελάττωσης των β-κυττάρων έχει σχέση και με τη διάρκεια του διαβήτη. Η ινσουλίνη που παράγεται, είναι τόσο λιγότερη, όσο είναι μεγαλύτερη η βαρύτητα και η διάρκεια του διαβήτη. Επίσης, δεδομένου ότι οι περισσότεροι ασθενείς με διαβήτη τύπου II είναι παχύσαρκοι, παρατηρούνται και υπερτροφικά νησίδια, λόγω της ανάγκης υπερπαραγωγής ινσουλίνης για να υπερκεραστεί η προκαλούμενη αντίσταση στη δράση της [56],[57].

2.2.4 Σακχαρώδης διαβήτης και φλεγμονή

Η φλεγμονή αποτελεί φυσιολογική διαδικασία άμυνας του οργανισμού έναντι των μικροοργανισμών και των λοιπών παθογόνων. Ωστόσο, η συστηματική φλεγμονή θεωρείται πως συσχετίζεται με τη φυσιολογική γήρανση και την εμφάνιση νόσων όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης, η νόσος Alzheimer και η αθηρωμάτωση [58].

Ο σακχαρώδης διαβήτης συσχετίζεται στενά με τις διαδικασίες της φλεγμονής, τόσο όσον αφορά την αιτιοπαθογένειά του όσο και την εμφάνιση των επιπλοκών του. Συγκεκριμένα, οι μακρο-αγγειακές επιπλοκές, αφορούν αθηρωματικές βλάβες στα μεσαίου και μεγάλου μεγέθους αγγεία. Κατά τη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας, τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν χημειοτακτικούς παράγοντες (MCP-1) οι οποίοι προσελκύουν τα μονοκύτταρα του αίματος προς το αγγειακό τοίχωμα. Εκεί, τα μονοκύτταρα αφού εισέλθουν στο ενδοθήλιο, μετατρέπονται σε μακροφάγα και φαγοκυτταρώνοντας την πλεονάζουσα LDL χοληστερόλη μετασχηματίζονται σε αφρώδη κύτταρα. Τα ώριμα μακροφάγα και τα αφρώδη κύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη και τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, γεγονός που επιβεβαιώνει το σημαντικό ρόλο της φλεγμονής στη διαδικασία αθηρωμάτωσης [58],[59]. (Εικόνα 8)



Εικόνα 8. Φλεγμονώδεις διεργασίες που εμπλέκονται στην παθογένεια της αθηρωμάτωσης. Τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα κύτταρα αποτελούν σημαντικούς μεσολαβητές της διεργασίας
Πηγή: Licastro et al., Immunity & Ageing 2005

Οι μικρο-αγγειακές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη χαρακτηρίζονται από ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και διαταραχή στη διαπερατότητα των μικρών και τριχοειδικών αγγείων. Αναλυτικότερα, εμφανίζεται αλλαγή των ιδιοτήτων της εξωκυττάριας ουσίας και διαταραχή στη ρύθμιση της διαστολής/σύσπασης των αγγείων με αποτέλεσμα την αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα καθώς επίσης και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία η οποία συνεπάγεται την έκλυση τοπικά προ-φλεγμονωδών και προ-θρομβωτικών παραγόντων. Θεωρείται πως και αυτές οι βλάβες στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τη βασική μεμβράνη και τη γύρω εξωκυττάρια ουσία μεσολαβούνται από κύτταρα και μόρια της φλεγμονής. Ειδικά στα άτομα με ΣΔ έχει παρατηρηθεί αυξημένη ενεργοποίηση των μονοκυττάρων του περιφερικού αίματος, υποδηλώνοντας την ύπαρξη μιας ήπιας χρόνιας φλεγμονώδους κατάστασης.

Η υπεργλυκαιμία θεωρείται πως ενισχύει ή εκλύει τις φλεγμονώδους διεργασίες και την κινητοποίηση των κυττάρων φλεγμονής στο ΣΔ, μέσω των πολλαπλών μεταγωγικών μονοπατιών που επάγει. Ιδιάζουσας σημασίας είναι το μονοπάτι της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης και τα προϊόντα αυτού, τα AGEs. Η βλαπτική δράση των τελευταίων εξασκείται είτε απευθείας στα δομικά στοιχεία της εξωκυττάριας ουσίας ή μέσω σύνδεσης στους κυτταρικούς τους υποδοχείς. Ο RAGE αποτελεί τον καλύτερα μελετημένο υποδοχέα των AGEs και έχει συσχετισθεί ισχυρά με την ενεργοποίηση των διεργασιών φλεγμονής]. Μερικά από τα μόρια που εμπλέκονται στις διαδικασίες φλεγμονής (χημειοταξία και ενεργοποίηση μονοκυττάρων, κυτταροκίνες) και της προ-θρομβωτικής κατάστασης που επάγει ο RAGE είναι: η χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων-1 (MCP-1) το σύμπλεγμα διαφοροποίησης-68 (CD68), η πρωτεϊνική κινάση-B (AKT2/PKB), ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο ιστικός παράγων (TF) [60],[61].

2.2.4.1 MCP-1 στον Σακχαρώδη Διαβήτη

Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι, το MCP-1 σχετίζεται με την προσέλκυση των μονοκυττάρων στον ενδοθηλιακό και υπενδοθηλιακό χώρο και κατ' επέκταση στην ανάπτυξη των μικρο- και μακρο-αγγειακών βλαβών στους διαβητικούς ασθενείς. Η άποψη αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι τα επίπεδα του MCP-1 βρίσκονται αυξημένα στους διαβητικούς ασθενείς και ειδικά σε αυτούς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο. Η έκφραση του MCP-1 έχει παρατηρηθεί πως επάγεται από τη γλυκοζυλιωμένη LDL χοληστερόλη, η οποία αποτελεί προϊόν του ενεργοποιημένου μονοπατιού της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης (AGE-LDL) στους διαβητικούς ασθενείς. Τέλος, πιστεύεται πως η παρατεταμένη

υπεργλυκαιμία σχετίζεται με την πρώιμη εμφάνιση νεφρικών βλαβών λόγω της αύξησης στη βιοσύνθεση του MCP-1, μέσω του επαγόμενου οξειδωτικού stress [62].

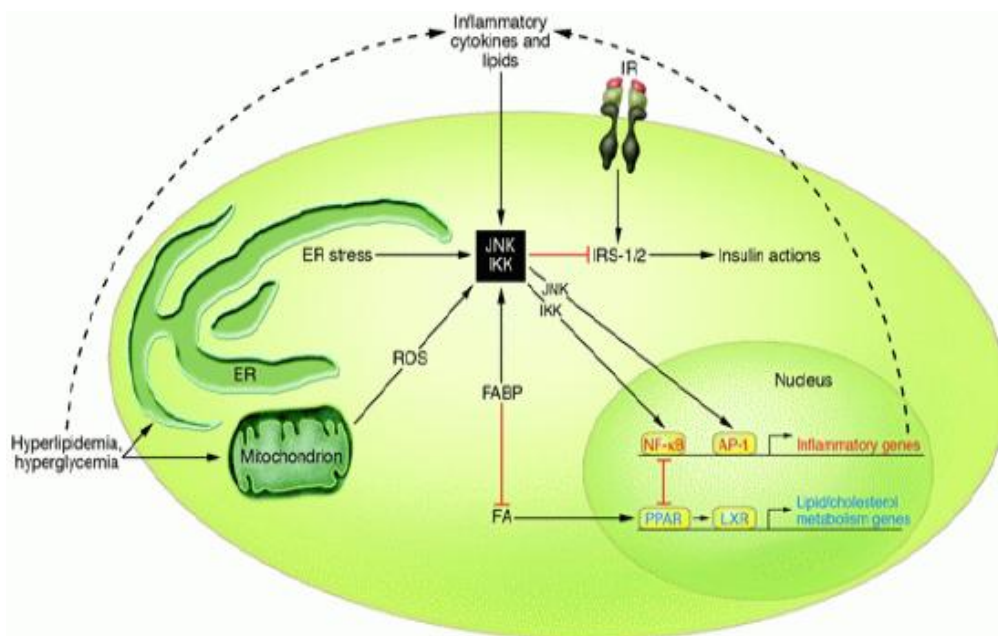
2.2.4.2 TNF-α στον Σακχαρώδη Διαβήτη

Ο TNF-α έχει συσχετισθεί ισχυρά με την διαδικασία της χημειοταξίας των μακροφάγων κυττάρων. Η λειτουργία αυτή αποτελεί μέρος της φυσιολογικής φλεγμονώδους απάντησης του οργανισμού έναντι των παθογόνων παραγόντων αλλά και των διεργασιών που κινητοποιούνται κατά την ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης, οπότε ο TNF-α αποτελεί μόριο που εμπλέκεται και με τις δύο διαδικασίες. Η συμμετοχή του TNF-α επάγει την έκφραση του MCP-1 από τα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω του Akt/PKB μεταγωγικού μονοπατιού. Η κινητοποίηση του μονοπατιού Akt/PKB προκαλεί την ενεργοποίηση του NF-κΒ και κατ'επέκταση την έκφραση των μορίων που σχετίζονται με αυτόν. Μεταξύ αυτών των μορίων είναι και το MCP-1, ο οποίος όπως έχει ήδη αναφερθεί αποτελεί μείζονα χημειοτακτικό παράγων για τα μονοκύτταρα [63],[64] .

Ακόμα, λόγω στενής του σχέσης με τις διαδικασίες της φλεγμονής ο TNF-α έχει βρεθεί πως συμμετέχει στη φλεγμονώδη καταστροφή των νησιδίων του παγκρέατος κατά την ανάπτυξη του ΣΔΙ. Τα επίπεδα πλάσματος του TNF-α έχουν βρεθεί αυξημένα σε ενήλικα άτομα με ΣΔΙ ενώ έχουν συσχετισθεί με τις παραμέτρους μεταβολικού ελέγχου (HbA1c, λιπιδαιμικό προφίλ) [65].

Στην ανθρώπινη παχυσαρκία υπάρχει μια χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή που συνήθως οδηγεί στην ινσουλινοαντίσταση και στον ΣΔ2 και ο ρόλος που διαδραματίζει ο TNF-α είναι βασικός. Ανιχνεύεται υψηλή έκφραση του συγκεκριμένου παράγοντα σε παχύσαρκους ασθενείς ενώ αντίθετα παχύσαρκα ποντίκια που δεν εκφράζουν τον TNF-α ή τους υποδοχείς του προστατεύονται από την ανάπτυξη ΣΔ2 [66] .

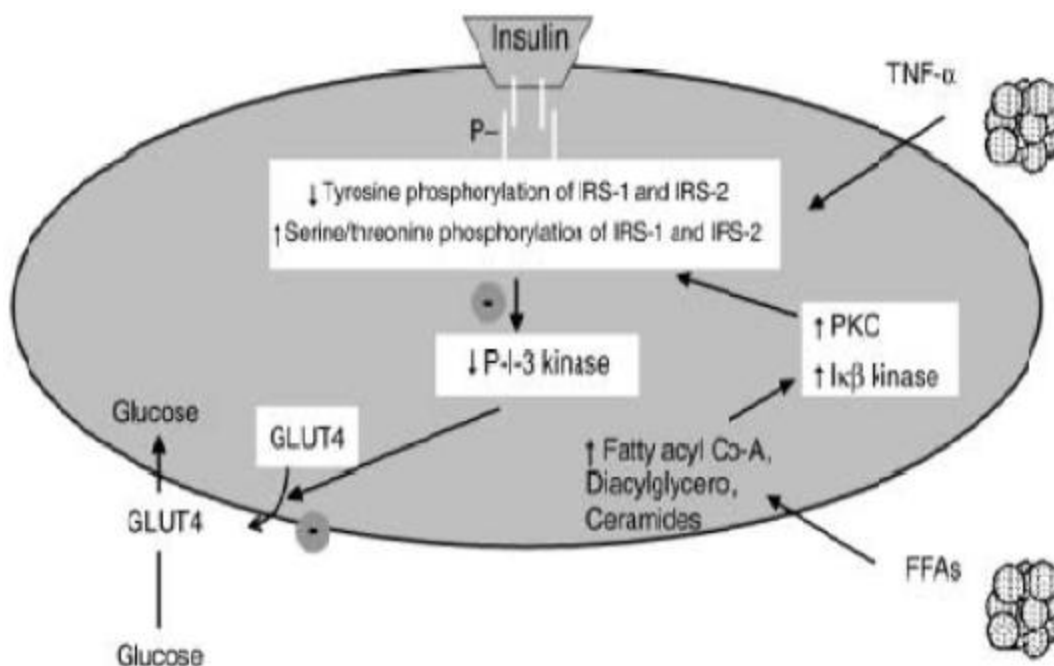
Έχει αποδειχθεί πως ο TNF-α έχει σημαντική επίδραση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Σε πειραματικά μοντέλα, η εξουδετέρωση του TNF-α οδηγεί σε αξιοσημείωτη αύξηση της περιφερικής πρόσληψης της γλυκόζης ως απάντηση στην ινσουλίνη. Η ανασταλτική δράση του παράγοντα στην ευαισθησία στην ινσουλίνη σχετίζεται με την παρεμπόδιση του σηματοδοτικού καταρράκτη της ινσουλίνης (Εικόνα 12). Η εξουδετέρωση του TNF-α *in vivo* οδηγεί σε αύξηση της αυτοφωσφορυλίωσης του υποδοχέα της ινσουλίνης και της επακόλουθης φωσφορυλίωσης του υποστρώματος IRS-1 του ινσουλινοϋποδοχέα.



Εικόνα 9. Η υπεργλυκαιμία και η υπερλιπιδαιμία επάγουν την έκφραση φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο TNF-α, που παρεμποδίζουν τη σηματοδότηση και τις δράσεις την ινσουλίνης

Πηγή: Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM: IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996;271(5249):665-8

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο ο TNF-α αναστέλλει τη δράση του ινσουλινοϋποδοχέα δεν είναι γνωστός. Βέβαια, ορισμένα βήματα της διαδικασίας έχουν διαλευκανθεί. Έχει βρεθεί ότι ο TNF-α *in vitro* επάγει τη φωσφορυλίωση σερινών του IRS-1, με αποτέλεσμα την ελάττωση της ικανότητας του IRS-1 να φωσφορυλιωθεί από τον υποδοχέα της ινσουλίνης (Εικόνα 13). Επιπλέον, ο TNF-α μετατρέπει το IRS-1 σε αναστολέα της δράσης κινάσης τυροσίνης που εκδηλώνει φυσιολογικά ο ινσουλινοϋποδοχέας, και με τον τρόπο αυτό ελαττώνει τη σηματοδότηση του μονοπατιού της ινσουλίνης. Η παραγωγή της τροποποιημένης μορφής του IRS-1 μεσολαβείται κυρίως από τη σύνδεση του TNF-α στους p55 υποδοχείς του και την ενεργοποίηση της μεμβρανικής πρωτεΐνης σφιγγομυελινάσης.



Εικόνα 10. Η επίδραση των ελεύθερων λιπαρών οξέων και του TNF-α στη σηματοδότηση της ινσουλίνης.

Πηγή: Wassink AM, Olijhoek JK, Visseren FL: The metabolic syndrome: metabolic changes with vascular consequences. *Eur J Clin Invest* 2007;37(1):8-17.

Εκτός από την παρεμπόδιση της σηματοδότησης της ινσουλίνης, έχει βρεθεί ότι ο TNF-α ελαττώνει την έκφραση του ινσουλινοευαίσθητου μεταφορέα γλυκόζης GLUT4 σε καλλιέργειες λιποκυττάρων. Βέβαια, η συμμετοχή της συγκεκριμένης δράσης στην εκδήλωση *in vivo* ινσουλινοαντίστασης δεν έχει αποσαφηνιστεί. Τέλος, ο TNF-α είναι δυνατό να επάγει ινσουλινοαντίσταση και έμμεσα, ενεργοποιώντας τη λιπόλυση και επομένως οδηγώντας σε αυξημένη απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων. Πάντως, ο TNF-α επάγει ινσουλινοαντίσταση τόσο σε σκελετικά μυικά κύτταρα, όσο και σε ηπατικά, με πιθανή συμμετοχή διαφορετικών παθογενετικών μηχανισμών [67],[68].

2.2.4.3 IL-6 στον Σακχαρώδη Διαβήτη

Η IL-6 σχετίζεται με τον ΣΔ αν και ο ρόλος της δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένος. Συγκεκριμένα, συμβάλλοντας στην ενεργοποίηση και τη μετανάστευση των μονοκυττάρων καθώς και στην ανάπτυξη της αθηρωμάτωσης, η IL-6 βοηθά στην εμφάνιση των μικρο- και μακρο-αγγειοπαθητικών επιπλοκών της νόσου. Επίσης, έχει βρεθεί πως το ενεργοποιημένο μονοπάτι των AGEs αυξάνει την ηπατική παραγωγή της CRP διαμέσου αύξησης στην έκφραση της IL-6 (και IL-1) στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος, υποδηλώνοντας τη συνεργασία

αυτών των μορίων κατά την ανάπτυξη ενδοθηλιακής βλάβης [69]. Τα επίπεδα της IL-6 έχουν βρεθεί αυξημένα στο πλάσμα νεαρών ενηλίκων διαβητικών ασθενών (ΣΔΙ) με επαρκή γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό έλεγχο και έλλειψη κλινικών ενδείξεων αγγειοπαθητικών επιπλοκών. Τα στοιχεία αυτά θεωρείται πως υποδηλώνουν την ύπαρξη υποκλινικής ήπιας χρόνιας φλεγμονώδους απάντησης στα άτομα με ΣΔΙ, ακόμη και επί απουσίας κλινικών ευρημάτων, η οποία πιθανόν μακροπρόθεσμα συσχετίζεται με την ανάπτυξη των επιπλοκών του διαβήτη [70].

Ο λιπώδης ιστός συνεισφέρει σημαντικά στη συνολικά κυκλοφορούσα ποσότητα IL-6, με μεγαλύτερα ποσά να εκκρίνονται από το σπλαχνικό λιπώδη ιστό σε σχέση με τον υποδόριο της κοιλιακής χώρας [71]. Ο ρόλος της IL-6 στην ανάπτυξη παχυσαρκίας και αγγειακών παθήσεων είναι αμφιλεγόμενος. Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι η IL-6 συσχετίζεται ισχυρά με την παχυσαρκία και είναι προγνωστικός παράγοντας της ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου και διαβήτη τύπου 2, πιθανόν λόγω της διέγερσης της ηπατικής έκφρασης CRP, ινωδογόνου και πρωτεϊνών οξείας φάσης. Επίσης, η IL-6 αναστέλλει τη δράση της ινσουλίνης *in vitro* και *in vivo* σε μυϊκό ιστό, ήπαρ και λιποκύτταρα και συνεισφέρει σημαντικά στη χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση και ηπατική ινσουλινοαντίσταση στην παχυσαρκία [45]. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν στοιχεία πως η IL-6 ασκώντας κεντρική δράση ελαττώνει την όρεξη και αυξάνει την απώλεια βάρους. Γενικά, η IL-6 είναι πιθανό να εμπλέκεται στη συστηματική φλεγμονή που σχετίζεται με την παχυσαρκία και επομένως στρατηγικές που στοχεύουν σε ελάττωση των κυκλοφορούντων επιπέδων του παράγοντα αυτού ενδέχεται να προλαμβάνουν την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης και αγγειοπαθειών που επάγονται από τη φλεγμονή [72].

2.3 Στεφανιαία νόσος και φλεγμονή

Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της ΣΝ είναι ότι ξεκινά από πολύ μικρή ηλικία ασυμπτωματικά και συνεχίζει στο πέρας των ετών, με το σχηματισμό των αθηρωματικών πλακών.

Η διαδικασία της φλεγμονής συνδέεται με την αθηροσκλήρωση και κατ' επέκταση με τη ΣΝ μέσω διαφόρων μηχανισμών. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει πως μια σειρά από δείκτες φλεγμονής όπως ένζυμα-πρωτεΐνες οξείας φάσης, προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και μόρια προσκόλλησης συμμετέχουν ενεργά στην παθογένεια της αθηρωματικής νόσου στο αγγειακό τοίχωμα, ενώ παράλληλα έχουν προγνωστικό ρόλο για καρδιαγγειακά συμβάματα [73].

2.3.1 Φλεγμονή και αθηροσκλήρωση

Ενώ παλαιότερα η αθηροσκλήρωση θεωρούνταν ως το αποτέλεσμα της συσσώρευσης λιπιδίων στο αγγειακό τοίχωμα, τα τελευταία χρόνια έχει αναδειχτεί ο ρόλος της φλεγμονής στην αθηρογένεση. Αν και δεν είναι γνωστές όλες οι διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στη δημιουργία του αθηρώματος, είναι αποδεκτό πως η αθηροσκληρωτική βλάβη χαρακτηρίζεται από την συσσώρευση λιπιδίων και κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος στην υποενδοθηλιακή στοιβάδα του αγγείου που οδηγεί στη στένωση του αρτηριακού αυλού και, κατόπιν της ρήξης της πλάκας, στη θρόμβωση. Στην εξέλιξη της βλάβης λαμβάνουν μέρος ποικίλα κύτταρα φυσικοί φονείς (NK κύτταρα) και ιστιοκύτταρα καθώς και στοιχεία αυτοανοσίας (αυτοαντισώματα, αυτοαντιγόνα). Η φλεγμονώδης διεργασία στο αθηροσκληρωτικό αγγείο μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση των επιπέδων των κυτοκινών και άλλων παραγόντων της οξείας φάσης στη συστηματική κυκλοφορία και η ενεργοποίηση των περιφερικών κυττάρων της φλεγμονής έχει συνδεθεί με την κλινική εμφάνιση της αθηροσκλήρωσης, κατά συνέπεια είναι πολύ πιθανόν ότι η διαδικασία της φλεγμονής δεν συμμετέχει μόνο έμμεσα στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης αλλά και άμεσα. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η παρουσία φυσιολογικού ενδοθηλίου είναι σημαντική για τη διατήρηση της καρδιαγγειακής ομοιοστασίας και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία επίσης σχετίζεται με τη φλεγμονή, είναι η προϋπόθεση για την έναρξη της αθηροσκλήρωσης [74].

Η CRP είναι ένας από τους πιο διαδεδομένους δείκτες της φλεγμονής στην κλινική πράξη, ωστόσο, είναι πιθανό ο ρόλος της CRP να μην περιορίζεται εκεί αλλά να συμμετέχει ενεργά στη διαδικασία της φλεγμονής. Δεδομένα από in vitro

πειράματα δείχνουν ότι η CRP έχει τη δυνατότητα επαγωγής της έκφρασης μορίων προσκόλλησης και άρα έχει προφλεγμονώδη και προθρομβωτική δράση [75]. Οι δράσεις της CRP που μπορεί να επιταχύνουν την αθηροσκλήρωση είναι ποικίλες. Μεταξύ άλλων, φαίνεται ότι συμμετέχει στην ελάττωση του αριθμού και της λειτουργίας των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω της επαγωγής της απόπτωσης, στην επαγωγή της αποδόμησης του κολλαγόνου από τα μονοκύτταρα μακροφάγα και στην ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος που σε μοντέλα προσομοίωσης εμφράγματος μυοκαρδίου έχει δείχτεί ότι αυξάνει το μέγεθος του εμφράκτου [76].

Εκτός της CRP και οι άλλοι παράγοντες οξείας φάσης μπορεί να συνεισφέρουν στην επιτάχυνση της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας. Μελέτες έχουν δείξει πως υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός κυτοκινών όπως οι ιντερλευκίνες 1, 6, 10 (IL-1, IL-6, IL-10) και ο TNF- α . Κάθε μια από αυτές έχει ιδιαίτερη δράση επηρεάζοντας προ-(IL-1, TNF- α) και αντι-(IL-10) αθηρογόνες διαδικασίες [77].

Ο TNF- α παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λεία μυϊκά κύτταρα, αλλά και τα μακροφάγα διεγείροντας τη σύνθεση άλλων κυτοκινών, ενώ οι IL-1 και IL-6 επιτελούν μια σειρά από λειτουργίες, όπως η παραγωγή της CRP από την IL-6. Ο TNF- α φαίνεται να συσχετίζεται έντονα με τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και την ανάπτυξη της αγγειακής νόσου που συχνά συνυπάρχει. Συγκεκριμένα, επάγει την έκκριση πλήθους κυτταροκινών (IL-6, IL-8) και προθρομβωτικών παραγόντων μέσω του NF- κ B και αναστέλλει τη σύνθεση και δράση του αγγειοδιασταλτικού NO. Τελικό αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση αγγειακής φλεγμονής, η κινητοποίηση μηχανισμών πήξης, η επαγωγή της ενδοθηλιακής απόπτωσης, η επίταση του αγγειακού οξειδωτικού στρες και η διαταραχή στη ρύθμιση της αγγειοδιαστολής/αγγειοσυσπάσης [78],[79].

Όσον αφορά τις IL-1 και IL-6, φαίνεται ότι παίρνουν μέρος στην παθοφυσιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας [80]. Στις μέρες μας μια άλλη κυττοκίνη η IL-18 απασχολεί το ερευνητικό πεδίο η οποία φαίνεται πως σχετίζεται με την επιτάχυνση των αθηροσκληρωτικών διαδικασιών [81]. Επιπλέον, το αμυλοειδές A του ορού (SAA), μια θετική πρωτεΐνη οξείας φάσης, έχει τη δυνατότητα να εκτοπίσει την απολιποπρωτεΐνη A-1 από την HDL και να μεταβάλλει τη δομή και τη λειτουργία της HDL με αποτέλεσμα την αναστροφή του ρόλου της HDL από αντιφλεγμονώδη παράγοντα σε φλεγμονώδη, ενώ το ίδιο το SAA είναι σε θέση να επάγει την παραγωγή κυτοκινών, μεταβολές οι οποίες υποδηλώνουν μια σχέση μεταξύ φλεγμονής, μορίων HDL και αθηροσκληρωτικού φορτίου στη νεφρική νόσο [82].

2.4 Μεταβολικό σύνδρομο και φλεγμονή

2.4.1 Εισαγωγή

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι μία συνήθης μεταβολική διαταραχή, η οποία συνδέεται με τον ολοένα κι αυξανόμενο επιπολασμό της παχυσαρκίας. Χαρακτηρίζεται από το συνδυασμό κεντρικής παχυσαρκίας, αντίστασης στη ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμίας και αρτηριακής υπέρτασης και σχετίζεται με ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά θνητότητας, λόγω καρδιαγγειακών επιπλοκών. Η μελέτη των εμπλεκόμενων παθογενετικών μηχανισμών έχει καταστήσει σαφές ότι, το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί μία εξαιρετικά πολύπλοκη κλινική οντότητα, που εκτείνεται πέρα από το απλό άθροισμα των επιμέρους συστατικών του. Η ταυτόχρονη εμφάνιση των παθολογικών εκδηλώσεων που συνθέτουν το μεταβολικό σύνδρομο κάθε άλλο παρά τυχαία μπορεί να θεωρηθεί και υποδεικνύει την ύπαρξη ενός κοινού παθογενετικού υποστρώματος που πυροδοτεί την ανάπτυξή τους. Με βάση τα νεότερα δεδομένα πρωταρχική θέση στην παθογένεια του συνδρόμου καταλαμβάνει η ανάπτυξη της κεντρικής παχυσαρκίας και ιδιαίτερα έμφαση δίνεται στους υποκείμενους νευροενδοκρινικούς και φλεγμονώδεις παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που θεωρείται ότι τη συνδέουν με τις υπόλοιπες εκδηλώσεις του συνδρόμου. Αν και το μεταβολικό σύνδρομο έχει αναγνωρισθεί ως ξεχωριστή οντότητα ήδη από το πρώτο μισό του περασμένου αιώνα, η αναγκαιότητα διάγνωσής του στην κλινική πράξη με βάση κοινά αποδεκτά κριτήρια έγινε επιτακτική μόλις κατά την τελευταία δεκαετία.

2.4.2 Ορισμοί - Διαγνωστικά κριτήρια

Το 1988 ο Reaven χρησιμοποίησε τον όρο Σύνδρομο X και το περιέγραψε ως: αντίσταση στην ινσουλίνη, υπεργλυκαιμία, υπέρταση, χαμηλή HDL-χοληστερόλη και αυξημένα VLDL-τριγλυκερίδια. Το σύνολο των μεταβολικών διαταραχών περιλαμβάνει την δυσανοχή στη γλυκόζη (Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2-ΣΔ2, Impaired glucose tolerance-IGT, Impaired fasting glucose-IFG), την αντίσταση στην ινσουλίνη, την κεντρική παχυσαρκία, τη δυσλιπιδαιμία και την υπέρταση, οι οποίες διαταραχές αποτελούν τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Όταν ομαδοποιούνται όλες μαζί, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο [83]. Ο Reaven πρότεινε ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ένας βασικός αιτιολογικός παράγοντας, αλλά αυτό παραμένει αβέβαιο. Οι Limieux και συν. επισήμαναν την σημασία της κοιλιακής παχυσαρκίας και τον επονομαζόμενο υπερτριγλυκεριδικό φαινότυπο μέσης ως το κεντρικό

στοιχείο. Πολλοί διαφορετικοί παράγοντες πιθανόν να εμπλέκονται και πολλοί σχετίζονται με αλλαγές στον τρόπο ζωής [84].

Αν και η έννοια του μεταβολικού συνδρόμου ήταν αποδεκτή ήδη από το πρώτο μισό του περασμένου αιώνα, η αναγκαιότητα διάγνωσής του στην κλινική πράξη με βάση κοινά αποδεκτά κριτήρια έγινε επιτακτική μόλις την τελευταία δεκαετία. Το 1998 υπήρξε πρωτοβουλία για να αναπτυχθεί ένας διεθνώς αναγνωρισμένος ορισμός. Έτσι, το συμβούλιο της WHO (World Health Organization-WHO, Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας – Π.Ο.Υ.) πρότεινε συγκεκριμένα κριτήρια που περιλάμβαναν την αντίσταση στην ινσουλίνη ή την δυσανοχή στη γλυκόζη ή τον διαβήτη, μαζί με τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα: αυξημένη αρτηριακή πίεση, υπερτριγλυκεριδαμία ή/και χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης, παχυσαρκία (όπως υπολογίζεται από τον λόγο περιφέρεια μέσης/λεκάνης)-[waist/hip ratio] ή τον δείκτη μάζας σώματος [body-mass-index-BMI] και μικροαλβουμινουρία. Συνεπακόλουθα τα National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) και European Group for the Study of Insulin Resistance διατύπωσαν ορισμούς. Οι ορισμοί αυτοί συμφωνούν στα βασικά στοιχεία –μη ανοχή στη γλυκόζη, παχυσαρκία, υπέρταση και δυσλιπιδαιμία- αλλά διαφέρουν στις λεπτομέρειες και στα κριτήρια (**Πίνακας 7**) [85].

Ο ορισμός του WHO και εκείνος του European Group for the Study of Insulin Resistance συμφωνούν στο ότι και οι δύο περιλαμβάνουν είτε την μη ανοχή στη γλυκόζη ή την αντίσταση στην ινσουλίνη ως βασικό στοιχείο. Εντούτοις, στον ορισμό του National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), αυτό το κριτήριο δεν περιλαμβάνεται ενώ δίνεται έμφαση στον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και απαιτείται η παρουσία οποιωνδήποτε τριών από τα πέντε στοιχεία : κεντρική παχυσαρκία, αυξημένη αρτηριακή πίεση, αυξημένα τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL χοληστερόλη και υπεργλυκαιμία νηστείας [86]. Επιπλέον, τα σημεία των κριτηρίων και ο τρόπος που συνδυάζονται όλα τα στοιχεία για να αποτελέσουν το μεταβολικό σύνδρομο διαφέρουν μεταξύ των ορισμών των WHO και European Group for the Study of Insulin Resistance και του ορισμού NCEP-ATP III .

Οι ορισμοί του μεταβολικού συνδρόμου προτάθηκαν έως σήμερα χαρακτηρίζονται από σημαντικές διαφορές μεταξύ τους, τόσο ποιοτικές, που αφορούν τα κριτήρια καθεαυτά, όσο και ποσοτικές, που αφορούν τις προτεινόμενες ως όρια τιμές. Είναι αυτονόητο ότι, η υιοθέτηση ενός ενιαίου ορισμού έχει ιδιαίτερη σημασία για τη μελέτη της επίπτωσης του συνδρόμου στις διάφορες πληθυσμιακές ομάδες και για την αξιολόγηση των εφαρμοζόμενων θεραπευτικών παρεμβάσεων, ενώ επιπλέον θα αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο και στην έρευνα της παθογένειας του συνδρόμου. Για το σκοπό αυτό η Διεθνής

Ομοσπονδία για το Διαβήτη (International Diabetes Federation, IDF) εξέδωσε το 2005 έναν ενοποιημένο ορισμό, ο οποίος είναι εύκολο να εφαρμοσθεί στην καθημερινή κλινική πράξη, καθώς απαιτεί απλές μετρήσεις (περίμετρο μέσης, αρτηριακή πίεση και επίπεδα τριγλυκεριδίων, HDL χοληστερόλης και γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα). Στο επίκεντρο του ορισμού της IDF τοποθετείται η κεντρική παχυσαρκία, η οποία πλέον θεωρείται απαραίτητη προϋπόθεση για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου (**Πίνακας 8**). Αντίθετα, η τεκμηρίωση αντίστασης της ινσουλίνης, η οποία απαιτεί περισσότερο εξειδικευμένες εξετάσεις, δε συγκαταλέγεται στα απαραίτητα κριτήρια και αντί αυτής αξιολογούνται τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα (ή η ύπαρξη διαγνωσμένου διαβήτη τύπου 2) [87].

Πίνακας 7. Διεθνείς ορισμοί του Μεταβολικού Συνδρόμου

WHO, 1999	European Group for the Study of Insulin Resistance, 1999	ATPIII,2001
ΣΔ2 ή IFG ή IGT ή αντίσταση στην ινσουλίνη +2 ή περισσότερα από τα ακόλουθα.	Αντίσταση στην ινσουλίνη – υπερινσουλιναιμία +2 ή περισσότερα από τα ακόλουθα.	3 ή περισσότερα από :
Παχυσαρκία [BMI > 30kg/m ² ή WHR> 0,9cm (M) ή WHR> 0,85cm (W)]	Κεντρική παχυσαρκία : WHR ≥ 94 cm (M) WHR ≥ 80cm (W)	Κεντρική παχυσαρκία : WHR ≥ 102 cm (M) WHR ≥ 88cm (W)
Δυσλιπιδαιμία: τριγλυκερίδια ≥ 1,7mmol/L ή HDL < 0,9 (M) ή HDL < 1 (W)	Δυσλιπιδαιμία: τριγλυκερίδια ≥ 2 mmol/L ή HDL < 1	τριγλυκερίδια ≥ 1,7mmol/L ή HDL < 1 (M) ή HDL < 1,3 (W)
Υπέρταση: ΑΠ> 140/90 mmHg	Υπέρταση: ΑΠ> 140/90 mmHg ή/και θεραπεία	Υπέρταση: ΑΠ> 135/85 mmHg
Μικρολευκωματινουρία: >20 μg/min	FG ≥ 6,1 mmol/L	FG ≥ 6,1mmol/L
WHR : waist to hip ratio, IFG : impaired fasting glucose, IGT : impaired glucose tolerance, FG : fasting glucose		

Πηγή: Day, C., *Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology.* Diab Vasc Dis Res, 2007. 4(1): p. 32-8.

Μεταβολικό Σύνδρομο – IDF ορισμός

Πίνακας 8. Τα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με τον ορισμό της Διεθνούς Ομοσπονδίας για τον Διαβήτη

– Κεντρική παχυσαρκία* : Ορίζεται με βάση τη μέτρηση της περιμέτρου μέσης σε εκατοστά-ανάλογα με την αναλογία ≥ 94cm για τους άντρες λευκής φυλής ≥ 80cm για τις γυναίκες λευκής φυλής
– Συν δυο από τις ακόλουθες τέσσερις παραμέτρους
A. Αυξημένα επίπεδα TG : ≥ 150mg/dl ή θεραπευτική αγωγή για τη συγκεκριμένη υπερλιπιδαιμία
B. Ελαττωμένα επίπεδα HDL : ≤ 40 mg/dl για τους άνδρες ≤ 50 mg/dl για τις γυναίκες ή θεραπευτική αγωγή για τη συγκεκριμένη υπερλιπιδαιμία
Γ. Αυξημένη Αρτηριακή Πίεση : Συστολική Α.Π. ≥ 130 mmHg ή Διαστολική Α.Π. ≥ 85 mmHg ή θεραπευτική αγωγή διαγνωσμένης υπέρτασης
Δ. Αυξημένη Γλυκόζη Νηστείας : ≥ 100mg/dl στο πλάσμα ή διαγνωσμένος διαβήτης τύπου 2 Εάν είναι ≥ 100mg/dl, συστήνεται OGTT, αλλά δεν είναι απαραίτητο για τον ορισμό της παρουσίας του συνδρόμου

Πηγή: IDF Epidemiology Task Force Consensus Group, 2005

*Εάν ΔΜΣ ≥ 30 kg/m², η κεντρική παχυσαρκία ορίζεται χωρίς την μέτρηση της περιφέρειας μέσης

2.4.3 Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να οριστεί ως ανεπαρκής ανταπόκριση των οργάνων στόχων (ήπαρ, σκελετικά μυικά κύτταρα και λιπώδης ιστός) σε φυσιολογικά επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος. Η παρεμπόδιση της μεταγωγής του σήματος κατά μήκος του φυσιολογικού σηματοδοτικού μονοπατιού της ινσουλίνης φαίνεται πως είναι ο σημαντικότερος μηχανισμός που ευθύνεται για την αντίσταση στην δράση της ορμόνης. Η ινσουλινοαντίσταση οδηγεί σε αντισταθμιστική αύξηση της παραγωγής της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του

παγκρέατος, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερινσουλιναιμίας. Είναι γνωστός ο ρόλος παραγόντων που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, όπως η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και η υπερβολική κατανάλωση τροφής στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Επιπλέον, παράγοντες όπως η γενετική προδιάθεση και η έλλειψη ισορροπίας στη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος ενδέχεται να σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση. Στην παθογένεια της τελευταίας σημαντικό ρόλο κατέχουν τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF-α) [88].

2.4.4. Παθοφυσιολογία της αντίστασης στην ινσουλίνη

2.4.4.1. Ο ρόλος του TNF-α στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη

όπως στην παράγραφο 2.2.4.2

2.4.4.2 Ο ρόλος των ελεύθερων λιπαρών οξέων στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης

Πολλές μελέτες υποδεικνύουν συμμετοχή των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFAs) στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, τόσο στους περιφερικούς ιστούς (λιπώδης ιστός και σκελετικοί μύες), όσο και στο ήπαρ. Η έγχυση λιπιδίων οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της επαγόμενης από την ινσουλίνη πρόσληψης γλυκόζης, ενώ αντίθετα η μείωση των χρόνια αυξημένων επιπέδων FFAs στο πλάσμα έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της ανοχής στη γλυκόζη.

Στα σκελετικά μυικά κύτταρα, η αυξημένη παροχή λιπαρών οξέων επάγει αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω εξασθένησης του σηματοδοτικού της μονοπατιού. Η συσσώρευση λιπαρών οξέων και μεταβολιτών τους στα σκελετικά μυικά κύτταρα επάγει τη φωσφορυλίωση του IRS-1 σε υπολείμματα σερίνης/θρεονίνης και αναστέλλει τη φωσφορυλίωση τυροσίνης του IRS-1 από τον ινσουλινοϋποδοχέα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ελάττωση της ενεργοποίησης της PI3K και περιορισμένη μετατόπιση του GLUT4 στην κυτταρική μεμβράνη, οπότε παραβλάπτεται η ικανότητα πρόσληψης γλυκόζης μετά από διέγερση από την ινσουλίνη (Εικόνα 13). Στα λιποκύτταρα, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα έχουν παρόμοια δράση, ελαττώνοντας την πρόσληψη γλυκόζης. Ακόμη, καταστέλλουν την ανασταλτική δράση της ινσουλίνης στη λιπόλυση, με αποτέλεσμα την περαιτέρω αύξηση της παραγωγής FFAs και τη δημιουργία ενός φαύλου κύκλου που ενισχύει τη δράση τους.

Θεωρείται πως τα ελεύθερα λιπαρά οξέα διαδραματίζουν ρόλο στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και στο ήπαρ, με αδιευκρίνιστο παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Το ήπαρ μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος μέσω της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης, δύο διαδικασιών που συμβάλλουν στην αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Σε υγιή άτομα, αύξηση των επιπέδων FFAs στο πλάσμα διεγείρει τη γλυκονεογένεση, αλλά δεν επηρεάζει τη συνολική ενδογενή παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, καθώς υπάρχει μια αντισταθμιστική ελάττωση της γλυκογονόλυσης (ηπατική αυτορρύθμιση). Αντίθετα, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 η αύξηση των επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα διεγείρει τόσο τη γλυκονεογένεση, όσο και τη γλυκογονόλυση, με αποτέλεσμα αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Επομένως, υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων FFAs, όπως παρατηρούνται στην παχυσαρκία, είναι πιθανό να διεγείρουν την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης και να επάγουν αντίσταση στην ινσουλίνη [89],[90].

2.4.4.3 Κεντρική παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη

Η παχυσαρκία και ιδιαίτερα η κεντρική (ή κοιλιακή) παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον, η παχυσαρκία συνδέεται στενά με την αντίσταση στην ινσουλίνη και πολλές κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει το σημαντικό ρόλο της συσσώρευσης σπλαχνικού λιπώδους ιστού στη ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου. Οι μηχανισμοί με τους οποίους ο λιπώδης ιστός συμβάλλει στην ανάπτυξη σχετιζόμενης με την παχυσαρκία ινσουλινοαντίστασης καθίστανται ολοένα και περισσότερο κατανοητοί. Σύμφωνα με όσα προαναφέρθηκαν, στην περίπτωση της παχυσαρκίας η απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων από τα λιποκύτταρα είναι αυξημένη, επομένως και ικανή να επάγει ινσουλινοαντίσταση. Ακόμη, η μη ισορροπημένη παραγωγή λιποκινών, ως συνέπεια της δυσλειτουργίας των λιποκυττάρων, φαίνεται πως είναι βασική αιτία της ινσουλινοαντίστασης.

Πράγματι, στην παχυσαρκία, παρατηρείται αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών από τα λιποκύτταρα, όπως ο TNF- α , η IL-6 και η λεπτίνη, ενώ η παραγωγή της αντιφλεγμονώδους λιποκίνης η αδιπονεκτίνη είναι ελαττωμένη. Η διαταραχή της ισορροπίας παραγωγής φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών λιποκινών από τα λιποκύτταρα δεν ευθύνεται μόνο για τη φλεγμονώδη κατάσταση που σχετίζεται με την παχυσαρκία, αλλά επιπλέον ελαττώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη πολλών οργάνων στόχων, παρεμποδίζοντας την ενδοκυττάρια μεταγωγή του σήματος της ινσουλίνης [91].

2.4.4.4 Αδιπονεκτίνη και σχετιζόμενη με την παχυσαρκία αντίσταση στην ινσουλίνη

Η αδιπονεκτίνη είναι πρωτεΐνη που παράγεται από τα λιποκύτταρα, γνωστή για τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της. Οι φυσιολογικά υψηλές συγκεντρώσεις της λιποκίνης στο πλάσμα ελαττώνονται σημαντικά στη σπλαχνική παχυσαρκία, χωρίς να έχει αποσαφηνιστεί ο ακριβής μηχανισμός.

Οι μεταβολικές δράσεις της αδιπονεκτίνης είναι πολύ σημαντικές. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης πλάσματος, ενώ έχει αποδειχθεί πως τα υψηλά επίπεδα της λιποκίνης προστατεύουν από την ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2. Επιπλέον, τα ελαττωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης συσχετίζονται ανεξάρτητα με το μεταβολικό σύνδρομο. Έχουν περιγραφεί πολλοί μηχανισμοί εκδήλωσης των μεταβολικών δράσεων της αδιπονεκτίνης. Στο ήπαρ η αδιπονεκτίνη βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ελαττώνοντας την είσοδο των ελεύθερων λιπαρών οξέων, αυξάνοντας την οξείδωση των λιπαρών οξέων και ελαττώνοντας την ηπατική απόδοση γλυκόζης και τη σύνθεση VLDL (Very Low Density Lipoprotein). Στα μυϊκά κύτταρα, η αδιπονεκτίνη διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης και την οξείδωση των λιπαρών οξέων. Οι δράσεις αυτές πραγματοποιούνται μέσω αυξημένης φωσφορυλίωσης του ινσουλινουποδοχέα και άλλων μορίων του σηματοδοτικού μονοπατιού της ινσουλίνης, με επακόλουθη ενεργοποίηση της AMPK (5'-AMP-activated protein kinase) [92],[93].

2.4.4.5 Άλλες λιποκίνες και σχετιζόμενη με την παχυσαρκία αντίσταση στην ινσουλίνη

Ο ρόλος και άλλων λιποκινών στην ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης που σχετίζεται με την παχυσαρκία αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας.

Η ρεζιστίνη είναι λιποκίνη που ελαττώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε ποντίκια. Στον άνθρωπο, η ρεζιστίνη παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα και εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις διεργασίες που πιθανόν σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση. Ο ρόλος της λιποκίνης στην επαγόμενη από την παχυσαρκία ινσουλινοαντίσταση παραμένει αδιευκρίνιστος, λόγω των αντιφατικών αποτελεσμάτων των μέχρι σήμερα ερευνών.

Η βισφατίνη εκφράζεται στο λιπώδη ιστό και τα επίπεδά της στο πλάσμα συσχετίζονται με την παχυσαρκία. Στα ποντίκια έχει βρεθεί πως ελαττώνει τα επίπεδα γλυκόζης αίματος. Ακόμη, *in vitro* δρα ως ανάλογο της ινσουλίνης,

ενεργοποιώντας άμεσα το σηματοδοτικό μονοπάτι της ορμόνης. Παρόλα αυτά, στον άνθρωπο δεν έχει αποδειχθεί ακόμη συσχέτιση μεταξύ επιπέδων βισφατίνη πλάσματος και παραμέτρων ινσουλινοευαισθησίας.

Retinol-binding protein-4 (RBP-4) εκκρίνεται από το ήπαρ και από τα λιποκύτταρα και έχει σημαντική επίδραση στην ινσουλινοευαισθησία και στην ομοιόσταση της γλυκόζης. Τα επίπεδά της είναι αυξημένα σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης τόσο σε ανθρώπους, όσο και σε ποντίκια. Στα τελευταία η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση RBP-4 επάγει ινσουλινοαντίσταση, ενώ η χορήγηση PPAR-γ αγωνιστή – που βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία – σε ποντίκια με ινσουλινοαντίσταση ελαττώνει τα επίπεδα της πρωτεΐνης. Επομένως, η αύξηση των επιπέδων της RBP-4 μπορεί να έχει αιτιολογικό ρόλο στην ινσουλινοαντίσταση. Στον άνθρωπο, τα επίπεδα ορού της RBP-4 συσχετίζονται με το μέγεθος της ινσουλινοαντίστασης και τη βαρύτητα των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου. Η βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας με την άσκηση συνδέεται με ελάττωση των επιπέδων ορού της RBP-4 [94],[95],[96].

2.4.5. Μεταβολικές συνέπειες της αντίστασης στην ινσουλίνη

2.4.5.1. Υπεργλυκαιμία

Σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη, η πρόσληψη γλυκόζης από τα λιποκύτταρα και τα σκελετικά μυικά κύτταρα ελαττώνεται, ενώ η ηπατική παραγωγή γλυκόζης αυξάνεται. Τα παραπάνω οδηγούν σε αυξημένη έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, με σκοπό τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος στα φυσιολογικά. Όταν ο αντισταθμιστικός μηχανισμός αποτυγχάνει, το αποτέλεσμα είναι η υπεργλυκαιμία [97].

2.4.5.2 Αρτηριακή υπέρταση

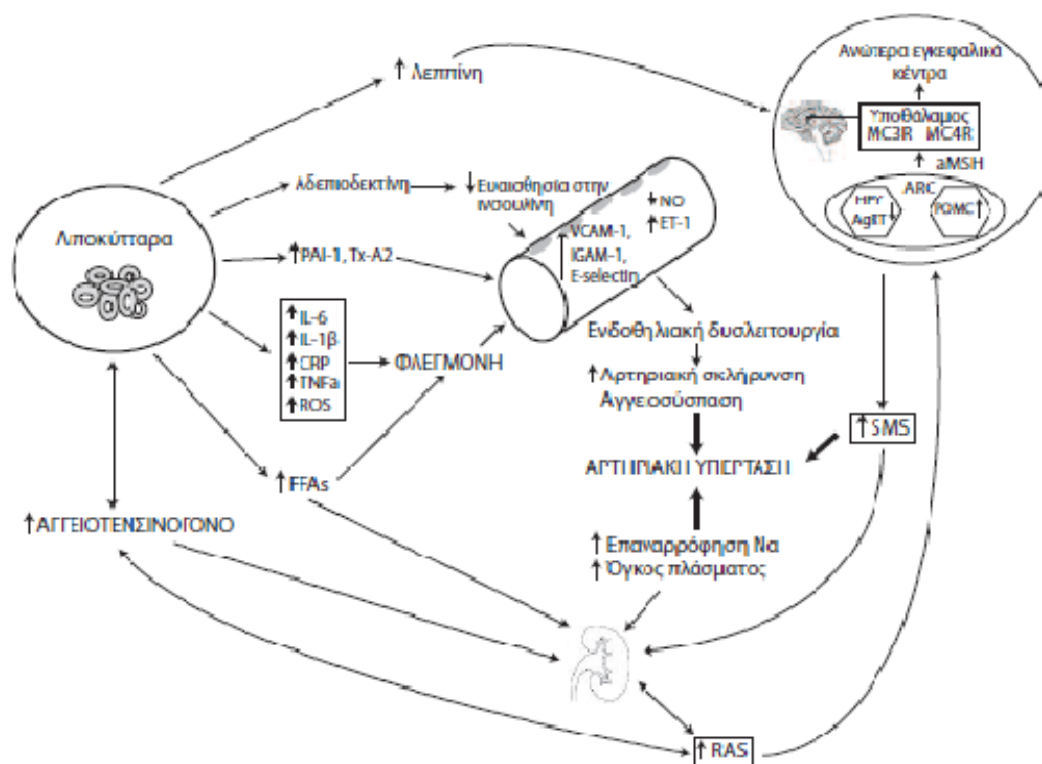
Η σχέση μεταξύ ινσουλινοαντίστασης και αρτηριακής υπέρτασης είναι πλέον γνωστή, παρόλο που ο αιτιολογικός ρόλος της ινσουλινοαντίστασης στην ανάπτυξη υπέρτασης αποτελεί σημείο διαφωνίας. Πολλές μελέτες υποδεικνύουν την παχυσαρκία ως σύνδεσμο μεταξύ ινσουλινοαντίστασης και υπέρτασης. Πράγματι η συσχέτιση ινσουλινοαντίστασης και υπέρτασης είναι πιο έκδηλη σε ασθενείς με παχυσαρκία, υποδεικνύοντας τον επιπρόσθετο ρόλο παραγόντων που σχετίζονται με το λιπώδη ιστό. Τα λιποκύτταρα παράγουν πληθώρα αγγειοδραστικών πεπτιδίων, όπως ο TNF-α και το αγγειοτενσινογόνο, που μπορεί

να παραβλάπτουν την αγγειοδιασταλτική δράση της ινσουλίνης. Πάντως ο μηχανισμός αυτός φαίνεται πως ενοχοποιείται και σε μη παχύσαρκα υπερτασικά άτομα. Το τελευταίο υποδηλώνει ότι όχι μόνο η περίσσεια του λιπώδους ιστού, αλλά και μία επηρεασμένη μεταβολική κατάσταση αυτού (δυσλειτουργία των λιποκυττάρων) ευθύνεται για το υπερτασικό αποτέλεσμα.

Πολλοί πιθανοί μηχανισμοί έχουν προταθεί ως συμμετέχοντες στην ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης που σχετίζεται με ινσουλινοαντίσταση. Πρώτον, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η επακόλουθη υπερινσουλιναίμια είναι δυνατό να αυξήσουν την ινσουλινοεξαρτώμενη νεφρική επαναρρόφηση νατρίου. Από την άλλη πλευρά, η αυξημένη πρόσληψη νατρίου μπορεί να οδηγήσει σε αντίσταση στην ινσουλίνη. Μια άλλη πιθανότητα είναι ότι η ινσουλινοαντίσταση και η αντισταθμιστική υπερινσουλιναίμια διεγείρουν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα με σκοπό την αύξηση της θερμογένεσης, την αποκατάσταση του ενεργειακού ισοζυγίου και τη σταθεροποίηση του σωματικού βάρους. Όμως, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος επάγει αγγειοσύσπαση, αύξηση της καρδιακής παροχής και της νεφρικής επαναρρόφησης νατρίου, δράσεις που ευνοούν την ανάπτυξη υπέρτασης.

Η ινσουλίνη έχει σημαντικές αιμοδυναμικές δράσεις και υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι ισχυρά αγγειοδιασταλτική ουσία (Εικόνα 11). Επηρεάζει άμεσα τη λειτουργία του ενδοθηλίου, τον τόνο των αγγείων και την ιστική αιματική ροή, με την απελευθέρωση τοπικών αγγειοδραστικών ουσιών, μεταξύ των οποίων και το μονοξείδιο του αζώτου (NO). Ακόμη, η ινσουλίνη ενεργοποιεί τον αυξητικό παράγοντα VEGF. Στην ινσουλινοαντίσταση λοιπόν παρατηρείται απώλεια της αγγειοδιασταλτικής δράσης της ινσουλίνης. Επίσης, η παραγωγή VEGF ελαττώνεται ως αποτέλεσμα της ελαττωμένης βιοδιαθεσιμότητας του NO, που οδηγεί σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και αρτηριακή υπέρταση. Επιπλέον, σε κατάσταση αντίστασης στην ινσουλίνη, η παραγωγή ενδοθηλίνης-1 (ET-1), που είναι ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία, μπορεί να αυξηθεί σημαντικά, προκαλώντας επίσης υπέρταση.

Τέλος, είναι γνωστό ότι ο λιπώδης ιστός συμβάλλει στην τοπική ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAS). Διάφορα συστατικά του RAS έχουν συσχετιστεί θετικά με την παχυσαρκία. Το αγγειοτενσινογόνο, πρόδρομη ουσία της ισχυρά αγγειοσυσπαστικής αγγειοτενσίνης II, εκφράζεται και εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα. Αυξημένη παραγωγή αγγειοτενσινογόνου στην παχυσαρκία συσχετίζεται με υπέρταση. Επίσης, η αγγειοτενσίνη II διεγείρει την έκφραση μορίων προσκόλλησης σε αγγειακά κύτταρα, διεγείρει την αγγειογένεση και ελαττώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του NO, δράσεις που σχετίζονται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου [98],[99],[100].



Εικόνα 11. Dimopoulos H et al, Mechanisms of hypertension development in the metabolic syndrome. Arterial Hypertension 2012; 21: 29-36.

2.4.5.3 Δυσλιπιδαιμία

Οι κύριες λιποπρωτεϊνικές διαταραχές του μεταβολικού συνδρόμου είναι η υπερτριγλυκεριδαιμία, τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης και τα αυξημένα επίπεδα μικρών πυκνών σωματιδίων LDL (sdLDL). Στην υπερινσουλιναίμία, η αυξημένη ροή ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ αυξάνει την ηπατική παραγωγή πλούσιων σε τριγλυκερίδια σωματιδίων VLDL. Επιπλέον, η δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, ενός ενζύμου που εμπλέκεται στη λιπόλυση των VLDL σωματιδίων, είναι ελαττωμένη σε κατάσταση υπερινσουλιναίμιας. Επακόλουθο της ελάττωσης είναι η καθυστερημένη αποδόμηση των VLDL σωματιδίων, που με

αυτό τον τρόπο συνεισφέρουν στις αυξημένες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων πλάσματος.

Ακόμη, η ελαττωμένη αποδόμηση των VLDL σωματιδίων μειώνει τη διαθεσιμότητα πρωτεϊνών επιφανείας και φωσφολιπιδίων που είναι απαραίτητα για το σχηματισμό HDL σωματιδίων. Επιπρόσθετα, τα υψηλά επίπεδα των VLDL σωματιδίων επιδρούν στη σύνθεση των HDL σωματιδίων, ώστε να περιλαμβάνει λιγότερη χοληστερόλη και περισσότερα τριγλυκερίδια. Ως συνέπεια, τα μικρά και πυκνά, πλούσια σε τριγλυκερίδια HDL σωματίδια μεταβολίζονται ταχύτερα από το ήπαρ και έτσι ελαττώνονται τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Για τον ίδιο λόγο μεταβάλλεται και η σύνθεση των LDL, με αποτέλεσμα το σχηματισμό μικρών πυκνών LDL σωματιδίων [89],[101].

Κεφάλαιο 3: Διατροφή και χρόνια φλεγμονή

3.1 Διατροφή και φλεγμονή

Η επιβίωση ενός οργανισμού επιτυγχάνεται με τη συνεργασία δύο συνιστωσών, του μεταβολισμού και του ανοσοποιητικού του συστήματος. Οι συνιστώσες αυτές είναι ισχυρά συνδεδεμένες μεταξύ τους, καθώς διαθέτουν κοινούς κυτταρικούς μηχανισμούς (συμμετοχή κοινών μεταγραφικών παραγόντων, ορμονών, κυτοκινών, λιπιδίων και πρωτεϊνών) και η μία ρυθμίζει τη λειτουργία της άλλης. Για παράδειγμα, η φλεγμονώδης απόκριση του οργανισμού απαιτεί ενέργεια, και συγκεκριμένα έχει βρεθεί ότι σημαντικό ρόλο στην απόκριση οξείας φάσης διαδραματίζει η κινητοποίηση των αποθηκευμένων λιπιδίων. Με αυτόν τον τρόπο, ευνοούνται οι καταβολικές διαδικασίες του μεταβολισμού και καταστέλλονται αναβολικά μονοπάτια, όπως αυτό της έκκρισης ινσουλίνης.

Απόρροια των ανωτέρω αποτελεί το γεγονός ότι το ενεργειακό ισοζύγιο επηρεάζει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Για αρκετό καιρό, το ενδιαφέρον των επιστημόνων ήταν στραμμένο στη σχέση μεταξύ ενός αρνητικού ισοζυγίου και μιας φτωχής διατροφής με την εμφάνιση ασθενειών. Τα τελευταία χρόνια όμως, που το ποσοστό των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων έχει αυξηθεί και μαζί με αυτό έχουν αυξηθεί και τα ποσοστά ασθενειών όπως ο διαβήτης, η νόσος του λιπώδους ήπατος, και η αθηροσκλήρωση, εξίσου μείζονος σημασίας για τη διατήρηση της καλής υγείας, φαίνεται πως είναι η αποφυγή χρονίως ενός θετικού ισοζυγίου ενέργειας. Ωστόσο, δεδομένου ότι η χρόνια υποκλινική φλεγμονή δεν απαιτεί τη σύγχρονη παρουσία υπερβάλλοντος βάρους και πως οι νεώτερες μελέτες αποδεικνύουν ότι τα επιμέρους διαιτητικά συστατικά, συμπεριλαμβανομένων των ω-3 λιπαρών οξέων και των αντιοξειδωτικών βιταμινών, επηρεάζουν τη διαδικασία της φλεγμονώδους απόκρισης, κρίνεται επιτακτική η ανάγκη της εξέτασης της επίδρασης των επιμέρους διατροφικών παραγόντων στην ανάπτυξη, τη διατήρηση και την αναχαίτιση της χρόνιας υποκλινικής φλεγμονής [102],[103].

3.2 Υδατάνθρακες και φλεγμονή

Σύμφωνα με ένα μεγάλο εύρος ερευνών, οι υδατάνθρακες επηρεάζουν την διαδικασία της φλεγμονώδους απόκρισης σε συνάρτηση με το γλυκαιμικό τους

φορτίο. Τα τρόφιμα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη, καθώς και τα γεύματα με υψηλό γλυκαιμικό φορτίο, προκαλούν οξεία αύξηση των δεικτών φλεγμονής μεταγευματικά, σε αντίθεση με λιγότερο επεξεργασμένα τρόφιμα χαμηλότερου γλυκαιμικού δείκτη, που διαφοροποιούν την επίδραση αυτή. Αξίζει, ωστόσο, να αναφερθεί ότι η υψηλή πρόσληψη τροφίμων χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη παρουσιάζει παρόμοια επίδραση στη φλεγμονώδη απόκριση με τη χαμηλή πρόσληψη υψηλότερου γλυκαιμικού φορτίου τροφίμων [104].

Μεταξύ των υδατανθράκων, η φρουκτόζη στη συμπυκνωμένη της μορφή έχει ενοχοποιηθεί για την ισχυρή φλεγμονώδη δράση σε ποντίκια, και παρόλο που δεν υπάρχουν δεδομένα αντίστοιχης επίδρασης σε ανθρώπους, είναι γνωστή η θετική της συσχέτιση με το μεταβολικό σύνδρομο, καθώς και με άλλους δείκτες φλεγμονής, όπως είναι τα τριγλυκερίδια και οι απολιποπρωτεΐνες [105]. Σε αντίθεση με την συμπυκνωμένη αυτή μορφή, η φρουκτόζη που περιέχεται σε ολόκληρα φρούτα και λαχανικά έχει βρεθεί ότι φέρει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, αν και η επίδραση αυτή μάλλον οφείλεται σε δεδομένες βιταμίνες και φλαβονοειδή που δρουν ως αντιοξειδωτικά [106].

Το ενδιαφέρον ως προς το ρόλο μιας πλούσιας σε υδατάνθρακες διατροφής στη διαδικασία της φλεγμονής, εγείρεται από την παρατήρηση ότι λήψη ακόμα και μιας μεμονωμένης δόσης 75g γλυκόζης από υγιείς ανθρώπους οδηγεί σε εμφάνιση δραστικών μορφών οξυγόνου και ριζών υπεροξειδίου [107]. Παρόλο που η αύξηση των δεικτών φλεγμονής στο πλάσμα, όπως και το οξειδωτικό στρες έχουν μικρή διάρκεια σε άτομα που εμφανίζουν ανοχή στη γλυκόζη, σε παχύσαρκα άτομα, σε άτομα με δυσανοχή στη γλυκόζη ή σε άτομα με διαβήτη τύπου II τα συμπτώματα είναι εντονότερα και μεγαλύτερης διάρκειας, υπερβαίνοντας τις 2-3 ώρες. Ειδικότερα, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II οι διακυμάνσεις των επιπέδων της γλυκόζης σε μεταγευματικό επίπεδο συνεπάγονται μια εντονότερα θετική συσχέτιση με τη διαδικασία οξειδωτικού στρες συγκριτικά με την χρόνια υποδόσκουσα υπεργλυκαιμία [108].

Δυστυχώς, τα ερευνητικά δεδομένα που αφορούν στη συσχέτιση του γλυκαιμικού δείκτη με τη διαδικασία της φλεγμονής είναι αντικρουόμενα. Έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες με υπερβάλλον βάρος, έδειξε σημαντική αύξηση στα μονοκύτταρα που εκφράζουν τον δείκτη TNF-α για τουλάχιστον οκτώ ώρες μετά από κατανάλωση τόσο χαμηλού όσο και υψηλού γλυκαιμικού φορτίου γεύματος.

Εκτός, όμως, από το γλυκαιμικό φορτίο των υδατανθρακικών γευμάτων, έχει διερευνηθεί και η συσχέτιση της περιεκτικότητας των τροφίμων σε διαιτητικές ίνες με τη διαδικασία της φλεγμονής. Οι διαιτητικές ίνες φαίνεται να επιδρούν αρνητικά στη διαδικασία της φλεγμονώδους απόκρισης και στο

οξειδωτικό στρες, μιας και πιθανότατα ενισχύουν την αντιοξειδωτική δράση της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας σε μοριακό επίπεδο [109].

Μελέτες παρατήρησης σε ενήλικα άτομα στην Αμερική και την Ευρώπη καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η υψηλότερη πρόσληψη διαιτητικών ινών σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα δεικτών φλεγμονής ή μειωμένο κίνδυνο αυξημένης CRP. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζονται από συγχρονικές μελέτες, που σχετίζουν την αυξημένη πρόσληψη διαιτητικών ινών σε διάρκεια ενός έτους με μείωση των επιπέδων CRP και IL-6, ανεξάρτητα από τις σύγχρονες μεταβολές του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), με τις μέχρι και σήμερα μελέτες παρέμβασης, εντούτοις, να μην καταλήγουν σε βέβαια συμπεράσματα [106].

3.3 Πρωτεΐνες και φλεγμονή

Οι απαιτήσεις σε πρωτεΐνες υγιών ατόμων διαφοροποιούνται αισθητά σε καταστάσεις αδράνειας ή παρουσία ασθενειών που σχετίζονται με φλεγμονή, όπου ο αυξημένος καταβολισμός τους είναι αναπόφευκτος. Συνεπώς, η σπουδαιότητά τους στην οξεία φλεγμονώδη απάντηση είναι αδιαμφισβήτητη. Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα που υπάρχουν, η πρόσληψη πρωτεϊνών μέσω της τροφής δεν οδηγεί στον αναβολισμό τους, όταν ο οργανισμός βρίσκεται σε κατάσταση φλεγμονής, καθώς η αναβολική οδός αναστέλλεται από την ύπαρξη φλεγμονωδών μεσολαβητών. Επιπλέον, σε καταστάσεις φλεγμονώδους απάντησης απαιτείται υψηλή πρωτεϊνική πρόσληψη, ώστε να προαχθεί η σύνθεση διάφορων πρωτεϊνών, να αποφευχθεί η εξάντληση των αποθεμάτων γλουταμίνης και αργινίνης και να ρυθμιστούν οι λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος. Έτσι, συνάγεται το συμπέρασμα της αύξησης της προσλαμβανόμενης πρωτεΐνης με ιδιαίτερη προσοχή στην πρόσληψη των «κατά συνθήκη» απαραίτητων αμινοξέων γλουταμίνη και αργινίνη, όταν ο οργανισμός βρίσκεται σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από φλεγμονή [110].

3.4 Λιπαρά οξέα

Διάκριση

Τα λιπαρά οξέα είναι τα κύρια συστατικά του διαιτητικού λίπους και ο κύριος ρόλος τους έγκειται στην χρησιμοποίησή τους από τον οργανισμό, τόσο

στην παραγωγή και αποθήκευση ενέργειας, όσο και ως συστατικά των βιολογικών μεμβρανών [111].

Διακρίνονται σε ακόρεστα και κορεσμένα ανάλογα με την ύπαρξη ή μη διπλών ή τριπλών δεσμών στο μόριό τους. Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα με τη σειρά τους χαρακτηρίζονται ως μονοακόρεστα (MUFAs) όταν διαθέτουν έναν διπλό ή τριπλό δεσμό και πολυακόρεστα (PUFAs) όταν διαθέτουν περισσότερους. Τα λιπαρά οξέα με διπλό δεσμό απαντώνται στη φύση σχεδόν πάντα σαν *cis*-ισομερή. Αυτό σημαίνει πως τα άτομα υδρογόνου των ατόμων άνθρακα που συνδέονται με διπλό δεσμό βρίσκονται στην ίδια πλευρά. Στην περίπτωση που η διάταξη είναι αντίθετη, πρόκειται για τα *trans* ισομερή, τα οποία χρησιμοποιούνται από τον οργανισμό για την παραγωγή ενέργειας αλλά δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν όπως τα απαραίτητα λιπαρά οξέα (λιπαρά οξέα που δε μπορούν να συντεθούν από τον οργανισμό και είναι απαραίτητη η πρόσληψή τους μέσω της τροφής).

3.4.1 Κορεσμένα λιπαρά οξέα

Τα λιπαρά οξέα που περιέχουν απλούς δεσμούς μεταξύ των ατόμων άνθρακα ονομάζονται κορεσμένα λιπαρά οξέα. Τα λιπαρά αυτά οξέα δεν είναι πολύ δραστικά μόρια, και για το λόγο αυτό είναι πιο σταθερά και με μεγαλύτερη διάρκεια ζωής σε σχέση με τα πολυακόρεστα. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι το κορεσμένο λίπος μπορεί να αυξήσει την παραγωγή φλεγμονωδών δεικτών. Ειδικότερα, από τα δεδομένα της Nurses Health Study αναφέρεται ότι οι δυτικότροπες διατροφικές συνήθειες, που χαρακτηρίζονται από υψηλότερη πρόσληψη κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, γλυκά, επιδόρπια, τηγανιτές πατάτες και εξευγενισμένα δημητριακά, συνδέεται θετικά με τα κυκλοφορούντα επίπεδα της CRP, της φλεγμονώδους κυτοκίνης IL-6, και του αγγειακού μορίου προσκόλλησης E-σελεκτίνη. Μια ακόμη πιο ισχυρή θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της κατανάλωσης κορεσμένων λιπών και αυξημένων επιπέδων CRP στο National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999–2000). Τέλος, η κατανάλωση μιας δίαιτας πλούσιας σε λάδι σόγιας (που είναι πλούσια σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα) για 32 ημέρες οδήγησε στη μείωση των επιπέδων της IL-6 και TNF-α σε σύγκριση με μια δίαιτα εμπλουτισμένη σε βούτυρο ή μαργαρίνη σκληρά, η οποία περιείχε *trans* λιπαρά οξέα [112].

3.4.2 Ακόρεστα λιπαρά οξέα

3.4.2.1 ω -3 λιπαρά οξέα

Τα ω -3 εκπροσωπούνται κυρίως από το α -λινολενικό οξύ (ALA, 18:3 ω -3), το οποίο ανήκει στην κατηγορία των απαραίτητων λιπαρών οξέων και απαντάται στο λιναρόσπορο, στο λινέλαιο και άλλα σπορέλαια, σε λάδι ελαιοκράμβης (κάνολα) καθώς και στους ξηρούς καρπούς. Εξίσου σημαντικά λιπαρά οξέα αυτής της κατηγορίας είναι το εικοσιπενταενοϊκό (EPA, 20:5 ω -3), το εικοσιδυπενταενοϊκό (DPA, 22:5 ω -3) και το εικοσιδυεξαενοϊκό (DHA, 22:6 ω -3), πλούσιες πηγές των οποίων αποτελούν τα ψάρια, τα ιχθυέλαια και τα θαλασσινά, ενώ ταυτόχρονα αποτελούν παράγωγα των απαραίτητων λιπαρών οξέων. Τα προσλαμβανόμενα EPA και DHA από την κατανάλωση των ανωτέρω τροφών αντικαθιστούν εν μέρει τα ω -6 λιπαρά οξέα (κυρίως το αραχιδονικό) των κυτταρικών μεμβρανών των αιμοπεταλίων, των ερυθρών και άλλων κυττάρων του οργανισμού [113].

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα EPA και DHA ενσωματώνονται άμεσα στα λιπίδια του πλάσματος και των μεμβρανών και δρουν πιο γρήγορα σε σχέση με το ALA. Επιπλέον, τα σχετικά υψηλά αποθέματα LA στο σωματικό λίπος (συνήθως των φυτοφάγων οργανισμών) πιθανολογείται πως μειώνουν το σχηματισμό των ω -3 από το ALA. Ακόμη, το EPA φαίνεται πως λειτουργεί ως ανταγωνιστής αναστολέας του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος, ενώ ανταγωνιστική είναι και η δράση των εικοσανοειδών που προέρχονται από το EPA σε σχέση με αυτά που προέρχονται από το αραχιδονικό. Τέλος, από το ALA με ορισμένες διαδικασίες επιμήκυνσης και αποκορεσμού προκύπτουν μακρύτερης αλύσου πολυακόρεστα λιπαρά οξέα [113].

Τα ω -3 λιπαρά οξέα θεωρείται πως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην υγεία των ανθρώπων. Η σπουδαιότητά τους βασίστηκε, αρχικά, στην επιδημιολογική συσχέτισή τους με την προστασία έναντι της καρδιαγγειακής νόσου. Η θετική αυτή επίδρασή τους παρατηρήθηκε αρχικά από τους Bang και Dyerberg, οι οποίοι διαπίστωσαν πως η υψηλή κατανάλωση ψαριών, συνεπώς και ω -3 λιπαρών οξέων, σχετίζεται με το χαμηλό ποσοστό εμφάνισης στεφανιαίας νόσου στον πληθυσμό των Ινουϊτών. Σήμερα, έχει αποδειχθεί πως τα λιπαρά οξέα που προέρχονται από τα ψάρια και τα έλαιά τους (EPA, DHA) επιδρούν ανασταλτικά σε σχέση με τη φλεγμονή, μειώνοντας την παραγωγή των εικοσανοειδών που προέρχονται από το αραχιδονικό οξύ (AA) (πολλά από τα οποία είναι προ-φλεγμονώδεις παράγοντες), αυξάνοντας την παραγωγή εικοσανοειδών που προέρχονται από το EPA (τα οποία θεωρούνται ασθενείς φλεγμονώδεις ή αντι-φλεγμονώδεις παράγοντες), αυξάνοντας την παραγωγή

αντι- φλεγμονωδών και φλεγμονωδών ρεσολβινών (αντιφλεγμονώδεις μεσολαβητές) από το EPA και το DHA και μειώνοντας την παραγωγή των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και πρωτεϊνών [103].

Οι Itoh et al. (2007), χορηγώντας 1,8g EPA σε παχύσαρκα αλλά υγιή άτομα για 3 μήνες (κατάφεραν να δείξουν αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης στο πλάσμα των συμμετεχόντων, με ταυτόχρονη μείωση των τριγλυκεριδίων. Συσχέτιση των πολυακόρεστων ω-3 λιπαρών οξέων με τους δείκτες φλεγμονής παρουσίασαν και οι Zhao et al. (2004), οι οποίοι χορήγησαν τρεις διαφορετικές δίαιτες (μια πλούσια σε ALA, μια πλούσια σε LA και μία μέση αμερικανική διατροφή) σε υπερχοληστερολαιμικά άτομα για 6 εβδομάδες (διάρκεια παρέμβασης για κάθε διαφορετική διαίτα) και έδειξαν αρνητική συσχέτιση της CRP με το EPA [114].

Επίσης, μια πληθώρα ερευνητικών εργασιών αναφέρει την επίδραση της χορήγησης ω-3 (πολυακόρεστων) λιπαρών οξέων στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων καθώς και στη φλεγμονή, με τα αποτελέσματά τους να μαρτυρούν τις θετικές επιπτώσεις αυτών των λιπαρών οξέων στη τριγλυκεριδαίμια, τη πίεση του αίματος, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και τους δείκτες φλεγμονής [115]. Επιπλέον, πολλές μελέτες σε υγιείς εθελοντές, έδειξαν πως η συμπληρωματική χορήγηση ιχθυελαίου σε μεγάλες δόσεις (>2γρ. ημερησίως) σχετίζεται με μειωμένη παραγωγή TNF-α, IL-1 και IL-6 [103].

Επιπρόσθετα, ο ρόλος των EPA και DHA στη ρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης οδήγησε σε μια σειρά μελετών με στόχο την ενδεχόμενη θετική επίδρασή τους σε ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (π.χ νόσος του Crohn). Σύμφωνα με τις μελέτες αυτές, οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα εμφάνισαν τα πιο επιτυχή αποτελέσματα με μεγάλη βελτίωση της κλινικής τους εικόνας, ενώ οι ασθενείς που έπασχαν από τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου παρουσίασαν διφορούμενα αποτελέσματα, με ορισμένους να έχουν επηρεαστεί θετικά και άλλους όχι [103],[116].

Μελέτες έχουν δείξει ότι η επαρκής κατανάλωση ιχθυελαίου μέσω της διατροφής οδηγεί σε μείωση της χημειοταξίας των λευκοκυττάρων, μείωση της παραγωγής ROS και προφλεγμονωδών κυτταροκινών, καθώς και μείωση της έκφρασης μορίων προσκόλλησης (Πίνακας 9). Τα EPA και DHA μπορούν να αναστείλουν την επαγόμενη από κυτταροκίνες LPS έκφραση μορίων προσκόλλησης (E-σελεκτίνη, ICAM-1, VCAM-1) στα ενδοθηλιακά κύτταρα και την ακόλουθη των μονοκυττάρων σ αυτά. Επίσης, τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορούν να αναστείλουν την παραγωγή κυτταροκινών (IL-1 TNF-α IL-6) από λευκοκύτταρα καθώς και τη δραστικότητα των NK κυττάρων [117], [118].

Μελέτες σε υγιείς εθελοντές δηλώνουν πως τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μπορούν να μειώσουν την παραγωγή των TNF-α, IL-1 και IL-6. Αυτό επιτυγχάνεται είτε με την άμεση αντικατάσταση του AA ως πρόδρομου μορίου βιοσύνθεσης των εικοσανοειδών και της αναστολής του μεταβολισμού του, είτε έμμεσα με αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή μέσω της επίδρασής τους στην ενεργοποίηση του παράγοντα μεταγραφής των γονιδίων αυτών [116].

Τέλος, πολλές από τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων οφείλονται και στην ικανότητα τους να καταστέλλουν την έκφραση φλεγμονωδών γονιδίων όπως αυτών που εκφράζουν το TNF-α IL-1α VCAM-1 iNOS και μεταλλοπρωτεΐνες. Η αναστολή της έκφρασης των γονιδίων αυτών φαίνεται ότι γίνεται και μέσω άμεσης επίδρασης των ω-3 λιπαρών οξέων στους μηχανισμούς μεταγωγής σήματος που οδηγούν στην ενεργοποίηση του NF-κΒ. Βέβαια, τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από *in vitro* πειράματα και μένει να διευκρινιστεί η σημασία τους σε μελέτες σε ανθρώπους. Διατροφικές παρεμβάσεις με ιχθυέλαια σε ποντίκια έχουν δείξει ότι η αυξημένη πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων μπορεί να οδηγήσει και σε ενεργοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων PPAR-α και PPAR-γ στο ήπαρ και λιπώδη ιστό. Η ενεργοποίηση αυτών των μεταγραφικών παραγόντων αναστέλλει την ενεργοποίηση γονιδίων της φλεγμονής. Αυτή η δράση των PPARs οφείλεται είτε σε ενεργοποίηση της αποικοδόμησης των φλεγμονωδών εικοσανοειδών μέσω ενεργοποίησης της πορείας της β-οξειδωσης στα υπεροξυσωμάτια, είτε στην αναστολή της ενεργοποίησης του NF-κΒ [118].

Πίνακας 9. Συνοπτική παρουσίαση των αντιφλεγμονωδών δράσεων των ω -3 λιπαρών οξέων με μακριά ανθρακική αλυσίδα.

Αντιφλεγμονώδης δράση	Πιθανός μηχανισμός
- μειωμένη παραγωγή εικοσανοειδών που προέρχονται από το AA	- μειωμένη παρουσία του AA στα μεμβρανικά φωσφολιποειδή, αναστολή του μεταβολισμού του AA, μειωμένη επαγωγή των ενζύμων COX-2 και 5-LOX
- αυξημένη παραγωγή εικοσανοειδών που προέρχονται από EPA	- αυξημένη παρουσία του EPA στα μεμβρανικά φωσφολιποειδή
- αυξημένη παραγωγή ρεζολβινών προερχόμενων από τα EPA και DHA	- αυξημένη παρουσία των EPA και DHA στα μεμβρανικά φωσφολιποειδή
- μειωμένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8)	- μειωμένη ενεργοποίηση του NF- κ B, ενεργοποίηση του PPAR- γ , επίδραση σε άλλους μεταγραφικούς παράγοντες, διαφορετικές επιδράσεις των εικοσανοειδών που προέρχονται από το EPA συγκριτικά με εκείνα από το AA
- μειωμένη έκφραση μορίων προσκόλλησης	- μειωμένη ενεργοποίηση του NF- κ B, επίδραση σε άλλους μεταγραφικούς παράγοντες
- μειωμένη χημειοταξία λευκοκυττάρων	- μειωμένη έκφραση των υποδοχέων για ορισμένους χημειοτακτικούς παράγοντες
- μειωμένη παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου	- μεταβολή στη σύσταση των μεμβρανών που επιδρά σε διαδικασίες μεταγωγής σήματος

Πηγή: Calder, P.C., *n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases*. Am J Clin Nutr, 2006.

3.4.2.2 ω -6 λιπαρά οξέα

Κύριοι εκπρόσωποι των ω -6 λιπαρών οξέων είναι το λινελαϊκό (LA, 18:2 ω -6) και το αραχιδονικό οξύ (AA, 20:4 ω -6) που περιέχονται σε ποικίλα τρόφιμα. Κύρια πηγή του LA αποτελούν τα φυτικά έλαια όπως το καλαμποκέλαιο και το ηλιέλαιο. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως το λινελαϊκό ανήκει στην κατηγορία των απαραίτητων λιπαρών οξέων και μπορεί να μετατραπεί σε αραχιδονικό μέσω του γ -λινολενικού οξέος. Το LA και το ALA αποτελούν τα βασικά πρόδρομα μόρια των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στους ζωικούς οργανισμούς, ενώ μεταξύ των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων το LA απαντάται σε υψηλότερα ποσοστά στον άνθρωπο, αποτελώντας το 12-15% των λιπαρών οξέων του λιπώδους ιστού [113]. Το αραχιδονικό και το δι-ομο-γλινολενικό οξύ (DGLA, 20:3 ω -6) είναι τα σημαντικότερα παράγωγα του LA, καθώς αποτελούν υπόστρωμα για τη σύνθεση των εικοσανοειδών. Επιπλέον, το αραχιδονικό οξύ αποτελεί συστατικό των

φωσφολιποειδών των κυτταρικών μεμβρανών και υπάρχει σε αφθονία σε ζωικές τροφές, όπως το κρέας και τα γαλακτοκομικά [119]. Λόγω των υψηλών απαιτήσεων του ανθρώπινου οργανισμού στο συγκεκριμένο λιπαρό οξύ, το μεγαλύτερο μέρος του AA, ενδογενώς, προέρχεται από τη μετατροπή του LA.

3.4.3 trans λιπαρά οξέα

Τα trans ισομερή του φυσικού cis-λινολεϊκού σχηματίζονται κατά τη διάρκεια της υδρογόνωσης. Καλές πηγές trans λιπαρών οξέων είναι οι σκληρές μαργαρίνες σε σχέση με τις μαλακές μαργαρίνες. Μετά την καθιέρωση, όμως, νέων μεθόδων κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1990 στην παραγωγή μαργαρίνης, οι μαργαρίνες είναι σήμερα σχεδόν ελεύθερες από trans λιπαρά οξέα. Τα trans λιπαρά οξέα βρίσκονται επίσης, στο λίπος του βοδιού, στο λίπος του γάλακτος και στις τηγανιτές πατάτες. Μπισκότα που παράγονται με τη χρήση μερικώς υδρογονωμένων φυτικών ελαίων περιέχουν 3-9% trans λιπαρά οξέα, ενώ το γρήγορο φαγητό και σνακ περιέχουν 8-10% trans λιπαρά οξέα. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει την πρόσληψη trans λιπαρών οξέων με άσθμα, αλλεργίες, και ατοπικό έκζεμα σε παιδιά και αυξημένο κίνδυνο διαβήτη τύπου 2 σε ενήλικες (Εικόνα 12) και το σημαντικότερο με τον κίνδυνο της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ). Εκτός από την επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ του πλάσματος, πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η κατανάλωση τρανς επηρεάζει τα επίπεδα των φλεγμονώδων δεικτών.

Έτσι, στην Nurses' Health Study παρατηρήθηκε ένας θετικός συσχετισμός μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης τρανς λιπαρών και επιπέδων της CRP και της IL-6 σε υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες και μεταξύ τρανς λιπαρών οξέων και των μορίων προσκόλλησης, VCAM1, ICAM-1, και E-σελεκτίνης. Σε συμφωνία με αυτήν την επιδημιολογική μελέτη, μια διαιτητική παρέμβαση έδειξε ότι η κατανάλωση μιας διατροφής πλούσιας σε trans λιπαρά οξέα (8% τρανς για 8 εβδομάδες) οδήγησε σε σημαντική αύξηση της CRP στο πλάσμα, IL-6, και E-σελεκτίνης. Μια άλλη μελέτη έδειξε επίσης ότι η υποκατάσταση των κορεσμένων λιπαρών από trans λιπαρά οξέα στη δίαιτα μπορεί να προκαλέσει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

Nutrient	Effect on inflammatory markers	CVD ^a risk	Type 2 DM ^b risk
Saturated fatty acids	↑ CRP, ↑ IL-6, ↑ E-selectin		
Trans fatty acids	↑ CRP, ↑ IL-6, ↑ E-selectin, ↑ VCAM-1, ↑ ICAM-1	↑	↑
Monounsaturated fatty acids	—	↓	
ω-3 fatty acids	↓ IL-1β, ↓ IL-6, ↓ IL-8, ↓ TNF-α, ↓ CRP, ↓ VCAM-1, ↓ ICAM-1, ↓ E-selectin	↓	
High glycemic index carbohydrates	↑ CRP	↑	↑
Fibers	↓ CRP		
Antioxidants	↓ CRP, ↓ TNF-α, ↓ VCAM-1, ↓ ICAM-1, ↓ E-selectin	↓	
Alcohol	Moderate intake: ↓ IL-6 No or excessive intake: ↑ IL-6, ↑ IL-8, ↑ IL-10, ↑ IL-12, ↑ IL13, ↑ TNF-α		

^acardiovascular disease, ^b diabetes mellitus.

Εικόνα 12. Η επίδραση των θρεπτικών συστατικών για τους δείκτες φλεγμονής και οι δυνατότητες διαμόρφωσης των κινδύνων για καρδιαγγειακά νοσήματα και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II.

Πηγή: Kontogianni, M.D., A. Zampelas, and C. Tsigos, *Nutrition and inflammatory load*. Ann N Y Acad Sci, 2006. **1083**: p. 214-38.

3.4.4 Λιπαρά οξέα και φλεγμονή

Μελέτες έχουν δείξει πως η αύξηση των επιπέδων των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα μπορεί να πυροδοτήσει μηχανισμούς οξειδωτικού στρες και φλεγμονώδους απάντησης, που εμπλέκονται στην αιτιολογία καρδιαγγειακών και μεταβολικών ανωμαλιών, όπως η αθηροσκλήρωση και η αντίσταση στην ινσουλίνη). Η πλειονότητα των ερευνών αυτών θέλει τα ω-3 λιπαρά οξέα και ιδιαίτερα τα μακράς αλύσου πολυακόρεστα λιπαρά οξέα DHA και EPA να σχετίζονται με μείωση των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτταροκινών TNF-α, IL-1 και IL-6 καθώς και μείωση των επιπέδων της CRP, ενώ υψηλή είναι η συσχέτισή τους με την αντιφλεγμονώδη κυτταροκίνη IL-10 [120],[103].

Επιπλέον, έχει βρεθεί πως το παλμιτικό οξύ, το οποίο ανήκει στην ομάδα των κορεσμένων λιπαρών οξέων, σχετίζεται με αύξηση του TNF-α, ενώ μεταξύ των κορεσμένων λιπαρών οξέων, το λαυρικό (C 12:0), το μυριστικό (C 14:0) και το παλμιτικό (C 16:0), αναγνωρίζονται ως παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα [121].

Παράλληλα, υπάρχουν δεδομένα που πιστοποιούν πως πολυακόρεστα λιπαρά οξέα της ομάδας ω-6 οδηγούν σε αύξηση προφλεγμονωδών παραγόντων. Συγκεκριμένα, θεωρείται πως η αύξηση των ω-6 λιπαρών οξέων με τη μορφή του αραχιδονικού (AA) και του λινελαϊκού οξέος (LA), μπορεί να συμβάλλει στην αύξηση εικοσανοειδών που εμπλέκονται στις διαδικασίες αθηρωμάτωσης και φλεγμονώδους απόκρισης όπως, προσταγλανδίνες, θρομβοξανές, λευκοτριένια και προστακυκλίνες [122]. Ωστόσο, νεότερες μελέτες υποστηρίζουν την αντιφλεγμονώδη δράση τους παρουσιάζοντας την αντίστροφη σχέση μεταξύ των συνολικών ω-6 λιπαρών οξέων του πλάσματος με την IL-6 και την CRP και την αρνητική συσχέτιση του λινελαϊκού οξέος με τη CRP. Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζονται και από τον Αμερικανικό Οργανισμό Καρδιολογίας (American Heart Association, AHA) που συστήνει την πρόσληψη ω-6 λιπαρών οξέων σε ποσοστό της τάξεως των 5-10% της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης [123].

Τα έως τώρα ερευνητικά δεδομένα που διερευνούν τη σχέση ανάμεσα στα λιπαρά οξέα της διατροφής και τη φλεγμονώδη διαδικασία αναδεικνύουν το λόγο ω-6/ω-3 ως τον καταλληλότερο δείκτη της σχέσης αυτής. Η ανάδειξη του λόγου αυτού ήταν απόρροια του γεγονότος ότι η αύξηση των ω-6 και η μείωση των ω-3 λιπαρών οξέων οδηγεί σε παράλληλη αύξηση της συχνότητας εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, ενώ είναι γνωστός ο ανταγωνισμός μεταξύ των δύο αυτών ομάδων λιπαρών οξέων για την ενσωμάτωσή τους στις κυτταρικές μεμβράνες. Ερευνητικές εργασίες έχουν δείξει πως ο μειωμένος λόγος ω-6/ω-3 σχετίζεται με μείωση του TNF-α και αύξηση της αδιπονεκτίνης πλάσματος, ενώ υπάρχουν δεδομένα που τον συνδέουν και με τις κυτταροκίνες IL-1, IL-6 καθώς και με τη CRP [124].

Τέλος, όσον αφορά στα εικοσανοειδή, είναι γνωστό πως μετριάζουν άμεσα τη δράση των κυτταροκινών IL-1, IL-6 και TNF-α που σχετίζεται με την αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος σε καταστάσεις φλεγμονής και πως ρυθμίζουν την ένταση και τη διάρκεια της φλεγμονώδους απόκρισης [103]. Εξαιτίας της υψηλής περιεκτικότητας των μεμβρανών των κυττάρων που σχετίζονται με τη φλεγμονή σε αραχιδονικό οξύ (AA) θεωρείται πως το λιπαρό αυτό οξύ είναι ο κύριος ρυθμιστής παραγωγής εικοσανοειδών που σχετίζονται με τη διαδικασία της φλεγμονώδους απάντησης.

3.6 Μικροθρεπτικά συστατικά και φλεγμονή

Δεδομένου πως στην αιτιολογία της χρόνιας υποκλινικής φλεγμονής συγκαταλέγεται το οξειδωτικό στρες και πως οι μηχανισμοί αντιμετώπισής του στον ανθρώπινο οργανισμό περιλαμβάνουν τη χρήση τόσο των φυσικών αντιοξειδωτικών όσο και των προσλαμβανόμενων από τη διατροφή αντιοξειδωτικών (βιταμίνες E, C, καροτενοειδή), ήταν εύλογο να εξεταστεί η συσχέτιση των διάφορων αυτών αντιοξειδωτικών με τους δείκτες φλεγμονής [125].

Οι βιταμίνες συμμετέχουν σε διαδικασίες του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς και σε διαδικασίες φλεγμονώδους απόκρισης, αποκαθιστώντας την ικανότητα ορισμένων κυττάρων να παράγουν τις διάφορες κυτταροκίνες. Η έλλειψη βιταμινών φαίνεται να επηρεάζει τους μηχανισμούς των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος, αν και η επίδραση της μειωμένης παραγωγής κυτταροκινών που παρατηρείται σε συνθήκες έλλειψής τους δεν είναι ξεκάθαρη.

Η βιταμίνη D εμπλέκεται σε καταστάσεις λοίμωξης και φλεγμονής και μεσολαβεί στην ανάπτυξη της έμφυτης ανοσίας. Η έλλειψή της αυξάνει το κίνδυνο των μολύνσεων και των νοσημάτων που σχετίζονται με τη φλεγμονή. Επιπλέον, σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, η βιταμίνη D και το ισοζύγιο του Ca (το οποίο ρυθμίζεται από αυτή) συνδέονται με τον καρκίνο και διάφορες χρόνιες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων της αθηροσκλήρωσης, του διαβήτη, και του συνδρόμου της αντίστασης στην ινσουλίνη. Μάλιστα έχει προταθεί πως μια πιθανή εξήγηση της προστατευτικής δράσης της βιταμίνης αυτής έναντι του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II έγκειται στην επίδρασή της στην παραγωγή της ανοσοδιεγερτικής IL-12 και της ανοσοκατασταλτικής IL-10 [126]. Η βιταμίνη C ή ασκορβικό οξύ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος και σε διάφορες οξειδωτικές και φλεγμονώδεις διαδικασίες, όπως η εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου, η προστασία από την υπεροξείδωση των λιπιδίων και η παρεμπόδιση των αλυσιδωτών αντιδράσεων που οδηγούν σε γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών. Δεδομένα υποστηρίζουν πως η βιταμίνη C πλάσματος, η διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης C και η κατανάλωση φρούτων σχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα της CRP και της IL-6 στον ορό. Όμως, παρά την ύπαρξη επιδημιολογικών δεδομένων που πιστοποιούν τη συσχέτιση της βιταμίνης με τη μείωση του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής, οι μελέτες παρέμβασης που έχουν πραγματοποιηθεί οδηγούν σε διφορούμενα αποτελέσματα, με ορισμένες να παρουσιάζουν μείωση των επιπέδων της CRP από τη συμπληρωματική χορήγηση της βιταμίνης και άλλες να αποτυγχάνουν να βρουν στατιστικά σημαντικές μειώσεις των επιπέδων της CRP της IL-1, της IL-6 και του TNF- α [126].

Η βιταμίνη E, σχετίζεται με τη λειτουργία των T-κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και μπορεί να αναστείλει τη παραγωγή προσταγλανδινών. Η διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης E αυξάνει το ρυθμό πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων. Η αντιφλεγμονώδης δράση της έγκειται στη παρατηρούμενη ικανότητά της να επηρεάζει την έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν τις IL-2,4 καθώς και του ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1. Επιπλέον, έχει βρεθεί πως η εν λόγω βιταμίνη μειώνει τα επίπεδα της IL-1, IL-6, του TNF-α και της CRP στον ορό ατόμων με διαβήτη τύπου II. Τα δεδομένα που υπάρχουν και για αυτή τη βιταμίνη είναι συγκεχυμένα. Ωστόσο, σύμφωνα με τα νεώτερα αποτελέσματα η συνδυασμένη χορήγηση των βιταμινών C και E επιτυγχάνει να μειώσει σημαντικά τα επίπεδα της ινσουλίνης, της γλυκόζης και του TNF-α στο πλάσμα, γεγονός που πιθανόν να εξηγείται από την ικανότητα της βιταμίνης C να αναγεννά τη βιταμίνη E όταν η τελευταία βρίσκεται στην οξειδωμένη μορφή της [126]. Τέλος, τη συνεργιστική αυτή δράση των δύο βιταμινών ενισχύουν τα δεδομένα από την ερευνητική προσπάθεια των Hiscock et al. (2004), σύμφωνα με την οποία, η συμπληρωματική χορήγηση βιταμινών C και E κατά την άσκηση μπορεί να μειώσει την παραγωγή IL-6 στο πλάσμα [127].

Επιπλέον, έχει βρεθεί πως τόσο οι βιταμίνες όσο και τα ιχνοστοιχεία σχετίζονται με μειωμένα επίπεδα CRP στις γυναίκες, με ιδιαίτερη έμφαση στο συνδυασμό των βιταμινών E, C, βιταμινών του συμπλέγματος B, νιασίνης, φυλλικού οξέος και παντοθενικού οξέος καθώς και του σεληνίου [128]. Τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζονται και από τους Ford et al. (2003), οι οποίοι έδειξαν πως η CRP σχετίζεται ισχυρά και αρνητικά με τα επίπεδα ρετινόλης, βιταμίνης C, καροτενοειδών και σεληνίου [129]. Μειωμένα επίπεδα CRP παρουσίασαν και οι Carrero et al. (2006) μετά τη συμπληρωματική χορήγηση DHA, EPA, ελαϊκού οξέος, φυλλικού οξέος και των βιταμινών A, D, E και B-6 σε ασθενείς που έπασχαν από καρδιαγγειακά νοσήματα [130]. Τέλος, σημαντικά δεδομένα έχουν βρεθεί και όσον αφορά στον ψευδάργυρο (Zn). Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά, η χορήγηση Zn μειώνει το οξειδωτικό στρες και συμβάλλει σε μειωμένη παραγωγή του TNF-α και της IL-1 [126].

Κεφάλαιο 4: Η μεσογειακή δίαιτα κατά της χρόνιας φλεγμονής

4.1 Ορισμός Μεσογειακής διατροφής

Οι χώρες γύρω από τη Μεσόγειο θάλασσα χαρακτηρίζονται από ζεστό κλίμα και γόνιμο έδαφος, παράγοντες που ευνοούν την καλλιέργεια πολλών και ποικίλων καρπών. Επίσης, δεδομένης της γεωγραφικής τους θέσης οι περιοχές αυτές έχουν αναπτύξει και αλιευτικές δραστηριότητες. Συνεπώς, η κοινή προέλευση της τροφής, στις χώρες αυτές, η οποία βασίζεται στη γεωργία, την κτηνοτροφία και την αλιεία αποτελεί τη βάση της λεγόμενης Μεσογειακής διατροφής. Παρόλα αυτά, μεταξύ των χωρών της Μεσογείου υπάρχουν σημαντικές οικονομικές, κοινωνικές, πολιτισμικές, θρησκευτικές, γεωγραφικές και άλλες διαφορές, οι οποίες εμποδίζουν την ομαδοποίηση τους σ' ένα κοινό διατροφικό πρότυπο [131].

Είναι δύσκολο, να δοθεί ένας και μόνος ορισμός για τη Μεσογειακή δίαιτα καθώς τόσο τα τρόφιμα που καταναλώνονται όσο και η συχνότητα κατανάλωσής τους και ο τρόπος παρασκευής τους διαφέρουν ανάλογα με την περιοχή της Μεσογείου στην οποία αναφερόμαστε. Ένας πιο γενικός ορισμός εξηγεί πως η Μεσογειακή διατροφή είναι μια όχι αυστηρά χορτοφαγική δίαιτα, πλούσια σε ελαϊκό οξύ, ω-3 λιπαρά οξέα, φυτικές ίνες, βιταμίνες του συμπλέγματος Β και αντιοξειδωτικά, ενώ ταυτόχρονα έχει χαμηλά επίπεδα κορεσμένων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων [131].

Αυτή η δεύτερη, πιο γενική, περιγραφή της Μεσογειακής διατροφής μπορεί να εξηγήσει καλύτερα τα προσδοκώμενα οφέλη στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων καθώς μια τέτοια σύσταση δίαιτας δικαιολογεί όχι μόνο την αντιοξειδωτική ικανότητα της συνολικά προσλαμβανόμενης τροφής, αλλά, και τις διάφορες αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις της, την επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και των λιπιδίων του αίματος, την πρόληψη της ρήξης της αθηρωματικής πλάκας και της θρόμβωσης, καθώς και την προστασία ενάντια στην καρδιακή αρρυθμία και την καρδιακή ανεπάρκεια.

4.2 Τι περιλαμβάνει η Μεσογειακή διατροφή

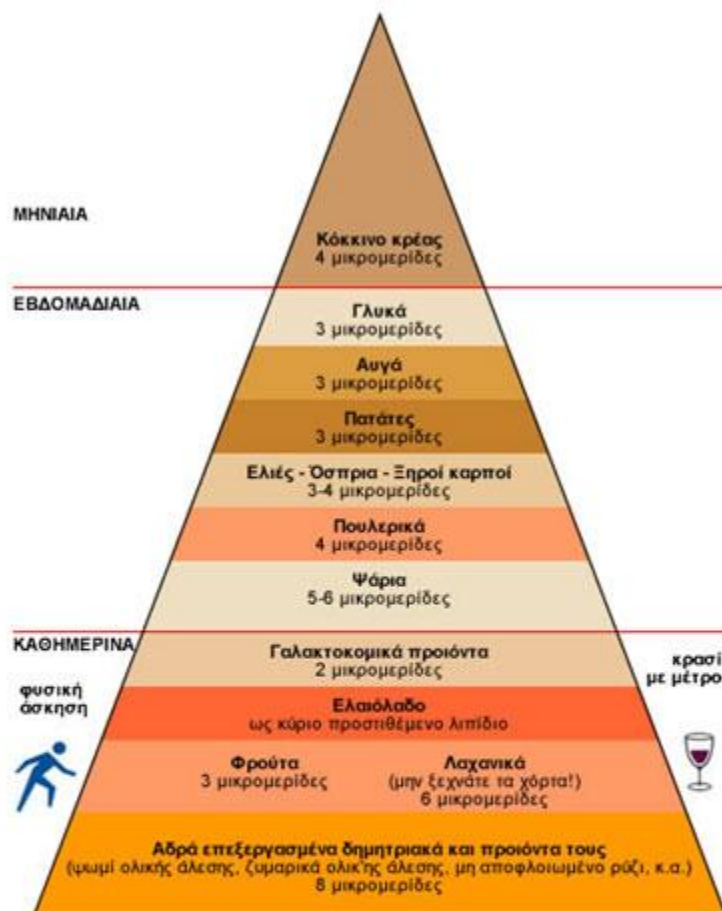
Η παραδοσιακή Ελληνική εκδοχή της Μεσογειακής δίαιτας (η οποία συνάδει και με το γενικότερο πρότυπο αυτού του τύπου διατροφής) παρουσιάζει τα εξής χαρακτηριστικά :

1. υψηλό λόγο μονοακόρεστων προς κορεσμένα λιπαρά οξέα (ο λόγος αυτό είναι μεγαλύτερος ή ίσος του 2),
2. μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, κυρίως με τη μορφή κόκκινου κρασιού,
3. υψηλή κατανάλωση οσπρίων,
4. υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών,
5. υψηλή κατανάλωση δημητριακών, κυρίως ολικής άλεσης και ψωμιού,
6. χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και κρεατοσκευασμάτων,
7. υψηλή κατανάλωση ψαριών,
8. μέτρια κατανάλωση πουλερικών,
9. μέτρια κατανάλωση γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων,
10. ως κύρια πηγή λίπους χρησιμοποιείται το ελαιόλαδο - πλούσιο σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα [132],[133].

Έτσι το 1994, έπειτα από πολλά χρόνια μελέτης βασισμένη στην έρευνα των Επτά Χωρών, προτάθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και το Harvard School of Public Health η <<Πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής>>. Η πυραμίδα σχεδιάστηκε από τον Walter Millett, στο τμήμα δημόσιας υγείας του Πανεπιστημίου του Harvard και απεικονίζει τις τροφές που καταναλώνονταν στις Μεσογειακές χώρες κατά τη δεκαετία του '60, όπως και τη συχνότητα κατανάλωσής τους. Επιπλέον, βασίζεται σε επιστημονικά στοιχεία διαιτητικών προσλήψεων, θρεπτικών συστατικών, σε διάφορα τρόφιμα αλλά και τρόπους επιλογής τροφίμων.

Η πυραμίδα είναι χωρισμένη σε τρία επίπεδα, τα οποία υποδηλώνουν την προτεινόμενη συχνότητα κατανάλωσης των διαφόρων ομάδων τροφίμων (σε μηνιαία, εβδομαδιαία και καθημερινή βάση). Στη βάση της, βρίσκονται τα τρόφιμα που πρέπει να καταναλώνονται καθημερινά και σε σημαντικές ποσότητες, ενώ αντίθετα στην κορυφή της βρίσκονται οι τροφές που πρέπει να καταναλώνονται αραιά και σε μικρότερες ποσότητες. Έτσι τα δημητριακά και τα προϊόντα τους αποτελούν τη βάση της πυραμίδας και ακολουθούν τα λαχανικά με τα φρούτα, το ελαιόλαδο, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα ψάρια, τα πουλερικά, τα όσπρια και οι ξηροί καρποί, οι πατάτες, τα αυγά, τα γλυκά, ενώ το κόκκινο κρέας αποτελεί την κορυφή της πυραμίδας. Οι ποσότητες μετρούνται σε μικρομερίδες (μια μικρομερίδα ισούται περίπου με το 1/2 μιας μερίδας, όπως την καθορίζουν οι

ελληνικές αγορανομικές διατάξεις). Στην πυραμίδα προτείνεται μέτρια φυσική δραστηριότητα μαζί με τη διατροφή, έτσι ώστε να συντελέσουν και τα δύο στην προαγωγή της υγείας του ανθρώπου [134].



Μία μερίδα αντιστοιχεί περίπου στο μισό της μερίδας που ορίζουν οι αγορανομικές διατάξεις

Θυμηθείτε επίσης:

- πίνετε άφθονο νερό
- αποφεύγετε το αλάτι, χρησιμοποιείτε μυρωδικά (ρίγανη, βασιλικό, θυμάρι, κλπ) στη θέση του

Πηγή: Ανώτατο Ειδικό Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας, Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας

Εικόνα 13. Οι διατροφικές οδηγίες με την μορφή πυραμίδας

Πηγή: Can a Mediterranean diet moderate the development and clinical progression of coronary heart disease? A systematic review Demosthenes B. Panagiotakos, et al.

Πιο συγκεκριμένα, στη βάση της Μεσογειακής Διατροφής βρίσκονται οι τροφές(μη επεξεργασμένες), που είναι πλούσιες σε υδατάνθρακες και φυτικές ίνες όπως ψωμί, ζυμαρικά, ρύζι, καλαμπόκι, πλιγούρι και άλλα δημητριακά (κατά προτίμηση ολικής αλέσεως) τα οποία παρέχουν βιταμίνες, μέταλλα αλλά και την

απαραίτητη ενέργεια για τον ανθρώπινο οργανισμό. Η κατανάλωση τους κυμαίνεται στις 8 μικρομερίδες, ενώ για την πατάτα η οποία βρίσκεται στην ίδια ομάδα τροφίμων λόγω του υψηλού γλυκαιμικού δείκτη οι σύγχρονες διατροφικές οδηγίες υπαγορεύουν την αποφυγή κατανάλωσης περισσότερων από 3 μικρομερίδες την εβδομάδα.

Για φρούτα και τα λαχανικά που είναι πλούσια σε φυτικές ίνες, ουσιώδη μεταλλικά στοιχεία και βιταμίνες συμπεριλαμβανομένων και των αντιοξειδωτικών βιταμινών, συνιστάται η κατανάλωση περίπου έξι μικρομερίδων λαχανικών και τριών μικρομερίδων φρούτων .

Αντιστοίχως και για τα όσπρια που αποτελούν πλούσια πηγή φυτικών ινών, βιταμινών, μετάλλων και ιχνοστοιχείων, με τα κουκιά, ρεβίθια, φακές, φασόλια να αποτελούν τις συνήθεις επιλογές στα πλαίσια της τυπικής Μεσογειακής διατροφής, συνιστάται η κατανάλωση, κατά μέσο όρο, μιας μικρομερίδας ανά ημέρα.

Η πηγή λίπους στη μεσογειακή διατροφή προέρχεται κυρίως από το ελαιόλαδο(μονοακόρεστα λιπαρά οξέα τα οποία αποτελούν το 15-20% των συνολικών ημερησίων θερμίδων), το 10-15% προέρχεται από τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, ενώ λιγότερο από το 10% των λιπαρών είναι κορεσμένα, με αποτέλεσμα το συνολικό λίπος να ανέρχεται σε 30-40% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων.

Για την ομάδα των γαλακτοκομικών, η Μεσογειακή διατροφή προτείνει μέτρια κατανάλωση καθημερινά που αντιστοιχούν σε 2 μικρομερίδες κυρίως γιαούρτι, γάλα και τυρί, που αποτελούν καλές πηγές πρωτεϊνών, ασβεστίου, και βιταμινών του συμπλέγματος Β.

Τα ψάρια και τα πουλερικά συνιστώνται να καταναλώνονται 2-4 φορές τη εβδομάδα, διότι είναι η κύρια πηγή πρωτεϊνών και είναι πλούσια σε σίδηρο και βιταμίνες της ομάδας Β. Τα ω-3 λιπαρά οξέα που περιέχονται στα λιπαρά ψάρια(σαρδέλες, γαύρος, σκουμπρί, τσιπούρα, ρέγκα, σολομός), είναι ευεργετικά για το καρδιαγγειακό σύστημα.

Στη Μεσογειακή διατροφή, το κόκκινο κρέας, αν και εξαιρετική πηγή πρωτεϊνών υψηλής βιολογικής αξίας και σιδήρου, βρίσκεται στη κορυφή της πυραμίδας και συνιστάται να καταναλώνεται ελάχιστες φορές το μήνα, καθώς το

κορεσμένο λίπος που περιέχει έχει συνδεθεί με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, παχυσαρκίας και καρκίνου του παχέως εντέρου.

Άλλο ένα στοιχείο που συνοδεύει πάντα τα γεύματα στα πρότυπα της Μεσογειακής διατροφής, είναι και το κόκκινο κρασί. Η κατανάλωση οиноπνευματωδών ποτών, σε ποσότητα που αντιστοιχεί σε 30g αιθανόλης (τρία ποτήρια για τα περισσότερα οиноπνευματώδη) την ημέρα για τους άντρες και 15g αιθυλικής αλκοόλης (ένα και μισό ποτήρι για τα περισσότερα οиноπνευματώδη) την ημέρα για τις γυναίκες έχει αποδεδειγμένη ευεργετική δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα και βοηθά στη διατήρηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης, λόγω των πολυφαινολών που περιέχει.

Όπως φαίνεται, λοιπόν η Μεσογειακή διατροφή, με την ποικιλία τροφίμων που περιλαμβάνει, καλύπτει πλήρως τις απαιτήσεις του οργανισμού τόσο σε μακροθρεπτικά (πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, λίπη) όσο και σε μικροθρεπτικά (βιταμίνες, ανόργανα συστατικά πίνακας 10). Ταυτόχρονα προσλαμβάνονται από την τροφή διάφορες αντιοξειδωτικές ουσίες όπως: βιταμίνη Ε (τοκοφερόλες, τοκοτριενόλες), βιταμίνη C, βιταμίνη Α και καροτενοειδή (β-καροτίνη, λυκοπένη, λουτεΐνη), μέταλλα τα οποία είναι απαραίτητα για τη δράση των αντιοξειδωτικών ενζύμων του οργανισμού, καθώς και φυτοχημικές ουσίες με αντιοξειδωτικές ή άλλες βιολογικές ιδιότητες (φυτικές στερόλες, φλαβονοειδή, κ.α.). Κύριες πηγές των ουσιών αυτών αποτελούν τα φρούτα, τα λαχανικά και το ελαιόλαδο.

Πίνακας 10. Διατροφικές πηγές ορισμένων θρεπτικών συστατικών της δίαιτας

ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ	ΠΗΓΕΣ	ΑΝΟΡΓΑΝΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	ΠΗΓΕΣ
Ρετινόλη (βιταμίνη Α)	Κρέας, εμπλουτισμένα γαλακτοκομικά, συκώτι - εντόσθια, κρόκος αυγού, ιχθυέλαια	Σίδηρος	κρέας, συκώτι, πράσινα φυλλώδη λαχανικά, δημητριακά, όσπρια
β- καροτίνη (βιταμίνη Α)	πράσινα φυλλώδη λαχανικά, φρούτα, λαχανικά	Ιώδιο	θαλασσινά, γάλα, τυρί, ιωδισμένο αλάτι
Θειαμίνη (βιταμίνη Β1)	δημητριακά ολικής αλέσεως, χοιρινό, αρνί, ψάρια, πουλερικά, συκώτι	Ασβέστιο	γάλα, τυρί, όσπρια, πράσινα φυλλώδη λαχανικά
Ριβοφλαβίνη	ξηροί καρποί,	Φώσφορος	γάλα, τυρί,

(βιταμίνη B2)	γαλακτοκομικά, μαγιά μπύρας, σόγια, δημητριακά ολικής αλέσεως		δημητριακά, κρέας
Νιασίνη (βιταμίνη B2)	εμπλουτισμένο ψωμί και δημητριακά, αραχίδες, άπαχο κρέας, πουλερικά, ψάρια, χταπόδι, πλιγούρι	Κάλιο	ρίζες, μπανάνες, πράσινα φυλλώδη λαχανικά
Βιταμίνη B6 (πυριδοξίνη)	πράσινα φυλλώδη λαχανικά, ξηρά φασόλια, πατάτες, μπανάνες	Ψευδάργυρος	Κόκκινο κρέας, τυρί, γάλα, όσπρια
Βιταμίνη B12 (κυανοκοβαλαμίνη)	άπαχο κρέας, εντόσθια, ψάρια, οστρακοειδή, γαλακτοκομικά, μαγιά μπύρας	Μαγνήσιο	δημητριακά, πράσινα φυλλώδη λαχανικά
Φυλλικό οξύ	πράσινα φυλλώδη λαχανικά, συκώτι, μαγιά μπύρας, πορτοκάλι, ρεβύθια	Χαλκός	συκώτι, πράσινα φυλλώδη λαχανικά
Βιταμίνη C	εσπεριδοειδή, τομάτα, πιπεριά, πατάτα, πράσινα φυλλώδη λαχανικά	Σελήνιο	δημητριακά, ψάρια, κρέας, αυγά
Βιταμίνη D	λιπαρά ψάρια, εμπλουτισμένα γαλακτοκομικά, συκώτι, κρόκος αυγού	Χρώμιο	κόκκινο κρέας, δημητριακά ολικής άλεσης, όσπρια, μπαχαρικά
Βιταμίνη E	ελαιόλαδο και άλλα φυτικά έλαια, ξηροί καρποί, δημητριακά ολικής άλεσης, πράσινα λαχανικά, σπόροι, ξηρά φασόλια	Μολυβδένιο	όσπρια

Βιταμίνη Κ	μπρόκολο, λάχανο, φυτικά έλαια, πράσινα φυλλώδη λαχανικά, γιαούρτι, κρόκος αυγού, συκώτι, πατάτα, σόγια, γαλακτοκομικά	Φθόριο	τσάι
ΆΛΛΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ			
Απαραίτητα λ.ο. (ω-3, ω-6)	ψάρια	Φυτικές ίνες	Δημητριακά ολικής αλέσεως, φακές, όσπρια, φρούτα, λαχανικά, κριθάρι, μαγιά
Πολυφαινόλες	κόκκινο κρέας, χυμοί μήλου και πορτοκαλιού, τσάι, όσπρια, ορισμένα φαρμακευτικά φυτά	Λυκοπένιο	τομάτες και προϊόντα της, μικρές ποσότητες στα βερίκοκα, το γκρέιπφρουτ και το πεπόνι
Κορεσμένα λιπαρά οξέα	κόκκινο κρέας, πλήρη γαλακτοκομικά (γάλα, τυρί) και επεξεργασμένα έλαια		

Πηγή: προσαρμογή από World Health Organization.

4.3 Επιδημιολογικά στοιχεία της Μεσογειακής διατροφής

Τα τελευταία πενήντα χρόνια έχει εμφανιστεί στο παγκόσμιο προσκήνιο μια διεθνής επιστημονική άποψη ότι η παραδοσιακή διατροφή των χωρών της Μεσογείου προάγει την υγεία σε αντίθεση με τις δυτικές ή τις άφθονες δίαιτες.

Στην πραγματικότητα ήταν η μελέτη των επτά χωρών αυτή που έστρεψε το επιστημονικό ενδιαφέρον στη Μεσογειακή διατροφή. Πράγματι, το 1958 ο Ancel Keys αποφάσισε να διεξάγει συγκριτική προοπτική μελέτη (η οποία τελικά διήρκησε ως τη δεκαετία του '70) με σκοπό να εξετάσει τους διάφορους παράγοντες κινδύνου που οδηγούν στην εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων, σε πληθυσμούς από 7 διαφορετικές χώρες (Ελλάδα, Ιταλία, Γιουγκοσλαβία, Ολλανδία, Φινλανδία, ΗΠΑ και Ιαπωνία). Τα αποτελέσματα της έρευνας (στην οποία συμμετείχε από κάθε χώρα τουλάχιστον μια ομάδα χιλίων ατόμων ηλικίας

40-50 ετών) ήταν εντυπωσιακά ειδικά για την ομάδα της Κρήτης (Πίνακας 11). Μετά από παρακολούθηση 5-10 και 15 χρόνων η ομάδα της Κρήτης παρουσίασε τη χαμηλότερη σε ποσοστό θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο και καρκίνο, αλλά και γενικά χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από κάθε αιτία θανάτου. Επιπλέον, οι κάτοικοι των άλλων μεσογειακών χώρων εμφάνισαν μικρότερα ποσοστά θνησιμότητας και είχαν το μεγαλύτερο μέσο όρο ζωής, σε σχέση με τους κατοίκους των άλλων χωρών [135].

Πίνακας 11. Ποσοστό θνησιμότητας μετά από δεκαπενταετή παρακολούθηση σύμφωνα με την ΑΤΤΙCΑ.

ανά 1000	Στεφανιαία νόσος	Καρκίνος	Γενική θνησιμότητα
ΗΠΑ	773	384	1575
Zurthen (Ολλανδία)	636	781	1825
Ιταλία	462	622	1874
Γιουγκοσλαβία	242	394	1712
Κέρκυρα (Ελλάδα)	202	338	1317
Ιαπωνία	136	623	1766
Κρήτη (Ελλάδα)	38	317	855

Πηγή: Προσαρμογή Α. Keys και συν., 1986

Το φαινόμενο αυτό, οι επιστήμονες, το απέδωσαν στον ιδιαίτερο και φυσικό τρόπο ζωής των Κρητικών (εργασία στην ύπαιθρο, αυξημένη φυσική δραστηριότητα), καθώς επίσης και στην απλή και λιτή διατροφή τους, η οποία έγινε παγκοσμίως γνωστή ως Μεσογειακή διατροφή.

Η επαλήθευση των ευρημάτων της Μελέτης των επτά χωρών ήλθε αργότερα όταν ο S. Renaud και οι συνεργάτες του, στην προοπτική, τυχαιοποιημένη, μονά τυφλή μελέτη ασθενών - μαρτύρων Lyon Heart Study, μελέτησαν την υπόθεση ότι μια Μεσογειακή διαίτα εμπλουτισμένη με α-λινολεϊκό οξύ (18:3 ω-3), θα μπορούσε να είναι πιο αποτελεσματική έναντι της στεφανιαίας νόσου από τη συνηθισμένη διαίτα που συστήνεται σε αυτούς τους ασθενείς. Στη μελέτη συμμετείχαν 605 ασθενείς (ομάδα παρέμβασης n=302, ομάδα ελέγχου n=303) που είχαν ήδη υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου. Στην έρευνα αυτή, συγκρίθηκε η επίδραση της Κρητικής Μεσογειακής διαίτας στην ολική θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο, με τη συνηθισμένη διαίτα των ασθενών αυτών. Και τα δυο διατροφικά σχήματα περιείχαν μέτριες ποσότητες ολικού λίπους (31-34% της ενεργειακής πρόσληψης) και κορεσμένου λίπους (8% της ενεργειακής πρόσληψης στην ομάδα παρέμβασης και 12% στην ομάδα ελέγχου),

ενώ παρόμοια ήταν η πρόσληψη μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Επίσης, η πρόσληψη χοληστερόλης στην ομάδα παρέμβασης ήταν 203 mg/ημ. ενώ η ομάδα ελέγχου προσλάμβανε 312 mg χοληστερόλης/ημ. Η μεγαλύτερη διαφορά τους όμως ήταν στην πρόσληψη α-λινολενικού οξέος (1,8 g/ημ στην ομάδα παρέμβασης και 0,79 g/ημ στη ομάδα ελέγχου) και στην πρόσληψη βιταμίνης C (η ομάδα παρέμβασης κατανάλωνε περισσότερα φρούτα και λαχανικά). Αυτές οι διαφορές συσχετίστηκαν με 50-70% μικρότερο κίνδυνο ολικής θνησιμότητας και καρδιοπαθειών. Κάτι που υποδεικνύει ότι Μεσογειακή δίαιτα αυξημένη σε α-λινολενικό είναι πιο αποτελεσματική στην πρόληψη καρδιοπαθειών από άλλες συνηθισμένες δίαιτες [136] .

Ο Viallettes, το 1992, αναφέρει πως η Μεσογειακή διατροφή εξαιτίας της σύστασής της δρα ευεργετικά στον οργανισμό μέσω της βελτίωσης του λιπιδαιμικού προφίλ (μειώνει την LDL χοληστερόλη, αυξάνει την HDL χοληστερόλη), της βελτίωσης της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και της μειωμένης οξείδωσης των λιποπρωτεϊνών. Με βάση τα παραπάνω, τελικά, προτείνει την υιοθέτηση αυτού του προτύπου διατροφής [137].

Σε άρθρο ανασκόπησης (Tsarouchi A., 1997), επισημαίνονται τα μικροσυστατικά που έχουν ευεργετικές επιδράσεις και που περιλαμβάνονται σε τρόφιμα που καταναλώνονται συχνά στην Μεσογειακή δίαιτα. Στο ίδιο άρθρο προτείνεται ότι η σωστή διατροφική αγωγή σε συνδυασμό με την ορθή επιλογή τροφίμων, μπορεί να περιορίσει τον κίνδυνο εμφάνισης ασθενειών όπως είναι η παχυσαρκία, ο διαβήτης, τα καρδιαγγειακά και ορισμένοι τύποι καρκίνου [138].

Πιο πρόσφατα, μελέτες που διεξήχθησαν στην Ελλάδα έδειξαν ότι η παραδοσιακή Μεσογειακή διατροφή έχει προστατευτική δράση (σχετίζεται ισχυρά αρνητικά) με αρκετές μορφές καρκίνου, στεφανιαία νόσο και άλλα χρόνια νοσήματα.

Στη μελέτη CARDIO2000 χρησιμοποιήθηκαν 661 μεσήλικες ασθενείς με ένα πρώτο έμφραγμα μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη και 661 άτομα (παρόμοιας ηλικίας και φύλου) ως ομάδα ελέγχου, από διάφορες περιοχές της Ελλάδας. Οι ερευνητές, βρήκαν πως η υιοθέτηση της Μεσογειακής δίαιτας (η οποία αξιολογήθηκε με βάση Μεσογειακό διατροφικό σκορ) σχετίστηκε με μείωση του κινδύνου εμφάνισης πρώτου επεισοδίου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου κατά 16%, με μείωση κατά 12% του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίου επεισοδίου - ανεξαρτήτως επιπέδων χοληστερόλης και άλλων καρδιαγγειακών παραγόντων -

στην υποκατηγορία των υπερχοληστερολαιμικών ατόμων και με μείωση κατά 35% στην υποκατηγορία των ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο (μετά από προσαρμογή για ηλικία, φύλο, εκπαιδευτικό και οικονομικό επίπεδο, καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου) [139].

Επίσης, ένα από τα συμπεράσματα της μελέτης ΑΤΤΙCΑ, είναι πως παραδοσιακή Μεσογειακή δίαιτα σχετίζεται με μειωμένους δείκτες φλεγμονής και πήξης αίματος. Στη συγκεκριμένη μελέτη συσχετίσθηκε η εφαρμογή της Μεσογειακής διατροφής από τους συμμετέχοντες με τις συγκεντρώσεις CRP, IL-6, TNF-α, του αμυλοειδούς Α, του ινωδογόνου και της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα, καθώς και με τον αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων. Υψηλό σκορ Μεσογειακής διατροφής σχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερες τιμές των παραπάνω δεικτών (οριακές συσχετίσεις βρέθηκαν μεταξύ των TNF-α / αμυλοειδούς Α και διατροφικού σκορ) [140].

Επιπρόσθετα, σε παρόμοια έρευνα συσχέτισαν τα διάφορα διατροφικά πρότυπα (υπολογίζοντας τα αντίστοιχα διατροφικά σκορ) με τη λειτουργία του ενδοθηλίου (μετρώντας τη συγκέντρωση της CRP, της IL-6 της E-σελεκτίνης καθώς και των sICAM και sVCAM). Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής έδειξαν πως υψηλό σκορ για ΑΗΕΙ (Alternate Healthy Eating Index) και αΜΕΔ (alternate Mediterranean Eating Index) σχετίζεται με μειωμένες συγκεντρώσεις των δεικτών φλεγμονής και δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου [141].

Σε μια μετα-ανάλυση που έγινε σε προοπτικές μελέτες που αφορούν στην ολική θνησιμότητα, και στη θνησιμότητα από διάφορες νόσους συμπεριλαμβάνοντας και καρδιαγγειακές νόσους, 8 από τις 11 προοπτικές μελέτες, που αναφέρονταν σε γενική θνησιμότητα και 4 από τις 11 προοπτικές μελέτες, που αναφέρονταν σε θνησιμότητα από καρδιαγγειακά, επέφεραν σημαντική μείωση του κινδύνου με την αύξηση του σκορ προσήλωσης στην μεσογειακή διατροφή [142]. Στην προοπτική μελέτη κοορτής της ελληνικής EPIC, από τους 23.349 φάνηκε ότι τα άτομα που ήταν περισσότερο προσηλωμένα στη Μεσογειακή διατροφή, σύμφωνα με το Mediterranean diet score, είχαν χαμηλότερη γενική θνησιμότητα [143]. Συγκεκριμένα, αυξημένη προσκόλληση σύμφωνα με το Mediterranean diet score κατά 2 μονάδες, που θεωρείται ρεαλιστική αλλαγή, συσχετίστηκε με μία στατιστικά σημαντική μείωση κατά 14% στη γενική θνησιμότητα.

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η μεγαλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση

καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ανασκόπηση μελετών παρατήρησης με σκοπό την μελέτη της επίδρασης της Μεσογειακής διατροφής στην CVD σε ηλικιωμένους [144] έδειξε ότι αυξημένη προσκόλληση σε μεσογειακού τύπου διατροφή σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για CVD. Στην ATTICA [145], φάνηκε ότι σε ηλικίες από 35-65 ετών, η προσκόλληση σε υψηλό σκορ, σχετίστηκε αρνητικά με την εκδήλωση CVD. Επιπλέον, μελέτη που έγινε στην Ισπανία, σε 13.609 εθελοντές χωρίς κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα που ήταν σε παρακολούθηση για 4,9 έτη, έδειξε ότι υπήρξε αντίστροφη σχέση ανάμεσα στην προσκόλληση στη Μεσογειακή δίαιτα και σε συμβάντα θανατηφόρων και μη CVD σε αρχικά υγιείς μεσήλικες [146].

Ως προς το μεταβολικό σύνδρομο, η μελέτη ATTICA, έδειξε ότι προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με 20% χαμηλότερο ποσοστό για εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, λιπιδίων και αρτηριακής πίεσης [147]. Παρομοίως, η μελέτη SUN μετά από 6 έτη παρακολούθησης 3497 Ισπανών εθελοντών έδειξε ότι προσκόλληση σε Μεσογειακού - τύπου διατροφή είχε τη χαμηλότερη αθροιστική επίπτωση μεταβολικού συνδρόμου [148]. Τρίτη μελέτη, η PREDIMED έδειξε ότι οι εθελοντές υψηλού κινδύνου για CVD που βρίσκονταν στο υψηλότερο τεταρτημόριο προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή είχαν 56% μικρότερο κίνδυνο να εμφανίσουν μεταβολικό σύνδρομο σε σύγκριση με τους εθελοντές που είχαν μικρότερου βαθμού προσκόλληση [149].

Τα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών, ενισχύονται από αυτά που προκύπτουν από κλινικές μελέτες, που αν και λιγότερες σε αριθμό δείχνουν επίσης την επίδραση της Μεσογειακής διατροφής σε παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και μεταβολικό σύνδρομο. Στην ισπανική μελέτη PREDIMED [150], 772 ενήλικοι εθελοντές με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο μελετήθηκαν και έλαβαν μέρος σε μία από τις 3 ερευνητικές δίαιτες, 2 από τις οποίες μιμούνταν τη μεσογειακή διατροφή και πλούσια σε αγουρέλαιο (1L/εβδομάδα) (MedDiet + VOO) ή μέτριας ποσότητας σε καρύδια (30γρ./ημέρα) (MedDiet + nuts), και μία χαμηλή σε λίπος δίαιτα. Μετά τους 3 μήνες παρακολούθησης, σε σύγκριση με τη δίαιτα την χαμηλή σε λιπαρά, οι 2 μεσογειακού - τύπου δίαιτες οδήγησαν σε ωφέλιμες αλλαγές για τα περισσότερα αποτελέσματα, όπως μείωση κατά 0,39 και 0,30mmol/L αντίστοιχα στην γλυκόζη νηστείας, μείωση κατά 5,9 και 7,1mmHg αντίστοιχα στη συστολική πίεση, και μείωση κατά 0,38 και 0,22 αντίστοιχα στον λόγο χοληστερόλη /HDL χοληστερόλη. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη μειώθηκε (-0,54 mg/L) μόνο από τη δίαιτα MedDiet +

VOO. Στη μελέτη Medi-RIVAGE στη Γαλλία (Vincent-Baudry 2005), που έγινε σε 212 εθελοντές (άντρες και γυναίκες) με μέτριου βαθμού παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις (35% αυξημένο ΔΜΣ, 93% με υπερχοληστερολαιμία, 46% με υπερτριγλυκεριδαιμία, 21% με αυξημένη ΑΠ), ο στόχος ήταν να προσδιοριστούν τα αποτελέσματα από Μεσογειακού - τύπου δίαιτα ή από μίας χαμηλής σε λιπαρά διατροφής σε παράγοντες κινδύνου. Η συμμόρφωση προσδιορίστηκε με διατροφικά ερωτηματολόγια και διατροφικούς δείκτες και μετά από 3μηνη διατροφική παρέμβαση, παρατηρήθηκαν αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες και στις δύο ομάδες (n= 169), με αυξημένη την κατανάλωση σε φρούτα, λαχανικά (και όσπρια), ελαιόλαδο, ξηρούς καρπούς και ψάρι στην ομάδα της μεσογειακής δίαιτας. Ενώ, στην άλλη ομάδα οι βασικές αυξήσεις σημειώθηκαν στα λαχανικά, στα φρούτα και στο ψάρι. Ως προς τους βιοχημικούς δείκτες, μόνο η ομάδα της μεσογειακής δίαιτας παρουσίασε μείωση στο επίπεδο τριγλυκεριδίων στο πλάσμα και μεγαλύτερη μείωση στην LDL χοληστερόλη από ότι στην ομάδα με δίαιτα χαμηλή σε λίπος. Τα δεδομένα που προέκυψαν στους πρώτους 3 μήνες της έρευνας προλέγουν μία μείωση κατά 15% στον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα ακολουθώντας μεσογειακή διατροφή και 9% μείωση με τη δίαιτα την χαμηλή σε λιπαρά.

Τρεις κλινικές μελέτες που μελέτησαν την επίδραση της μεσογειακής διατροφής στο μεταβολικό σύνδρομο ήταν της Esperito et al. (2004), η μελέτη PREDIMED και η μελέτη του Jones et al. (2011). Στην πρώτη μελέτη εφάρμοσαν την μεσογειακού τύπου διατροφή σε 180 ασθενείς (99 άντρες και 81 γυναίκες) με μεταβολικό σύνδρομο, σύμφωνα με τα κριτήρια NCEP-ATPIII. Οι εθελοντές χωρίστηκαν τυχαία σε 2 ομάδες, στη μία ομάδα ζητήθηκε να ακολουθήσουν μεσογειακού τύπου διατροφή και στην άλλη μία συνηθισμένη χαμηλά σε λιπαρά, χαμηλή σε χοληστερόλη δίαιτα. Η ομάδα της μεσογειακής διατροφής είχε μια σημαντικά αυξημένη πρόσληψη σε ολικής άλεσης δημητριακά (198 προς 102γρ/ημέρα), φρούτα, λαχανικά και ξηρούς καρπούς (487 προς 201γρ./ημέρα), ελαιόλαδο (26,7 προς 15,9γρ/ημέρα), MUFAs (12,4 προς 9,6 γρ./ημέρα) και n-3 λιπαρά οξέα (1,5 έναντι 0,68γρ./ημέρα) και φυτικές ίνες (32 προς 17 γρ./ημέρα). Μετά από 2 χρόνια παρακολούθηση, η ομάδα που ακολούθησε δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά, δεν απέδειξε αξιοσημείωτες αλλαγές. Σε αντίθεση, σημαντικές διαφοροποιήσεις επέδειξε η ομάδα με τη μεσογειακή διατροφή, ως προς τη μείωση σωματικού βάρους, ΔΜΣ, στη γλυκαιμία, στην ινσουλιναίμία και στο σκορ HOMA, μείωσης στη χοληστερόλη του πλάσματος και στα τριγλυκερίδια, μείωση σε δείκτες φλεγμονής και αύξηση σε ενδοθηλιακής λειτουργίας του σκορ. Στη PREDIMED, 61,4% των εθελοντών είχαν μεταβολικό σύνδρομο και μετά από 1

χρόνο, η εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου είχε μειωθεί κατά 6,7%, 13,7% και 2% στις ομάδες MedDiet +VOO, MedDiet +nuts, και στην ομάδα ελέγχου αντίστοιχα. Συμπερασματικά, Μεσογειακή διατροφή χωρίς περιορισμό σε θερμίδες ενισχυμένη με καρύδια, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου, στα πλαίσια αλλαγής τρόπου ζωής [151]. Άλλη μια σχετική μελέτη είναι αυτή του Jones et al. (2011) που έγινε σε γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο και όπου μελετήθηκε η επίδραση μεσογειακού τύπου διατροφής είτε χαμηλής σε γλυκαιμικό φορτίο είτε ενισχυμένης με ένα ιατρικό τρόφιμο που εμπεριείχε φυτοστερόλες, πρωτεΐνη σόγιας και εκχυλίσματα από λυκίσκο και ακακία. Η διάρκεια της μελέτης αυτής που ήταν 12 εβδομάδες, έδειξε ότι και οι δύο τύποι διαιτών επέφεραν σημαντικές μειώσεις στην κατανάλωση λίπους και ζάχαρης και αυξήσεις στην πρόσληψη δεκαεξανοϊκού και εικοσαπεντανοϊκού οξέος. Επίσης, σημειώθηκαν μειώσεις στην περιφέρεια μέσης, στην αρτηριακή πίεση και στην συγκέντρωση τριγλυκεριδίων, ενώ η ενισχυμένη, μεσογειακού τύπου δίαιτα επέφερε μεγαλύτερες μειώσεις στην LDL-χοληστερόλη, μη-HDL χοληστερόλη, apoB και apoB/apoA1 σε σχέση με την ομάδα του χαμηλού γλυκαιμικού φορτίου. Από της παραπάνω τρεις αυτές μελέτες φαίνεται ότι η μεσογειακού τύπου διατροφή μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο στη διαχείριση του μεταβολικού συνδρόμου.

Χαρακτηριστικό της Μεσογειακής διατροφής είναι επίσης ότι είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικά [152] το οποίο αποτελεί έναν πιθανό μηχανισμό δράσης της μεσογειακής διατροφής. Σύμφωνα με την μελέτη της ATTICA [153] όσοι ακολούθησαν Μεσογειακού τύπου διατροφικό μοντέλο είχαν μικρότερα επίπεδα συγκέντρωσης οξειδωμένης -LDL στην κυκλοφορία από ότι τα άτομα που ακολουθούσαν μία δυτικού τύπου διατροφή. Μελέτη παρέμβασης σε υγιείς γυναίκες, έδειξε ότι διατροφική παρέμβαση για 12-εβδομάδες προώθησης μεσογειακού-τύπου διατροφής οδήγησε σε μείωση κατά 11% στα επίπεδα συγκέντρωσης οξειδωμένης - LDL, το οποίο μπορεί να οφείλεται στην υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών [154]. Ως προς το επίπεδο αντιοξειδωτικών στο πλάσμα, ο Leighton et al., (1999) σε υγιείς εθελοντές, έδειξε ότι Μεσογειακή διατροφή ενισχυμένη με κόκκινο κρασί (στη διάρκεια του 2ου μήνα), συγκρινόμενη με δίαιτα υψηλή σε λίπος ενισχυμένη με κόκκινο κρασί, μετά από διάστημα 3 μηνών προκάλεσε αύξηση 28% πάνω από τα αρχικά επίπεδα στην αντιοξειδωτική ικανότητα στο πλάσμα. Παρομοίως, στη μελέτη PREDIMED, σε άτομα υψηλού κινδύνου για CVD, μετά από παρέμβαση 3 χρόνων, η Μεσογειακή διατροφή προκάλεσε μεγαλύτερη αύξηση, στατιστικά σημαντική στην

αντιοξειδωτική ικανότητα των εθελοντών σε σχέση με τη δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά [155].

Οφέλη της Μεσογειακής διατροφής μπορεί επίσης να βασίζονται σε διάφορους αντιφλεγμονώδεις μηχανισμούς. Μελέτες σχετικά με τη συσχέτιση μεταξύ διατροφής και φλεγμονής είναι λίγες και αφορούν συγκεκριμένες ομάδες του πληθυσμού. Ο Χρυσόχου et al., 2004, έδειξε ότι η μεγαλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή σχετίστηκε με τα χαμηλότερα επίπεδα διαφόρων δεικτών φλεγμονής. Δύο κλινικές μελέτες, του Πάσχου et al., 2004, και της Esposito et al., 2004, έδειξαν παρόμοια αποτελέσματα. Ο Πάσχος et al., 2004, σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς στην Ελλάδα παρατήρησε μείωση των επιπέδων ορισμένων δεικτών φλεγμονής στην ομάδα που ακολούθησε Μεσογειακή διατροφή όπως και η Esposito et al., 2004, σε μια τυχαιοποιημένη, απλή-τυφλή μελέτη σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο. Στη μελέτη PREDIMED η κατανάλωση κάποιων τυπικών τροφίμων Μεσογειακής διατροφής, όπως φρούτα, δημητριακά, ελαιόλαδο και ξηρούς καρπούς έδειξε συσχέτιση με χαμηλότερες συγκεντρώσεις των δεικτών φλεγμονής σε ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο που ζουν στην Ισπανία.

Το επίπεδο των μορίων προσκόλλησης φαίνεται να επηρεάζεται από την διατροφή. Μελέτες in vitro έχουν δείξει ότι συστατικά της Μεσογειακής διατροφής όπως το ελαιόλαδο και οι πολυφαινόλες στο κόκκινο κρασί, εμποδίζουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης (CAMs) σε ανθρώπινα οφθαλμικά αγγειακά κύτταρα. Στη μελέτη του Fung et al., 2005, ο δείκτης RFS (Recommended Food Score) που έχει ως βάση τα φρούτα, τα λαχανικά, τα δημητριακά ολικής άλεσης, το άπαχο κρέας και τα ημίπαχα γαλακτοκομικά, όπως υπολογίστηκε από ημερολόγια συχνότητας που είχαν δοθεί το 1990 σε 690 γυναίκες, χωρίς ΣΔ ή καρδιαγγειακά νοσήματα, στη Nurses' Health Study συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με χαμηλότερη συγκέντρωση στην E-σελεκτίνη. Κλινικές μελέτες έχουν αντιφατικά αποτελέσματα ως προς το αποτέλεσμα της Μεσογειακής διατροφής στις διαλύτες μορφές των sCAMs [150],[156],[157],[158].

Τέλος, ως προς τη λειτουργία του ενδοθηλίου, η Μεσογειακή διατροφή μπορεί να έχει θετική επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία [159]. Επίσης, μεμονομένα τρόφιμα που σχετίζονται με Μεσογειακή διατροφή έχουν θετικά αποτελέσματα. Σύμφωνα και με τη μελέτη του Fuentes et al., η αντικατάσταση μίας δίαιτας ενισχυμένης σε SFA από δίαιτα ενισχυμένη σε MUFA και μία NCEP-1 δίαιτα, αύξησε την αγγειοδιαστολή που εξαρτάται από το ενδοθήλιο σε υπερχοληστερολαιμικούς άντρες. Εκτός από τα λιπαρά οξέα, τα φρούτα που είναι

πλούσια σε φλαβονόλες, ανθοκυανίνες και προκυανιδίνες ήταν αποτελεσματικά ως προς τη μείωση του κινδύνου για CVD μέσω της αύξησης αγγειοδιαστολής που εξαρτάται από τη λειτουργία του ενδοθηλίου. Δύο κλινικές μελέτες σε υπερχοληστερολαιμικούς ασθενείς όπου μελετήθηκε η κατανάλωση καρυδιών ως προς την επίδρασή τους στη λειτουργία του ενδοθηλίου [160],[161] έδειξαν θετικά αποτελέσματα, πιθανώς λόγω διαφόρων συστατικών στα καρύδια, όπως είναι η L-αργινίνη, από την οποία το NO, α-λινολενικό οξύ και τα αντιοξειδωτικά. Τα αλκοόλ, εκτός από το κόκκινο κρασί η δράση του οποίου σχετίζεται και με την περιεκτικότητά του σε αντιοξειδωτικά, σε μικρές δόσεις φαίνεται να προκαλεί αύξηση την απελευθέρωσης NO από το ενδοθήλιο μέσω της δραστηριοποίησης και της έκφρασης του ενζύμου NO συνθετάσης [162] .

4.4 Επίδρασεις τροφίμων που συμπεριλαμβάνονται στη Μεσογειακή διατροφή, στην υγεία

Η γλυκαιμική επίδραση των αμυλούχων τροφών, η οποία συχνά μετριέται με το γλυκαιμικό δείκτη, δηλαδή τη σχετική αύξηση της γλυκόζης αίματος που προκαλείται μετά την κατανάλωση ενός τροφίμου, σε σύγκριση με αυτή που προκαλείται από την αντίστοιχη πρόσληψη γλυκόζης. Σε υπερτριγλυκεριδαιμικά άτομα, η μακροχρόνια κατανάλωση τροφίμων με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη ενδέχεται να ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων βελτιώνοντας την ανοχή γλυκόζης, μειώνοντας την έκκριση ινσουλίνης και ελαττώνοντας τα επίπεδα λιπιδίων του ορού. Τα λαχανικά και τα φρούτα θεωρείται ότι προστατεύουν κατά της στεφανιαίας νόσου και των περισσότερων νεοπλασιών, πιθανόν λόγω της αυξημένης περιεκτικότητας τους σε διαιτητικές ίνες, φυλλικό οξύ, βιταμίνη C, β-καροτένιο, άλλα καροτενοειδή, πολυφαινόλες και φυτοοιστρογόνα. Τα όσπρια δεν έχουν σταθερά συσχετισθεί με οποιαδήποτε νόσο, παρά την ύπαρξη ορισμένων αναφορών για θετική συσχέτιση τους με τον καρκίνο του στομάχου. Οι γλυκαιμικές τους επιδράσεις είναι ηπιότερες αυτών των κονδυλών (όπως της πατάτας) και η υψηλή περιεκτικότητά τους σε πρωτεΐνες και χαμηλή περιεκτικότητά τους σε λιπίδια αυξάνουν τη διατροφική τους αξία. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι οι διαιτητικές ίνες (μη αμυλούχοι πολυσακχαρίτες) από τα δημητριακά, τα όσπρια, τα λαχανικά και τα φρούτα έχουν ευνοϊκή επίδραση στο λιπιδαιμικό φάσμα, την αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας, την πρόληψη της εκκολπωμάτωσης και τη ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη. Οι ξηροί καρποί έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνη E και φυτικές ίνες, κατά κανόνα έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και πολλοί από αυτούς φαίνεται να έχουν υποχοληστερολαιμική δράση. Το κρέας και τα αυγά

παρέχουν πρωτεΐνες υψηλής βιολογικής αξίας. Το κρέας περιέχει επίσης βιταμίνες του συμπλέγματος Β και σελήνιο. Επιπλέον, αποτελεί καλή πηγή σιδήρου και ψευδαργύρου. Επιπλέον, η πρόσληψη κρέατος, και ιδιαίτερα κόκκινου κρέατος, σχετίζεται σταθερά με τον καρκίνο του παχέος εντέρου και ενδεχομένως με άλλες μορφές καρκίνου και τη στεφανιαία νόσο. Τόσο το κρέας όσο και τα αυγά περιέχουν σχετικά υψηλές ποσότητες χοληστερόλης. Τα ψάρια (κυρίως τα λιπαρά) και τα θαλασσινά θεωρείται ότι μειώνουν τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, πιθανόν γιατί περιέχουν μεγάλες ποσότητες ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μακράς αλύσου. Τα γαλακτοκομικά είναι πλούσια σε ασβέτιο, όμως περιέχουν πολλά κορεσμένα λιποειδή. Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα έχουν συσχετισθεί με τη στεφανιαία νόσο, τον καρκίνο του προστάτη, πιθανόν τον καρκίνο του παχέος εντέρου και ίσως και άλλες νεοπλασίες. Τα trans λιπαρά οξέα, που περιέχονται σε πολλές μαργαρίνες και βιομηχανοποιημένα προϊόντα (π.χ. μπισκότα), έχουν ιδιότητες ανάλογες, αν όχι περισσότερο επιβλαβείς από αυτές των κορεσμένων λιπαρών οξέων. Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα θεωρείται ότι προστατεύουν από τη στεφανιαία νόσο γιατί ελαττώνουν τη συγκέντρωση των λιποπρωτεϊνών LDL στον ορό, αν και τείνουν επίσης να ελαττώνουν και τα επίπεδα των λιποπρωτεϊνών HDL, με αποτέλεσμα που δεν είναι επιθυμητό. Τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου έχει αναφερθεί ότι ελαττώνουν τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, πιθανόν μέσω δράσης τους σε θρομβογένεση και στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων του αίματος. Τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, και ιδιαίτερα το ελαιόλαδο, ελαττώνουν τα επίπεδα LDL χοληστερόλης, χωρίς να ελαττώνουν την HDL χοληστερόλη, έτσι ώστε να παρέχουν προστασία κατά της στεφανιαίας νόσου και της αθηρωμάτωσης γενικότερα. Η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ανώτερου πεπτικού συστήματος, ιδιαίτερα μεταξύ των καπνιστών, είναι η βασική αίτια κίρρωσης του ήπατος και χρόνιας υποτροπιάζουσας παγκρεατίτιδας, και ενδέχεται επίσης να συμβάλλει στην αιτιολογία του καρκίνου του μαστού και ίσως του εντέρου. Παρόλα αυτά, η ισχυρή προστατευτική επίδραση της αιθανόλης, αλλά και άλλων συστατικών ορισμένων οινοπνευματωδών ποτών, κατά των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι πλέον αποδεκτή. Έτσι, συστήνεται η μετρημένη κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών, ειδικά με τη μορφή του κρασιού και κυρίως κατά τα γεύματα. Η κατανάλωση ζάχαρης έχει συσχετισθεί με αυξημένη επίπτωση τερηδόνας, ιδιαίτερα όταν απουσιάζει η φθορίωση του νερού και τα απαραίτητα μέτρα στοματικής υγιεινής. Οι γλυκαιμικές επιδράσεις των απλών σακχάρων είναι συγκρίσιμες, αν όχι μικρότερες, αυτών του αμύλου των μαγειρευμένων τροφών. Τέλος, αναφορικά με τις προστιθέμενες ουσίες, ισχυρές εποδημιολογικές ενδείξεις μπορούν να υπάρξουν μόνο για τις προστιθέμενες ουσίες που υπόκεινται στον

έλεγχο του ατόμου, ιδιαίτερα για το αλάτι και τα καρυκεύματα. Το αλάτι συμβάλλει στην ανάπτυξη υπέρτασης σε προδιατεθειμένα άτομα [163].

Κεφάλαιο 5: Συζήτηση

Τα τελευταία χρόνια έχει ξεκινήσει η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της διατροφής και της φλεγμονώδους διεργασίας και κατά πόσο αυτή μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής. Μεγάλος αριθμός επιστημόνων έχει ασχοληθεί με την επίδραση της διατροφής στην φλεγμονή, τόσο σε επίπεδο μεμονωμένων μακροθρεπτικών (υδατάνθρακες, λίπος, πρωτεΐνες, διαιτηκές ίνες) και μικροθρεπτικών συστατικών (βιταμίνες αντιοξειδωτικά συστατικά), αλλά και σε επίπεδο διατροφικών προτύπων (Μεσογειακή διατροφή). Πολλές μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες διερεύνησαν τη σχέση διατροφής και φλεγμονής, καθώς και επίσης πληθώρα κλινικών μελετών έχει διεξαχθεί για την επιβεβαίωση της σχέσης αυτής.

Η μείωση ή και η εξάλειψη του φαινομένου της συστηματικής φλεγμονής μέσω της αλλαγής των διατροφικών συνηθειών φαίνεται ιδιαίτερα ελκυστικός στόχος αφού πολλοί προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση της οφείλονται στον τρόπο διατροφής, τόσο σε επίπεδο ενεργειακής πρόσληψης όσο και σε επίπεδο σύστασης. Δεδομένης της γραμμικής συσχέτισης μεταξύ των δεικτών φλεγμονής με τον κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων παθήσεων (π.χ. μεταξύ CRP και καρδιαγγειακού κινδύνου) είναι εμφανές ότι ακόμα και μικρές μειώσεις στους βιοχημικούς δείκτες συστηματικής φλεγμονής μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικά κλινικά αποτελέσματα [164]. Αντίθετα, στις χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις (π.χ. ρευματικά νοσήματα), όπου ο βαθμός της φλεγμονής είναι πιο έντονος, η διατροφή φαίνεται ότι μπορεί να λειτουργήσει μόνο βοηθητικά της φαρμακευτικής αγωγής. Τέλος, πολλές μελέτες *in vitro* έχουν δείξει την ικανότητα πολλών βιοδραστικών συστατικών των τροφίμων να αναστέλλουν βασικούς μηχανισμούς φλεγμονής γεγονός που υποδεικνύει την ικανότητα αυτών να λειτουργήσουν ως μια φυσική ασπίδα έναντι της συστηματικής φλεγμονής.

Εξετάζοντας τα μακροθρεπτικά και τα μικροθρεπτικά συστατικά μεμονωμένα φαίνονται οι θετικές τους επιδράσεις κατά της φλεγμονής.

Ξεκινώντας από τους υδατάνθρακες υπάρχει μια πληθώρα βιβλιογραφικών μελετών που δείχνουν την προστατευτική τους δράση κατά της φλεγμονής. Συγκεκριμένα, η πρόσληψη διαιτητικών ινών με βάση δεδομένων της μελέτης NHANES φαίνεται να σχετίζεται αρνητικά με την συγκέντρωση της CRP στον ορό [165], ενώ τα άτομα που βρίσκονταν στα δύο χαμηλότερα τεταρτημόρια κατανάλωσης διαιτητικών ινών είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων τιμών CRP σε σχέση με τα άτομα στο υψηλότερο τεταρτημόριο,

ανεξάρτητα αν παρουσίαζαν παράλληλα διαβήτη, υπέρταση, ή παχυσαρκία. Η αρνητική αυτή συσχέτιση κατανάλωσης διαιτητικών ινών και δεικτών φλεγμονής παρατηρείται και σε διαβητικούς [166]. Επιπλέον, η αυξημένη πρόσληψη διαιτητικών ινών μειώνει την οξείδωση των λιπιδίων και κατά συνέπεια την συστηματική φλεγμονή, ενώ ασκεί υπογλυκαιμική δράση που πιθανόν σχετίζεται με την αντιφλεγμονώδη δράση τους. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ακόμα το γεγονός ότι κάποιες διαιτητικές ίνες προσκολλώνται σε συγκεκριμένους υποδοχείς κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, κάτι που υποδηλώνει άμεση ανοσορυθμιστική δράση [167]. Επίσης, ο γλυκαιμικός δείκτης ενός τροφίμου πλούσιου σε υδατάνθρακες επηρεάζεται από το ποσοστό του σε άπεμπτες διαιτητικές ίνες, γεγονός με ιδιαίτερη σημασία δεδομένου ότι η αυξημένη κατανάλωση τροφίμων υψηλού γλυκαιμικού δείκτη χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα δεικτών φλεγμονής, όπως η CRP. Πράγματι, η μελέτη Insulin Resistance Atherosclerotic Study, έδειξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων CRP και των επιπέδων γλυκόζης 2 ώρες μετά από δοκιμασία ανοχής γλυκόζης [168]. Επιπλέον, η μελέτη Women's Health Study σε υγιείς γυναίκες, αναφέρει ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ του γλυκαιμικού φορτίου της δίαιτας και των επιπέδων CRP υψηλής ευαισθησίας, ανεξάρτητα από την παρουσία κλασικών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα [169], ενώ η μελέτη Health Professional's Follow-up Study σε διαβητικούς άντρες έδειξε ότι η διατροφή χαμηλή σε γλυκαιμικό φορτίο και υψηλή σε διαιτητικές ίνες είναι πιθανό να αυξάνει τα επίπεδα αδιπνονεκτίνης [166]. Είναι προφανές ότι η κατανάλωση τροφίμων με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη οδηγεί σε απότομη και μεγάλη αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης και την ινσουλίνη στο αίμα. Η οξεία μεταγευματική υπεργλυκαιμία που προκύπτει, οδηγεί σε αυξημένη είσοδο της γλυκόζης στους ιστούς, καθώς και μεταβολισμό της γλυκόζης, σε μεταβολικά μονοπάτια τα οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες χρησιμοποιούνται ελάχιστα με συνέπεια αυξημένη παραγωγή υπεροξειδίων στα μιτοχόνδρια. Το οξειδωτικό στρες που συνοδεύει τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία οδηγεί στην ενεργοποίηση του NF-κΒ και την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-6, IL-18, TNF-α). Η μεταγευματική υπεργλυκαιμία μπορεί να ενεργοποιήσει επίσης δύο άλλους μεταγραφικούς παράγοντες οι οποίοι ρυθμίζουν την έκφραση μεταλλοπρωτεϊνών, του ιστικού παράγοντα και του PAI-1. Επίσης, δυσχεραίνει την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή μέσω μείωσης της διαθεσιμότητας του NO. Συμπεραίνουμε λοιπόν, ότι η απότομη αύξηση της γλυκόζης μετά από κατανάλωση τροφίμων με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση φλεγμονωδών μηχανισμών. Η παρατήρηση αυτή έχει ιδιαίτερη σημασία, δεδομένου του σύγχρονου τρόπου ζωής που χαρακτηρίζεται από την κατανάλωση πολλών

γευμάτων, υψηλού θερμιδικού περιεχομένου, σε μικρά χρονικά διαστήματα. Ο σημερινός άνθρωπος βρίσκεται σε μεταγευματική υπεργλυκαιμία στο μεγαλύτερο μέρος της ημέρας, γεγονός που οδηγεί σε χρόνια ενεργοποίηση των μηχανισμών φλεγμονής [168],[170].

Η πρόσληψη δημητριακών φαίνεται από τα αποτελέσματα της NHANES III, να μειώνει τα επίπεδα της CRP κυρίως σε υγιείς γυναίκες [171]. Στα ίδια αποτελέσματα οδηγήθηκαν και οι Jenser et al., όπου παρατήρησαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης δημητριακών ολικής άλεσης με τα επίπεδα CRP TNF-R2 [166]. Ωστόσο, υπάρχουν και στοιχεία μελετών που δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της κατανάλωσης δημητριακών ολικής άλεσης και των δεικτών φλεγμονής [172]. Συνολικά μια διατροφή χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη και πλούσια σε δημητριακά ολικής άλεσης φαίνεται ότι μειώνει τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία και τη συνοδό αυξημένη παραγωγή δραστικών ελεύθερων ριζών και φλεγμονωδών κυτταροκινών και κατά συνέπεια μπορεί να μειώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη και να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στο μεταβολισμό των λιπιδίων, την αρτηριακή πίεση και στον έλεγχο του σωματικού βάρους [166].

Η σύσταση του λίπους της διατροφής, ιδιαίτερα η αναλογία των λιπαρών οξέων, παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση των μηχανισμών φλεγμονής. Συγκεκριμένα, τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν μελετηθεί περισσότερο από οποιοδήποτε άλλο θρεπτικό συστατικό. Από επιδημιολογικές μελέτες έχει φανεί η αρνητική συσχέτιση της κατανάλωσης ψαριών (ω-3 λιπαρά οξέα μακράς αλύσου EPA και DHA) και της χρόνιας φλεγμονής [173],[174],[175],[176], ενώ κλινικές δοκιμές που επιβεβαιώνουν την αρνητική επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων μακράς αλύσου στη CRP και την IL-6, με παράλληλη αύξηση της παραγωγής της αντιφλεγμονώδους αδιπνονεκτίνης [115],[177],[178]. Στον Ελληνικό πληθυσμό η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ έχει δείξει ότι η αυξημένη κατανάλωση ψαριού σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα CRP. Επιπλέον, έχει φανεί ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα περιορίζουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως της IL-6, IL-1β, TNF-α. Επίσης μελέτες έχουν δείξει ότι η επαρκής κατανάλωση ιχθυελαίου μέσω της διατροφής οδηγεί σε μείωση της χημειοταξίας των λευκοκυττάρων, μείωση της παραγωγής ROS και προφλεγμονωδών κυτταροκινών, καθώς και μείωση της έκφρασης μορίων προσκόλλησης. Τα EPA και DHA μπορούν να αναστείλουν την επαγόμενη από κυτταροκίνες LPS έκφραση μορίων προσκόλλησης (E-σελεκτίνη, ICAM-1, VCAM-1) στα ενδοθηλιακά κύτταρα και την ακόλουθη προσέλκυση των μονοκυττάρων σε αυτά. Μελέτες σε υγιείς εθελοντές δηλώνουν ότι τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μπορούν να μειώσουν την παραγωγή των TNF-α, IL-1

και IL-6. Αυτό επιτυγχάνεται είτε με την άμεση αντικατάσταση του AA ως πρόδρομου μορίου βιοσύνθεσης των εικοσανοειδών και της αναστολής του μεταβολισμού του, είτε έμμεσα με αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή μέσω της επίδρασής τους στην ενεργοποίηση του παράγοντα μεταγραφής των γονιδίων αυτών [116]. Τέλος, πολλές από τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων οφείλονται και στην ικανότητα τους να ρυθμίζουν την έκφραση φλεγμονωδών γονιδίων όπως αυτών που εκφράζουν το TNF-α IL-1α VCAM-1 iNOS και μεταλλοπρωτεϊνάσες. Η επαγωγή της έκφρασης των γονιδίων αυτών φαίνεται ότι γίνεται και μέσω άμεσης επίδρασης των ω-3 λιπαρών οξέων στους μηχανισμούς μεταγωγής σήματος που οδηγούν στην ενεργοποίηση του NF-κΒ. Βέβαια, τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από *in vitro* πειράματα και μένει να διευκρινιστεί η σημασία τους σε μελέτες σε ανθρώπους. Διατροφικές παρεμβάσεις με ιχθυέλαια σε ποντίκια έχουν δείξει ότι η αυξημένη πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων μπορεί να οδηγήσει και σε ενεργοποίηση των μεταγραφικών παραγόντων PPAR-α και PPAR-γ στο ήπαρ και λιπώδη ιστό, που με τη σειρά τους αναστέλλουν την ενεργοποίηση γονιδίων της φλεγμονής. Αυτή η δράση των PPARs οφείλεται είτε σε ενεργοποίηση της αποικοδόμησης των φλεγμονωδών εικοσανοειδών μέσω ενεργοποίησης της πορείας της β-οξειδωσης στα υπεροξυσωμάτια, είτε στην αναστολή της ενεργοποίησης του NF-κΒ [118].

Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου φαίνεται ότι επηρεάζουν θετικά τους δείκτες φλεγμονής αλλά τα περισσότερα αποδεικτικά στοιχεία είναι έμμεσα. Πιο συγκεκριμένα, στην NHS παρατηρήθηκε ότι μια Μεσογειακού τύπου διατροφή συσχετίζεται αρνητικά με δείκτες φλεγμονής (CRP, IL-6, Ε-σελεκτίνη) ενώ μια τυπική Αμερικάνικη δίαιτα, πλούσια σε κόκκινο κρέας και προϊόντα αυτού σχετίζεται θετικά, καθώς και με πολλαπλάσια αυξημένο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά νοσήματα. Επίσης από τη μελέτη NHANES υπεδείχθει μια θετική συσχέτιση των κορεσμένων λιπαρών οξέων με τα επίπεδα της CRP. Όσον αφορά μελέτες παρέμβασης, δεν υπάρχουν τέτοιες με στόχο τη διερεύνηση της επίδρασης των κορεσμένων λιπαρών οξέων σε δείκτες φλεγμονής. Τα αποτελέσματα έρχονται από συγκρίσεις διαιτών πλούσιων σε πολυακόρεστα με δίαιτες αντιπροσωπευτικές του πληθυσμού υπό εξέταση (συνήθως πλουσίων σε πολυακόρεστα). Όλες σχεδόν οι μελέτες δείχνουν ευεργετικές επιδράσεις των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στους δείκτες φλεγμονής συγκριτικά με τα κορεσμένα [179]. Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, πέρα από το γεγονός ότι προκαλούν συσσώρευση διακυλογλυκερόλης και κεραμιδίων, φαίνεται επίσης ότι προκαλούν ενεργοποίηση γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή, μέσω της ενεργοποίησης του NF-κΒ, της PKC-θ και των MAP κινασών στο λευκό λιπώδη ιστό, τα

ανοσολογικά κύτταρα και τα μυοϊνίδια. Επιπλέον, σχετίζονται με μειωμένη ενεργοποίηση των PPAR-γ και μειωμένη παραγωγή αδιπονεκτίνης. Τέλος, τα κορεσμένα λιπαρά οξέα έχει βρεθεί ότι προκαλούν στρατολόγηση των ανοσολογικών κυττάρων, όπως μακροφάγα, ουδετερόφιλα και δενδριτικά κύτταρα στο λευκό λιπώδη ιστό καθώς και στο μυϊκό [180] .

Έχει φανεί ότι η εντερική μικροχλωρίδα συμβάλλει στην ανάπτυξη παθολογικών καταστάσεων με την ενδοτοξίνη λιποπολυσακχαρίτη LPS. Μετά τον θάνατο των βακτηρίων εντός του αυλού του εντέρου (ή σε ιστούς μετά από βακτηριακή μετακίνηση), απελευθερώνεται ενδοτοξίνη κάποια ποσότητα της οποίας διέρχεται δια του εντερικού φραγμού εντός της κυκλοφορίας του αίματος. Υψηλότερες από τις φυσιολογικά ανεκτές ποσότητες ενδοτοξίνης ή υπέρμετρη αντίδραση του οργανισμού μπορούν να προκαλέσουν ρίγη, πυρετό, σηπτικό shock, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, ARDS, πολυοργανική ανεπάρκεια [181].

Ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) είναι μέρος του κυτταρικού τοιχώματος των Gram αρνητικών βακτηρίων και συγκεκριμένα αποτελεί το εξωκυττάριο στοιχείο του κυτταρικού περιβλήματος. Αποτελείται από ένα κεντρικό πολυσακχαρίτη που συνδέεται με ένα σύμπλοκο λιπιδίων (λιπίδιο A, στο οποίο υπάρχουν λιπαρά οξέα) και ειδικές πλευρικές αλυσίδες από επαναλαμβανόμενες μονάδες ολιγοσακχαριτών που καθορίζουν την ορολογική ειδικότητα του στελέχους [182] . Λόγω της θέσης που κατέχει στο κυτταρικό τοίχωμα των Gram αρνητικών βακτηρίων και των τοξικών του συνεπειών ονομάζεται και ενδοτοξίνη. Ο TLR -4 θεωρείται ο υποδοχέας των LPS Gram (-) βακτηρίων, ο οποίος ενεργοποιείται για την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών και άλλων μορίων μετά την αναγνώριση παθογόνων οργανισμών στην επιφάνεια του μακροφάγου.

Μετά την εισόδο του στην κυκλοφορία ο LPS Gram (-) βακτηρίων διαντιδρά πρώτα με μία πρωτεΐνη του ορού, την LPS-binding protein (LBP, παράγεται στο ήπαρ όπου και βρίσκεται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο ήπαρ), η οποία μεταφέρει τον LPS στο CD14 (υποδοχέας των μακροφάγων και των Β-λεμφοκυττάρων, που είναι δεσμευμένος στην κυτταρική επιφάνεια μέσω μιας ουράς γλυκοσυλ-φωσφο- ινοσιτόλης). Μία άλλη πρωτεΐνη, η MD-2 στρατολογείται για την αναγνώριση του LPS από τον TLR4, που σημαίνει ότι το σύμπλεγμα που αναγνωρίζει τον LPS αποτελείται τουλάχιστον από τρία συστατικά: το CD14, τον TLR4 και την MD-2. Ο TLR4 και η MD-2 συνδέονται μεταξύ τους, ενώ το CD14 στρατολογείται στο σύμπλοκο μετά τη δέσμευση του LPS. Από τη στιγμή που ενεργοποιείται ο TLR4, στρατολογείται η πρωτεΐνη MyD88, η οποία αντιδρά με μια κινάση σερίνης- θρεονίνης την IRAK (Interleukin-1-Receptor Associated Kinase). Η IRAK τότε φωσφορυλιώνεται και αντιδρά με την πρωτεΐνη TRAF-6 (tumor necrosis factor associated factor 6), οδηγώντας στην ενεργοποίηση των κινασών

IκB-1 και την IκB-2. Στη συνέχεια αυτές φωσφορυλιώνουν τον IκB καταλήγοντας στην αποδόμηση του IκB και την αποδέσμευση του NF-κB, ο οποίος μετατοπίζεται στον πυρήνα και επάγει τη μεταγραφή μίας μεγάλης ποικιλίας γονιδίων (που κωδικοποιούν παραγωγή την IL-1β IL-6 TNF-α IL-8 MCP-1) της φλεγμονής και της ανοσολογικής απόκρισης [183].

Από μελέτες φάνηκε ότι η απομάκρυνση των κορεσμένων λιπαρών οξέων από το λιπίδιο A του LPS προκαλεί απώλεια της ενδοτοξικής δράσης του και καθιστά το λιπίδιο A ανταγωνιστή του TLR4. Το γεγονός αυτό οδήγησε στο ερώτημα εάν τα κορεσμένα λιπαρά οξέα μπορούν να ενεργοποιήσουν τα μονοπάτια σηματοδότησης του TLR 4 από μόνα τους. Αποδείχθηκε λοιπόν, όχι μόνο ότι τα κορεσμένα λιπαρά οξέα ενεργοποιούν τον TLR4 (με μελέτη που εξέτασε το λαυρικό οξύ), αλλά και ότι τα ακόρεστα λιπαρά οξέα αναστέλλουν τη δράση του [184].

Πληθώρα μελετών σε ποντίκια έχουν δείξει ότι τα κορεσμένα λιπαρά οξέα με την ενεργοποίηση του TLR4, επάγουν την έκφραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών με αποτέλεσμα την αντίσταση στην ινσουλίνη αλλά και την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου, ενώ τα ακόρεστα λιπαρά οξέα και συγκεκριμένα το DHA έδειχναν αντιφλεγμονώδη δράση αναστέλλοντας τον υποδοχέα TLR-4 [184],[185], [186],[187].

Όσον αφορά τα trans λιπαρά οξέα, εκτός από την επίδραση τους στο λιπιδαιμικό φάσμα μελέτες υποδεικνύουν ότι ενδεχομένως να επηρεάζουν και τους δείκτες φλεγμονής. Πιο συγκεκριμένα, στην μελέτη NHS παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση των trans λιπαρών οξέων με τα επίπεδα της CRP και της IL-6 σε γυναίκες με αυξημένο ΔΜΣ αλλά και με τα μόρια προσκόλλησης sVCAM-1, sICAM-1 και E-σελεκτίνης. Αυτές οι επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης επιβεβαιώνονται και από μελέτες παρέμβασης. Σε μία τέτοια μελέτη παρατηρήθηκε αύξηση της CRP, της IL-6 και της E-σελεκτίνης μετά από δίαιτα πλούσια σε trans λιπαρά οξέα. Στην ίδια κατεύθυνση είναι και τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης που μετά από 32 μέρες παρέμβασης, η διατροφή που εμπλουτίστηκε με σογέλαιο μείωσε τα επίπεδα των IL-6 και TNF-α συγκριτικά με τη διατροφή που ήταν εμπλουτισμένη με βούτυρο ή με μαργαρίνη, η οποία όμως περιείχε trans λιπαρά οξέα. Αντίθετα, σε μια άλλη μελέτη δεν παρατηρήθηκε μεταβολή της CRP αλλά μόνο επίπεδα της LDL και του λόγου της ολικής χοληστερόλης προς την HDL [179].

Ο ανθρώπινος οργανισμός για την προστασία των κυττάρων και των οργάνων του σώματος από τις δραστικές ρίζες οξυγόνου έχει αναπτύξει ένα αντιοξειδωτικό σύστημα, το οποίο περιλαμβάνει μια ποικιλία συστατικών, ενδογενών και εξωγενών, τα οποία δρουν συνεργιστικά για να εξουδετερώσουν τις

ελεύθερες ρίζες. Στα συστατικά αυτά συγκαταλέγονται τα αντιοξειδωτικά ένζυμα, πρωτεΐνες δέσμευσης μετάλλων, αντιοξειδωτικά της διατροφής (ασκορβικό οξύ, βιταμίνη E, καροτενοειδή, πολυφαινόλες) καθώς και συστατικά, αλλά δρουν έμμεσα σαν αντιοξειδωτικά, ενισχύοντας την ενδογενή αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού. Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες (αλκοόλ, φάρμακα, τοξίνες) μπορούν να επηρεάσουν δυσμενώς τη λειτουργία του ενδογενή αντιοξειδωτικού μηχανισμού, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να αντιδράσει ευεργετικά στο οξειδωτικό στρες. Η προστασία από το οξειδωτικό στρες εξαρτάται από την επάρκεια σε θρεπτικά συστατικά που προέρχονται από την διατροφή. Αυτός είναι ο λόγος που τα αντιοξειδωτικά έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον των ερευνητών ως πιθανοί παράγοντες πρόληψης και θεραπείας διαφόρων ασθενειών. Πολυάριθμες μη πειραματικές μελέτες συνδέουν την πρόσληψη αντιοξειδωτικών με την πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Μεταξύ αυτών είναι η CHAOS, η ARIC, η ASAP και η EURAMIC και άλλες [188], [189],[190],[191]. Οι κυριότερες αντιοξειδωτικές βιταμίνες είναι τα καροτενοειδή (βιταμίνη A) το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C) και οι τοκοφερόλες (βιταμίνη E).

Πληθώρα βιβλιογραφικών στοιχείων αποδεικνύουν την αντιφλεγμονώδη δράση των αντιοξειδωτικών βιταμινών. Μελέτη σε μεγάλο δείγμα υγιών ενηλίκων αναφέρει την συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων βιταμίνη C και β-καροτενίου στο πλάσμα με τη CRP. Επιπλέον, η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα της δίαιτας παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με την CRP υψηλής ευαισθησίας και επιβεβαιώνει ότι τα τρόφιμα πλούσια σε αντιοξειδωτικά δρουν προστατευτικά ενάντια στην φλεγμονή [192]. Πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη σε εφήβους επίσης αναφέρει αρνητική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων CRP, IL-6 και πρόσληψης βιταμίνης C και β-καροτενίου. Μελέτη σε μεγάλο δείγμα καπνιστών παρατήρησε ότι τα άτομα με αυξημένα επίπεδα CRP είχαν μικρότερη συγκέντρωση στο αίμα πέντε καροτενοειδών (α-καροτένιο, β-καροτένιο, β-κρυπτοξανθίνη, λυκοπένιο και λουτεΐνη) [193]. Η ικανότητα των αντιοξειδωτικών βιταμινών να δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και αζώτου είναι ίσως ο κυριότερος μηχανισμός μέσω του οποίου ασκούν τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις τους, αφού όπως έχει αναφερθεί το οξειδωτικό στρες επάγει την σύνθεση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και την έκφραση πολλών μορίων προσκόλλησης. Την παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνουν επιδημιολογικές μελέτες σύμφωνα με τις οποίες η αυξημένη κατανάλωση βιταμίνης E και καροτενοειδών μειώνει τους δείκτες οξειδωτικού στρες στο αίμα καθώς και τα επίπεδα της CRP.

Τα φλαβονοειδή είναι πολυφαινολικές ενώσεις που απαντώνται στα φυτά και σύμφωνα με έρευνες έχουν ισχυρή αντιοξειδωτική δράση. Περιέχονται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε ποικιλία τροφίμων όπως φρούτα, λαχανικά,

δημητριακά, όσπρια και σόγια ενώ το κόκκινο κρασί και το τσάι αποτελούν πολύ καλές πηγές φλαβονών και φλαβονολών, με θετική επίδραση στα καρδιαγγειακά νοσήματα [194]. In vitro έρευνες αποδεικνύουν ότι τα φλαβονοειδή αναστέλλουν την οξειδωτική τροποποίηση της LDL από τα μακροφάγα οι ελεύθερες ρίζες οξειδώνουν τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα των LDL και οι τροποποιημένες LDL με τη σειρά τους, απορροφούνται από τα μακροφάγα και γίνονται τοξικές για το αγγειακό ενδοθήλιο με δυο μηχανισμούς: α) με αναστολή της υδροξυλίωσης της LDL και β) με αποφυγή της οξείδωσης της α-τοκοφερόλης που βρίσκεται στις λιποπρωτεΐνες. Ένας άλλος μηχανισμός προτείνει ότι οι ελεύθερες ρίζες ενισχύουν τη θρομβογένεση, αυξάνοντας τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων. Οι φλαβονόλες και οι φλαβόνες θεωρείται ότι παρεμποδίζουν τη δράση της λιποξυγενάσης και της κυκλοξυγενάσης, οδηγώντας σε μειωμένη συσώρευση αιμοπεταλίων και μείωση στη τάση σχηματισμού θρόμβων [195].

Η ρεσβερατρόλη, μια από τις βασικές πολυφαινόλες που περιέχεται στα σταφύλια, άρα και στο κρασί, σχετίζεται με μειωμένη ενεργοποίηση του NF-κΒ, ενώ προκαλεί μείωση της παραγωγή NO στα κύτταρα, αλλά και μειωμένη έκφραση του mRNA της iNOS [196].

Οι φαινολικές ενώσεις του ελαιολάδου (τυροσόλη, υδροξυτυροσόλη, ολεωρωπαΐνη) ενσωματώνονται στην LDL εμποδίζοντας την οξείδωση της και συνεπώς την ικανότητα της να ενεργοποιεί την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Επίσης, μειώνουν την παραγωγή εικοσανοειδών, αυξάνουν την σύνθεση NO μέσω επαγωγής της iNOS, την έκφραση μορίων προσκόλλησης (VCAM- 1, ICAM-1, E-σελεκτίνη) μέσω αναστολής των μεταγραφικών παραγόντων NF-κΒ και AP-1 [197].

Η υψηλή πρόσληψη φλαβονοειδών σχετίζεται άμεσα με μειωμένο κίνδυνο CVD. Οι ισχυρές αντιοξειδωτικές ικανότητες των φλαβονοειδών έχουν αποδειχθεί σε διάφορες μελέτες. Στη μελέτη Zutphen, η πρόσληψη των φλαβονοειδών και πιο συγκεκριμένα η κερκετίνη βρέθηκε να συσχετίζεται αντίστροφα με τη θνησιμότητα των στεφανιαίων καρδιακών νοσημάτων, ενώ μετά από δέκα χρόνια παρακολούθησης, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα άτομα με υψηλότερη πρόσληψη φλαβονοειδών είχαν μειωμένο κίνδυνο από κάθε αιτία σε σύγκριση με εκείνους με χαμηλότερη πρόσληψη φλαβονοειδών. Η μελέτη των Επτά Χωρών ανέδειξε το προστατευτικό ρόλο των φρούτων και λαχανικών και βρήκε ότι η μέση πρόσληψη φλαβονοειδών συσχετίζεται αντίστροφα με τα στεφανιαία καρδιακά νοσήματα. Σε μια άλλη επιδημιολογική έρευνα παρακολούθησης δεδομένων, ο Bazzaro et al., 2002, έδειξαν αντίστροφη σχέση στη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών με το καρδιαγγειακό κίνδυνο και από κάθε αιτίας θνησιμότητα [198]. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι πολλαπλοί μηχανισμοί μπορεί να εμπλέκονται στις

προστατευτικές επιδράσεις φρούτων και λαχανικών ενάντια στα στεφανιαία καρδιακά νοσήματα. Τα ευεργετικά συστατικά που προτάθηκαν στη μελέτη είναι αντιοξειδωτικά συστατικά και πολυφαινόλες όπως βιταμίνη C, καροτενοειδή και φλαβονοειδή σε φρούτα και λαχανικά.

Είναι φανερό πως διατροφικά πρότυπα ικανά να συνδυάζουν την κατανάλωση τροφίμων με τις παραπάνω ευεργετικές ιδιότητες στην φλεγμονή θα μπορούσαν να δράσουν προληπτικά και προστατευτικά έναντι χρόνιων παθήσεων όπως είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο καρκίνος και ο διαβήτης στις οποίες οι συστηματική φλεγμονή αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα. Σύμφωνα με τους διεθνείς οργανισμούς υγείας, μία τέτοια συνετή δίαιτα χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, μη επεξεργασμένων δημητριακών (αυξημένη πρόσληψη αντιοξειδωτικών βιταμινών, φαινολικών ενώσεων, φυτικών ινών και τροφίμων με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη) και αυξημένη κατανάλωση πουλερικών και ψαριών σε σχέση με το κόκκινο κρέας (αύξηση του λόγου ω -3/ ω -6 λιπαρών οξέων, μείωση πρόσληψης χοληστερόλης και κορεσμένου λίπους).

Στον αντίποδα υπάρχει η Δυτική τύπου δίαιτα που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και τροφίμων με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη (γλυκά, αμυλούχα τρόφιμα όπως πατάτες, μακαρόνια, ρύζι και επεξεργασμένα δημητριακά). Δίαιτες αυτής της μορφής όπου χαρακτηρίζονται από υψηλή κατανάλωση αμύλου, ζάχαρης, κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων, ενώ είναι φτωχές σε φυσικά αντιοξειδωτικά και φυτικές ίνες (που προέρχονται από φρούτα, λαχανικά και δημητριακά ολικής άλεσης) μπορούν να οδηγήσουν σε ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως φαίνεται από την αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και την μειωμένη έκφραση αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών. Αυτή η ανισορροπία θέτει τον οργανισμό σε μια μόνιμη προφλεγμονώδη κατάσταση, κάνοντας το άτομο περισσότερο ευπαθή στην εμφάνιση χρόνιων παθήσεων. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η προσκόλληση σε μία συνετή δίαιτα με τα παραπάνω χαρακτηριστικά σχετίζεται με μικρότερες συγκεντρώσεις CRP και E-σελεκτίνης στο πλάσμα ενώ μία δυτικού τύπου δίαιτα χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα CRP, E-σελεκτίνης, sVCAM-1, sICAM-1, και με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση διαβήτη τύπου II και καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Η Μεσογειακή διατροφή, η οποία έχει μελετηθεί περισσότερο από κάθε άλλη για τα σημαντικά οφέλη της στην υγεία, υπερέχει εμφανώς και όσον αφορά τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της, σε σχέση με τα υπόλοιπα διατροφικά σχήματα. Το ισορροπημένο διαιτολόγιο της και η κάλυψη των μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών της προέρχεται μέσα από ποικιλία τροφών που

παρέχουν συστατικά εξαιρετικής σημασίας για τον ανθρώπινο οργανισμό. Η υψηλή κατανάλωση αντιοξειδωτικών και άλλων συστατικών μέσα από την άφθονη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, οσπρίων αλλά και του ελαιολάδου που κατέχει μία ιδιαίτερη θέση στο Μεσογειακό πρότυπο διατροφής, παρέχει «ασπίδα» προστασίας έναντι πολλών παθολογικών καταστάσεων. Ωστόσο, είναι η δίαιτα στο σύνολο της, και όχι κάθε θρεπτικό συστατικό χωριστά, που την κάνει τόσο ξεχωριστή. Η Μεσογειακή διατροφή λοιπόν, δεν είναι απλά μία δίαιτα αλλά ένας τρόπος ζωής που η υιοθέτηση της μπορεί να οδηγήσει στη μακροβιότητα, αλλά και στη προαγωγή της υγείας.

Συντομογραφίες

AA: Arachidonic acid	Myocardial Infarction and Breast Cancer
AGEs: Advanced glycation end products	FFA: Free Fatty Acid
AHEI: Alternate Healthy Eating Index	FG: Fasting Glucose
ALA: α-Linolenic acid	G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor
aMED: alternate Mediterranean Eating Index	GLUT-4: Glucose Transporter Type 4
AMPK: 5'-AMP-activated protein kinase	GM-CSF: Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
AP-1: Activator protein-1	HbA1c: Glycated Hemoglobin A1c
Apo-A: Apolipoprotein A	HDL: High-Density Lipoproteins
Apo-B: Apolipoprotein B	HMW: High Molecular Weight multimers
ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities study	HSL: Hormone Sensitive Lipase
ASAP: Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention Study	ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule -1
ATGL: Adipose-tissue-specific triglyceride lipase	IFG: impaired fasting glucemia
BMI: Body-Mass-Index	IFN-γ: Interferon-γ
CAD: Coronary Artery Disease	IFN-β: Interferon-β
CAM: Cell adhesion molecule	IkB: Inhibitor kappa B
CCR2: C-C motif chemokine receptor 2	IGT: Impaired Glucose Tolerance
CHAOS: Cambridge Heart Antioxidant Study	IL-1,2,6,8,10: Interleukin 1,2,6,8,10
COX: Cyclooxygenase	iNOS: inducible Nitric Oxide Synthase
CRP: C- Reactive Protein	IRAK: Interleukin-1-Receptor Associated Kinase
CTL: Cytotoxic T Lymphocyte	IRS-1: Insulin Receptor Substrate-1
CVD: Cardiovascular Disease	LA: Linoleic Acid
DGLA: Dihomo-γ-Linolenic Acid	LBP: Lipopolysaccharide Binding Protein
DHA: Docosahexaenoic Acid	LDL: Low-Density Lipoproteins
DIC: Disseminated intravascular coagulation	LMW: Low Molecular Weight trimers
DPA: Docosapentaenoic acid	LOX: Lipoxygenase
EGF: Epidermal Growth Factor	LPL: Lipoprotein Lipase
eNOS: endothelial Nitric Oxide Synthase	LPS: Lipopolysaccharide
EPA: Eicosapentanoic Acid	MAP: Mitogen-Activated Protein
EURAMIC: European Multicenter Case-control Study on Antioxidants	MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1
	MGL: Monoglyceride Lipase
	MHC I: Major Histocompatibility Complex I

MHC II: Major Histocompatibility Complex II

MIP: Monocyte Chemotactic Protein

MIP-2: Monocyte Chemotactic Protein-2

MMPs: Metalloproteinase

MMW: Middle Molecular Weight hexamers

mRNA: messenger Ribonucleic Acid

MUFA: MonoUnsaturated Fatty Acids

MyD88: Myeloid Differentiation factor 88

NF- κ B: Nuclear Factor κ B

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NHS: Nurses' Health Study

NO: Nitric Oxide

OGTT: Glucose Tolerance Test

PAF: Platelet Activating Factor

PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor -1

PKB: protein kinase B

PKC- θ : Protein Kinase C theta

PLA2s: Phospholipase A2

PPAR- α : Peroxisome proliferator-activated receptor alpha

PPAR- γ : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

PPARs: Peroxisome proliferator-activated receptor

PUFA: PolyUnsaturated Fatty Acids

RAGE: Receptor for Advanced Glycation Endproducts

RANTES: Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted

RAS: Renin-Angiotensin System

RBP: Retinol-binding protein

RBP-4: Retinol-binding protein-4

RFS: Recommended Food Score

ROS: Reactive Oxygen Species

SAA: Serum Amyloid A

sdLDL: small, dense Low-Density Lipoproteins

SFA: Saturated Fatty Acids

sICAM: soluble Intercellular Adhesion Molecule

sVCAM: soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1

SVF: Stromal Vascular Fraction

TF: Tissue Factor

TG: Triglycerides

TGF- β : Transforming Growth Factor - β

Th1,2,17: T helper cells 1,2,17

TLR-4: Toll-Like Receptor-4

TNF: Tumor Necrosis Factor

TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α

UCP-1: Uncoupling Protein 1

VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VLDL: Very Low-Density Lipoprotein

Βιβλιογραφία

1. Emling, T., Inflammation a review of the process. . Quintessence Publishing Co, United States of America, 1997.
2. Vander, M.S., PhD. Luciano, PhD. Τσακόπουλος Μ., Γελαδάς Ν.,, Φυσιολογία του ανθρώπου, μηχανισμοί της λειτουργίας του οργανισμού. . Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα 2001.
3. Stephen McPhee, M.X., Παθολογική Φυσιολογία.
4. Steinke, J.W.a.L.B., 3. , Cytokines and chemokines. . J Allergy Clin Immunol, 2006. 117(2 Suppl Mini-Primer): p. S441-5.
5. Fallahi, P., et al.,, Cytokines and HCV-related disorders. . Clin Dev Immunol, 2012. 2012: p. 468107.
6. Stafforini, D.M., et al., , Platelet-activating factor, a pleiotrophic mediator of physiological and pathological processes. Crit Rev Clin Lab Sci, 2003. 40(6): p. 643-72.
7. Prescott, S.M., et al., , Platelet-activating factor and related lipid mediators. Annu Rev Biochem, 2000. 69: p. 419-45.
8. Nomikos, T., Fragopoulou, E., Antonopoulou, S, , Food Ingredients and Lipid Mediators. Current Nutrition & Food Science, 2007. 3: p. 255-276.
9. Murakami, M., Lipid mediators in life science. Exp Anim, 2011. 60(1): p. 7-20.
10. Robbins, S.L., R.S. Cotran, and V. Kumar, 3rd ed. 1984,, Pathologic basis of disease. Philadelphia: Saunders. x, 1467 p.
11. Pai, J.K., et al., Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. N Engl J Med, 2004. 351(25): p. 2599-610.
12. Vozarova, B., et al., Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. Obes Res, 2001. 9(7): p. 414-7.
13. Pearson, T.A., et al., Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation, 2003. 107(3): p. 499-511.
14. Saadeddin, S.M., M.A. Habbab, and G.A. Ferns, Markers of inflammation and coronary artery disease. Med Sci Monit, 2002. 8(1): p. RA5-12.
15. Dinarello, C.A., Biologic basis for interleukin-1 in disease. Blood, 1996. 87(6): p. 2095-147.
16. Rosenwasser, L.J., Biologic activities of IL-1 and its role in human disease. J Allergy Clin Immunol, 1998. 102(3): p. 344-50.
17. Barath, P., et al., Detection and localization of tumor necrosis factor in human atheroma. Am J Cardiol, 1990. 65(5): p. 297-302.
18. Hotamisligil, G.S., et al., Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. J Clin Invest, 1995. 95(5): p. 2409-15.

19. Tracey, K.J. and A. Cerami, Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic target. *Annu Rev Med*, 1994. 45: p. 491-503.
20. Naka, T., N. Nishimoto, and T. Kishimoto, The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res*, 2002. 4 Suppl 3: p. S233-42.
21. Shin, W.S., A. Szuba, and S.G. Rockson, The role of chemokines in human cardiovascular pathology: enhanced biological insights. *Atherosclerosis*, 2002. 160(1): p. 91-102.
22. Giunti, S., et al., The MCP-1/CCR2 system has direct proinflammatory effects in human mesangial cells. *Kidney Int*, 2006. 69(5): p. 856-63.
23. Salamonsen, L.A., N.J. Hannan, and E. Dimitriadis, Cytokines and chemokines during human embryo implantation: roles in implantation and early placentation. *Semin Reprod Med*, 2007. 25(6): p. 437-44.
24. Tedder, T.F., et al., The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB J*, 1995. 9(10): p. 866-73.
25. Gearing, A.J., et al., Soluble forms of vascular adhesion molecules, E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1: pathological significance. *Ann N Y Acad Sci*, 1992. 667: p. 324-31.
26. Mold, C., H. Gewurz, and T.W. Du Clos, Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacology*, 1999. 42(1-3): p. 23-30.
27. Volanakis, J.E., Complement activation by C-reactive protein complexes. *Ann N Y Acad Sci*, 1982. 389: p. 235-50.
28. Blake, G.J. and P.M. Ridker, C-reactive protein, subclinical atherosclerosis, and risk of cardiovascular events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002. 22(10): p. 1512-3.
29. Stonik, J.A., et al., Serum amyloid A promotes ABCA1-dependent and ABCA1-independent lipid efflux from cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004. 321(4): p. 936-41.
30. Ernst, E., Fibrinogen as a cardiovascular risk factor--interrelationship with infections and inflammation. *Eur Heart J*, 1993. 14 Suppl K: p. 82-7.
31. Folsom, A.R., et al., Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*, 1997. 96(4): p. 1102-8.
32. Haslam, D.W. and W.P. James, Obesity. *Lancet*, 2005. 366(9492): p. 1197-209.
33. Barness, L.A., J.M. Opitz, and E. Gilbert-Barness, Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects. *Am J Med Genet A*, 2007. 143A(24): p. 3016-34.
34. Meinders, A.E. and J. Fogteloo, [Overweight and obesity; recommendations from the National Health Council]. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 2003. 147(38): p. 1847-51.
35. Anghel, S.I. and W. Wahli, Fat poetry: a kingdom for PPAR gamma. *Cell Res*, 2007. 17(6): p. 486-511.
36. Cinti, S., The adipose organ. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2005. 73(1): p. 9-15.

37. Cinti, S., Adipocyte differentiation and transdifferentiation: plasticity of the adipose organ. *J Endocrinol Invest*, 2002. 25(10): p. 823-35.
38. Arner, P., Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2005. 19(4): p. 471-82.
39. Arner, P. and D. Langin, The role of neutral lipases in human adipose tissue lipolysis. *Curr Opin Lipidol*, 2007. 18(3): p. 246-50.
40. Ducluzeau, P.H., et al., Molecular mechanisms of insulin-stimulated glucose uptake in adipocytes. *Diabetes Metab*, 2002. 28(2): p. 85-92.
41. Trayhurn, P. and J.H. Beattie, Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc*, 2001. 60(3): p. 329-39.
42. Trayhurn, P. and I.S. Wood, Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*, 2004. 92(3): p. 347-55.
43. Trayhurn, P., C. Bing, and I.S. Wood, Adipose tissue and adipokines--energy regulation from the human perspective. *J Nutr*, 2006. 136(7 Suppl): p. 1935S-1939S.
44. Trayhurn, P., Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand*, 2005. 184(4): p. 285-93.
45. Klover, P.J., A.H. Clementi, and R.A. Mooney, Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity. *Endocrinology*, 2005. 146(8): p. 3417-27.
46. Xu, H., et al., Altered tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF-alpha in obesity. *Diabetes*, 2002. 51(6): p. 1876-83.
47. Sonnenberg, G.E., G.R. Krakower, and A.H. Kissebah, A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res*, 2004. 12(2): p. 180-6.
48. Krysiak, R., G. Handzlik-Orlik, and B. Okopien, The role of adipokines in connective tissue diseases. *Eur J Nutr*, 2012. 51(5): p. 513-28.
49. Janssen, I., et al., Body mass index and waist circumference independently contribute to the prediction of nonabdominal, abdominal subcutaneous, and visceral fat. *Am J Clin Nutr*, 2002. 75(4): p. 683-8.
50. Wellen, K.E. and G.S. Hotamisligil, Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*, 2003. 112(12): p. 1785-8.
51. Shi, H., et al., Sensory or sympathetic white adipose tissue denervation differentially affects depot growth and cellularity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005. 288(4): p. R1028-37.
52. Ardilouze, J.L., et al., Nitric oxide and beta-adrenergic stimulation are major regulators of preprandial and postprandial subcutaneous adipose tissue blood flow in humans. *Circulation*, 2004. 109(1): p. 47-52.
53. Kanaley, J.A., P.E. Cryer, and M.D. Jensen, Fatty acid kinetic responses to exercise. Effects of obesity, body fat distribution, and energy-restricted diet. *J Clin Invest*, 1993. 92(1): p. 255-61.
54. Tan, G.D., et al., Upper and lower body adipose tissue function: a direct comparison of fat mobilization in humans. *Obes Res*, 2004. 12(1): p. 114-8.

55. Esposito, K., et al., Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*, 2003. 289(14): p. 1799-804.
56. Κ.Δ.Θ., Δ., Διαβητολογία: Θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη. . 2η Έκδοση. Αθήνα. Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης., (2009).
57. Κατσίκη Ν., Η.Φ., Ζαντίδης Α., Διδάγγελος Τ. , Σακχαρώδης διαβήτης: Διάγνωση και Ταξινόμηση. (μετάφραση του American Diabetes Association, *Diabetes Care* 2009; 32 [Suppl 1], S62-S671). Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά, 23(1), 78-86., (2010) .
58. Licastro, F., et al., Innate immunity and inflammation in ageing: a key for understanding age-related diseases. *Immun Ageing*, 2005. 2: p. 8.
59. Libby, P., Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002. 420(6917): p. 868-74.
60. Shanmugam, N., et al., High glucose-induced expression of proinflammatory cytokine and chemokine genes in monocytic cells. *Diabetes*, 2003. 52(5): p. 1256-64.
61. Yan, S.F., R. Ramasamy, and A.M. Schmidt, Receptor for AGE (RAGE) and its ligands-cast into leading roles in diabetes and the inflammatory response. *J Mol Med (Berl)*, 2009. 87(3): p. 235-47.
62. Panee, J., Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine*, 2012. 60(1): p. 1-12.
63. Weber, C., et al., Downregulation by tumor necrosis factor-alpha of monocyte CCR2 expression and monocyte chemotactic protein-1-induced transendothelial migration is antagonized by oxidized low-density lipoprotein: a potential mechanism of monocyte retention in atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis*, 1999. 145(1): p. 115-23.
64. Murao, K., et al., TNF-alpha stimulation of MCP-1 expression is mediated by the Akt/PKB signal transduction pathway in vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000. 276(2): p. 791-6.
65. Uno, S., et al., Macrophages and dendritic cells infiltrating islets with or without beta cells produce tumour necrosis factor-alpha in patients with recent-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2007. 50(3): p. 596-601.
66. Lorenzo, M., et al., Insulin resistance induced by tumor necrosis factor-alpha in myocytes and brown adipocytes. *J Anim Sci*, 2008. 86(14 Suppl): p. E94-104.
67. Hotamisligil, G.S., et al., IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science*, 1996. 271(5249): p. 665-8.
68. Wassink, A.M., J.K. Olijhoek, and F.L. Visseren, The metabolic syndrome: metabolic changes with vascular consequences. *Eur J Clin Invest*, 2007. 37(1): p. 8-17.

69. Li, J., et al., Advanced glycation end products upregulate C-reactive protein synthesis by human hepatocytes through stimulation of monocyte IL-6 and IL-1 beta production. *Scand J Immunol*, 2007. 66(5): p. 555-62.
70. Wegner, M., et al., Association between IL-6 concentration and diabetes-related variables in DM1 patients with and without microvascular complications. *Inflammation*, 2013. 36(3): p. 723-8.
71. Fain, J.N., et al., Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*, 2004. 145(5): p. 2273-82.
72. Berg, A.H. and P.E. Scherer, Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*, 2005. 96(9): p. 939-49.
73. Lind, L., Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2003. 169(2): p. 203-14.
74. Methe H, W.M., Atherogenesis and inflammation—was Virchow right? . *Nephrol Dial Transplant.* , 2007.
75. Pasceri, V., J.T. Willerson, and E.T. Yeh, Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 2000. 102(18): p. 2165-8.
76. Bisioendial, R.J., et al., C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. *Eur Heart J*, 2010. 31(17): p. 2087-91.
77. Young, J.L., P. Libby, and U. Schonbeck, Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost*, 2002. 88(4): p. 554-67.
78. Goodwin, B.L., et al., Tumor necrosis factor-alpha reduces argininosuccinate synthase expression and nitric oxide production in aortic endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007. 293(2): p. H1115-21.
79. H. Zhang, Y.P., J. Wu et., Role of TNF- α in vascular dysfunction. . *Clinical Science* 116, 219–230., 2009.
80. Torre-Amione, G., et al., Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. *Circulation*, 1995. 92(6): p. 1487-93.
81. Whitman, S.C., P. Ravisankar, and A. Daugherty, Interleukin-18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E(-/-) mice through release of interferon-gamma. *Circ Res*, 2002. 90(2): p. E34-8.
82. Keane, W.F., J.E. Tomassini, and D.R. Neff, Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease: implications for the pathophysiology of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*, 2013. 20(2): p. 123-33.
83. Isomaa, B., et al., Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2001. 24(4): p. 683-9.
84. Lemieux, I., et al., Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*, 2000. 102(2): p. 179-84.
85. Day, C., Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res*, 2007. 4(1): p. 32-8.

86. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001. 285(19): p. 2486-97.
87. Federation, I.D., The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. April 14, 2005,.
88. Park, Y.W., et al., The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*, 2003. 163(4): p. 427-36.
89. Boden, G., et al., FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002. 283(1): p. E12-9.
90. Savage, D.B., K.F. Petersen, and G.I. Shulman, Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension*, 2005. 45(5): p. 828-33.
91. Kern, P.A., et al., Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. *Diabetes*, 2003. 52(7): p. 1779-85.
92. Diez, J.J. and P. Iglesias, The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol*, 2003. 148(3): p. 293-300.
93. Tschrirter, O., et al., Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes*, 2003. 52(2): p. 239-43.
94. Reilly, M.P., et al., Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*, 2005. 111(7): p. 932-9.
95. Berndt, J., et al., Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes*, 2005. 54(10): p. 2911-6.
96. Graham, T.E., et al., Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med*, 2006. 354(24): p. 2552-63.
97. Reaven, G.M., The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr*, 2005. 25: p. 391-406.
98. Goff, D.C., Jr., et al., Insulin sensitivity and the risk of incident hypertension: insights from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*, 2003. 26(3): p. 805-9.
99. Hu, F.B. and M.J. Stampfer, Insulin resistance and hypertension: the chicken-egg question revisited. *Circulation*, 2005. 112(12): p. 1678-80.
100. Potenza, M.A., et al., Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005. 289(2): p. H813-22.
101. Ginsberg, H.N., Diabetic dyslipidemia: basic mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels. *Diabetes*, 1996. 45 Suppl 3: p. S27-30.

102. Khovidhunkit, W., et al., Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res*, 2004. 45(7): p. 1169-96.
103. Calder, P.C., Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients*, 2010. 2(3): p. 355-74.
104. Galgani, J., C. Aguirre, and E. Diaz, Acute effect of meal glycemic index and glycemic load on blood glucose and insulin responses in humans. *Nutr J*, 2006. 5: p. 22.
105. Swarbrick, M.M., et al., Consumption of fructose-sweetened beverages for 10 weeks increases postprandial triacylglycerol and apolipoprotein-B concentrations in overweight and obese women. *Br J Nutr*, 2008. 100(5): p. 947-52.
106. Wannamethee, S.G., et al., Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *Am J Clin Nutr*, 2006. 83(3): p. 567-74; quiz 726-7.
107. Dandona, P., et al., Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease. *Am J Cardiol*, 2007. 99(4A): p. 15B-26B.
108. Monnier, L., et al., Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*, 2006. 295(14): p. 1681-7.
109. Maslowski, K.M., et al., Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*, 2009. 461(7268): p. 1282-6.
110. Guadagni, M. and G. Biolo, Effects of inflammation and/or inactivity on the need for dietary protein. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009. 12(6): p. 617-22.
111. Kassem, A.A., et al., Dietary (n-6 : n-3) fatty acids alter plasma and tissue fatty acid composition in pregnant Sprague Dawley rats. *ScientificWorldJournal*, 2012. 2012: p. 851437.
112. Kontogianni, M.D., A. Zampelas, and C. Tsigos, Nutrition and inflammatory load. *Ann N Y Acad Sci*, 2006. 1083: p. 214-38.
113. Simopoulos, A.P., Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr*, 1999. 70(3 Suppl): p. 560S-569S.
114. Zhao, G., et al., Dietary alpha-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr*, 2004. 134(11): p. 2991-7.
115. Pachikian, B.D., et al., Hepatic steatosis in n-3 fatty acid depleted mice: focus on metabolic alterations related to tissue fatty acid composition. *BMC Physiol*, 2008. 8: p. 21.
116. Calder, P.C., Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients. *Braz J Med Biol Res*, 2003. 36(4): p. 433-46.

117. Calder, P.C., n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*, 2006. 83(6 Suppl): p. 1505S-1519S.
118. Calder, P.C., Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc*, 2002. 61(3): p. 345-58.
119. Russo, G.L., Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochem Pharmacol*, 2009. 77(6): p. 937-46.
120. Bradley, R.L., F.F. Fisher, and E. Maratos-Flier, Dietary fatty acids differentially regulate production of TNF-alpha and IL-10 by murine 3T3-L1 adipocytes. *Obesity (Silver Spring)*, 2008. 16(5): p. 938-44.
121. al., G.e., Fatty Acids Profile, Atherogenic (IA) and Thrombogenic (IT) Health Lipid Indices, of Raw nRoe of Blue Fin Tuna (*Thunnus Thynnus* L.) and Their Salted Product "Bottarga" *Food and Nutrition Sciences*, 2, 736-743 2011, .
122. J., A., Sex Differences in the relationship of Polyunsaturated Fatty Acids and Noninvasive imaging measures of subclinical Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:1918–25., 2011.
123. Harris, W.S., et al., Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 2009. 119(6): p. 902-7.
124. Guebre-Egziabher, F., et al., Nutritional intervention to reduce the n-6/n-3 fatty acid ratio increases adiponectin concentration and fatty acid oxidation in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr*, 2008. 62(11): p. 1287-93.
125. Zadak, Z., et al., Antioxidants and vitamins in clinical conditions. *Physiol Res*, 2009. 58 Suppl 1: p. S13-7.
126. Garcia-Bailo, B., et al., Vitamins D, C, and E in the prevention of type 2 diabetes mellitus: modulation of inflammation and oxidative stress. *Biologics*, 2011. 5: p. 7-19.
127. Fischer, C.P., et al., Supplementation with vitamins C and E inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle. *J Physiol*, 2004. 558(Pt 2): p. 633-45.
128. Scheurig, A.C., et al., Association between the intake of vitamins and trace elements from supplements and C-reactive protein: results of the MONICA/KORA Augsburg study. *Eur J Clin Nutr*, 2008. 62(1): p. 127-37.
129. Ford, E.S., et al., C-reactive protein concentration and concentrations of blood vitamins, carotenoids, and selenium among United States adults. *Eur J Clin Nutr*, 2003. 57(9): p. 1157-63.
130. Carrero, J.J., et al., Intake of fish oil, oleic acid, folic acid, and vitamins B-6 and E for 1 year decreases plasma C-reactive protein and reduces coronary heart disease risk factors in male patients in a cardiac rehabilitation program. *J Nutr*, 2007. 137(2): p. 384-90.
131. de Lorgeril, M., et al., Mediterranean diet and the French paradox: two distinct biogeographic concepts for one consolidated scientific theory on the

- role of nutrition in coronary heart disease. *Cardiovasc Res*, 2002. 54(3): p. 503-15.
132. Panagiotakos, D.B., C. Pitsavos, and C. Stefanadis, Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2006. 16(8): p. 559-68.
 133. de Lorgeril, M., Mediterranean diet in the prevention of coronary heart disease. *Nutrition*, 1998. 14(1): p. 55-7.
 134. Simopoulos, A.P., The Mediterranean Diets. What is so special about the diet in Greece? . The scientific Evidence. *J. Nutr*, 131 : 3065S- 3073S., 2001.
 135. Kimura, N. and A. Keys, Coronary heart disease in seven countries. X. Rural southern Japan. *Circulation*, 1970. 41(4 Suppl): p. I101-12.
 136. de Lorgeril, M., et al., Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*, 1994. 343(8911): p. 1454-9.
 137. Vialettes, B., [Mediterranean nutrition: a model for the world?]. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 1992. 85 Spec No 2: p. 135-8.
 138. Tsarouhi, A., Archives of Hellenic Medicine, Nutritional habits and health. 1997. Volume 14, Issue 5, Pages 499-450.
 139. Panagiotakos, D.B., et al., The role of traditional mediterranean type of diet and lifestyle, in the development of acute coronary syndromes: preliminary results from CARDIO 2000 study. *Cent Eur J Public Health*, 2002. 10(1-2): p. 11-5.
 140. Chrysoshoou, C., et al., Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 44(1): p. 152-8.
 141. Fung, T.T., et al., Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr*, 2005. 82(1): p. 163-73.
 142. Sofi, F., et al., Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*, 2008. 337: p. a1344.
 143. Trichopoulou A, B.C., Trichopoulos D., Anatomy of health effect of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. *BMJ* 23, 338, 2009,.
 144. Tyrovolas S, P.D., The role of M type of diet on the development of cancer and CVD, in the elderly: a systematic review. *Maturitas* 65(2), 122-30., 2010,.
 145. Panagiotakos, D.B., et al., Five-year incidence of type 2 diabetes mellitus among cardiovascular disease-free Greek adults: findings from the ATTICA study. *Vasc Health Risk Manag*, 2008. 4(3): p. 691-8.
 146. Martinez-Gonzalez, M.A., et al., Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: a Spanish cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011. 21(4): p. 237-44.

147. Panagiotakos, D.B., et al., Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J*, 2004. 147(1): p. 106-12.
148. Tortosa, A., et al., Mediterranean diet inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: the SUN prospective cohort. *Diabetes Care*, 2007. 30(11): p. 2957-9.
149. Babio, N., et al., Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009. 19(8): p. 563-70.
150. Estruch, R., et al., Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2006. 145(1): p. 1-11.
151. Salas-Salvado, J., et al., Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med*, 2008. 168(22): p. 2449-58.
152. Visioli, F. and C. Galli, The role of antioxidants in the Mediterranean diet. *Lipids*, 2001. 36 Suppl: p. S49-52.
153. Pitsavos, C., et al., Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr*, 2005. 82(3): p. 694-9.
154. Lapointe, A., C. Couillard, and S. Lemieux, Effects of dietary factors on oxidation of low-density lipoprotein particles. *J Nutr Biochem*, 2006. 17(10): p. 645-58.
155. Razquin, C., et al., A 3 years follow-up of a Mediterranean diet rich in virgin olive oil is associated with high plasma antioxidant capacity and reduced body weight gain. *Eur J Clin Nutr*, 2009. 63(12): p. 1387-93.
156. Serrano-Martinez, M., et al., A Mediterranean dietary style influences TNF- α and VCAM-1 coronary blood levels in unstable angina patients. *Eur J Nutr*, 2005. 44(6): p. 348-54.
157. Blum, A., et al., Tomato-rich (Mediterranean) diet does not modify inflammatory markers. *Clin Invest Med*, 2007. 30(2): p. E70-4.
158. Perez-Jimenez, F., et al., Circulating levels of endothelial function are modulated by dietary monounsaturated fat. *Atherosclerosis*, 1999. 145(2): p. 351-8.
159. Esposito, K., et al., Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*, 2004. 292(12): p. 1440-6.
160. Ros, E., et al., A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects: a randomized crossover trial. *Circulation*, 2004. 109(13): p. 1609-14.
161. Cortes, B., et al., Acute effects of high-fat meals enriched with walnuts or olive oil on postprandial endothelial function. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 48(8): p. 1666-71.
162. Toda, N. and K. Ayajiki, Vascular actions of nitric oxide as affected by exposure to alcohol. *Alcohol Alcohol*, 2010. 45(4): p. 347-55.

163. Ματάλα Α.Α., Εισαγωγή στη διατροφή,. σελ 1-2, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, 2003.
164. Nicklas, B.J., T. You, and M. Pahor, Behavioural treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training. CMAJ, 2005. 172(9): p. 1199-209.
165. Ajani, U.A., E.S. Ford, and A.H. Mokdad, Dietary fiber and C-reactive protein: findings from national health and nutrition examination survey data. J Nutr, 2004. 134(5): p. 1181-5.
166. Qi, L., et al., Dietary glycemic index, glycemic load, cereal fiber, and plasma adiponectin concentration in diabetic men. Diabetes Care, 2005. 28(5): p. 1022-8.
167. Weickert, M.O. and A.F. Pfeiffer, Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. J Nutr, 2008. 138(3): p. 439-42.
168. Giugliano, D., A. Ceriello, and K. Esposito, The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. J Am Coll Cardiol, 2006. 48(4): p. 677-85.
169. Liu S, M.J., Buring JE, Stampfer MJ, Willett WC, Ridker PM., Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. Am J Clin Nutr 75(3):492-8., 2002.
170. Ceriello, A., Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? Diabetes, 2005. 54(1): p. 1-7.
171. Ford, E.S., A.H. Mokdad, and S. Liu, Healthy Eating Index and C-reactive protein concentration: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994. Eur J Clin Nutr, 2005. 59(2): p. 278-83.
172. Jensen, M.K., et al., Whole grains, bran, and germ in relation to homocysteine and markers of glycemic control, lipids, and inflammation 1. Am J Clin Nutr, 2006. 83(2): p. 275-83.
173. Madsen, T., et al., C-reactive protein, dietary n-3 fatty acids, and the extent of coronary artery disease. Am J Cardiol, 2001. 88(10): p. 1139-42.
174. Pischon, T., et al., Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. Circulation, 2003. 108(2): p. 155-60.
175. Lopez-Garcia, E., et al., Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. J Nutr, 2004. 134(7): p. 1806-11.
176. Zampelas, A., et al., Fish consumption among healthy adults is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease: the ATTICA study. J Am Coll Cardiol, 2005. 46(1): p. 120-4.
177. Chan, D.C., et al., Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity. Clin Chem, 2002. 48(6 Pt 1): p. 877-83.

178. Ciubotaru, I., Y.S. Lee, and R.C. Wander, Dietary fish oil decreases C-reactive protein, interleukin-6, and triacylglycerol to HDL-cholesterol ratio in postmenopausal women on HRT. *J Nutr Biochem*, 2003. 14(9): p. 513-21.
179. Ζαμπέλας, Α., Η προ-φλεγμονώδης δράση των κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων. Πρακτικά 8ου Πανελλήνιου Συνεδρίου Διατροφής Διαιτολογίας, 2005.
180. Kennedy, A., et al., Saturated fatty acid-mediated inflammation and insulin resistance in adipose tissue: mechanisms of action and implications. *J Nutr*, 2009. 139(1): p. 1-4.
181. Everard, A. and P.D. Cani, Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2013. 27(1): p. 73-83.
182. Goldberg, J.B. and G.B. Pler, *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharides and pathogenesis. *Trends Microbiol*, 1996. 4(12): p. 490-4.
183. Satoshi Uematsu, S.A., Toll-like Receptors and Type I Interferons *The Journal of Biological Chemistry*. 278 (40): 38105-108, 2003.
184. Daniel H.Hwang, Jeong-A.Kim, Joo Young Lee,, Mechanisms for the activation of Toll-like receptor 2/4 by saturated fatty acids and inhibition by docosahexaenoic acid. *European Journal of Pharmacology* 2006.
185. Lee JY, S.K., Rhee SH, Hwang D., Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4. *J Biol Chem*. 18;276(20):16683-9. , 2001.
186. Wolowczuk I, V.C., Viltart O, Delanoye A, Delacre M, Pot B, Grangette C., Feeding our immune system: impact on metabolism. *Clin Dev Immunol*, 2012. 2012: p. 468107.
187. Lee JY, H.D., The modulation of inflammatory gene expression by lipids: mediation through Toll-like receptors. *Mol Cells*. 2006 Apr 30;21(2):174-85.
188. al., N.G.S.e., Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *The Lancet*, Volume 347, No. 9004, p781-786., 1996.
189. Kritchevsky, S.B., et al., Dietary antioxidants and carotid artery wall thickness. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*, 1995. 92(8): p. 2142-50.
190. Salonen, R.M., et al., Six-year effect of combined vitamin C and E supplementation on atherosclerotic progression: the Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) Study. *Circulation*, 2003. 107(7): p. 947-53.
191. Kardinaal, A.F., et al., EURAMIC Study: antioxidants, myocardial infarction and breast cancer. Design and main hypotheses. *Eur J Clin Nutr*, 1993. 47 Suppl 2: p. S64-72.
192. van Herpen-Broekmans, W.M., Serum carotenoids and vitamins in relation to markers of endothelial function and inflammation. *Eur J Epidemiol* ;19(10):915-21., 2004.
193. Brighenti F1, V.S., Pellegrini N, Ardigò D, Del Rio D, Salvatore S, Piatti P, Serafini M, Zavaroni I., Total antioxidant capacity of the diet is inversely and

- independently related to plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in adult Italian subjects. *Br J Nutr.* 93(5):619-25., 2005.
194. Hertog, M.G., et al., Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet*, 1993. 342(8878): p. 1007-11.
 195. Moline J, B.I., Wolff MS, Phillips R., Dietary flavonoids and hypertension: is there a link? *Med Hypotheses.* Oct;55(4):306-9., 2000,.
 196. Biesalski, H.K., Polyphenols and inflammation: basic interactions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007. 10(6): p. 724-8.
 197. Covas, M.I., Olive oil and the cardiovascular system. *Pharmacol Res.* Mar;55(3):175-86., 2007.
 198. Bazzano LA, H., Ogden LG, Loria CM, Vupputuri S, Myers L and Whelton PK, Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up study. *Am J Clin Nutr*, 76(1): 93-9., 2002.