



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Σχολή Επιστημών υγείας και αγωγής
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΑΣ ΕΛΑΦΡΙΑΣ ΠΡΟΣ ΜΕΤΡΙΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΚΡΑΣΙΟΥ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

ΜΕΛΙΝΑ ΤΣΑΓΚΑΤΑΚΗ-ΤΣΙΡΙΓΓΑ 21135



Αθήνα, 2017



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Σχολή Επιστημών υγείας και αγωγής

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Φραγκοπούλου Ελισάβετ (Επιβλέπουσα)

Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογικής Χημείας Φυσικών Προϊόντων, Τμήμα
Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Αντωνοπούλου Σμαραγδή

Καθηγήτρια Βιοχημείας και Διευθύντρια του Εργαστηρίου Βιολογίας, Βιοχημείας
και Φυσιολογίας του ανθρώπου και των μικροοργανισμών, Αντιπρύτανης
Οικονομικού Προγραμματισμού και Ανάπτυξης, Επιστήμης Διαιτολογίας και
Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Γιαννακούλια Μαρία

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς, Τμήμα
Επιστήμης Διαιτολογίας και Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.

- 2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

Στους γονείς μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα. Φραγκοπούλου τόσο για την ευκαιρία να λάβω μέρος σε μία τόσο ενδιαφέρουσα μελέτη, όσο και για την βοήθεια της στη συγγραφή αυτής εδώ της εργασίας.

Δεύτερον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την υποψήφια διδάκτωρ Χρύσα Αργυρού αλλά και την υποψήφια διδάκτωρ Μαρία Ντετοπούλου που με βοήθησαν τόσο στον εργαστηριακό χώρο και στην διεκπεραίωση των πειραμάτων όσο και στην επικοινωνία με τους εθελοντές και την λήψη των δειγμάτων.

Τρίτον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου τόσο για την υποστήριξη όσο και για τις υποδείξεις-διορθώσεις τους λόγω των ιατρικών τους γνώσεων κατά τη διάρκεια της συγγραφής της εργασίας μου.

Τέταρτον, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους μου τους φίλους για την βοήθεια τους και τις χρήσιμες συμβουλές τους όλο αυτό το διάστημα και ιδιαίτερα τον Γιώργο για την ψυχολογική του υποστήριξη χωρίς την οποία δεν νομίζω να τα είχα καταφέρει αλλά την τεράστια υπομονή που έδειξε στο μόνιμο άγχος και την γκρίνια μου.

Περιεχόμενα

Θεωρητικό Μέρος	12
Κεφάλαιο 1:Καρδιαγγειακά νοσήματα	12
Κεφάλαιο1.1:Εισαγωγή	12
Κεφάλαιο 1.2: Παράγοντες κινδύνου	16
Κεφάλαιο 1.3:Αθηροσκλήρωση	19
Κεφάλαιο 1.4: Διατροφή και καρδιαγγειακά νοσήματα	21
Κεφάλαιο 2: Το κρασί.....	26
Κεφάλαιο 2.1: Κατανάλωση αλκοόλ και καρδιαγγειακά νοσήματα.	26
Κεφάλαιο 2.3:Γαλλικό παράδοξο και επιδημιολογία.....	31
Κεφάλαιο 2.4: Βιολογική δράση των μικρο-συστατικών του κρασιού.....	32
Κεφάλαιο 3: Ανασκόπηση μελετών παρέμβασης με κρασί	37
Κεφάλαιο 4: Σκοπός	48
Κεφάλαιο 5: Πειραματικό μέρος.....	49
Σχεδιασμός μελέτης	49
Κεφάλαιο 5.1Ερευνητικό Πρωτόκολλο:	49
Κεφάλαιο 5.2 Ανθρωπομετρία	49
Κεφάλαιο 5.3 Απομόνωση ορού	50
Κεφάλαιο 5.4 Απομόνωση πλάσματος σε κιτρικά	50
Κεφάλαιο 5.5 Προσδιορισμός ινσουλίνης.....	50
Κεφάλαιο 4.6 Ανοσοενζυμικός προσδιορισμός (ELISA) της P-σελεκτίνης.....	50
Κεφάλαιο 5.8: Στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων	53
Βιβλιογραφία	71

Περίληψη

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Εμφανίζονται συχνότερα στον αντρικό πληθυσμό παρά στον γυναικείο και περισσότερο στις αναπτυσσόμενες χώρες και στις χώρες χαμηλού εισοδήματος παρά στις αναπτυγμένες. Ανάμεσα στους παράγοντες κινδύνου του νοσήματος αυτού είναι και η διατροφή, γι αυτό το λόγο έχουν προταθεί κάποια πρότυπα που προστατεύουν από την εμφάνιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων όπως π.χ. αυτό της Μεσογειακής Διατροφής. Η Μεσογειακή διατροφή, εκτός των υπολοίπων, περιλαμβάνει και την ελαφριά κατανάλωση αλκοόλ και πιο συγκεκριμένα του κρασιού. Από πολλές μελέτες έχει αποδειχθεί ότι το αλκοόλ ανάλογα με την ποσότητα, την συχνότητα και το είδος του μπορεί να αποβεί επιβλαβές ή ευεργετικό για την υγεία. Βάση για την έναρξη των μελετών αυτών αποτέλεσε το Γαλλικό παράδοξο, δηλαδή η στατιστική παρατήρηση ότι οι Γάλλοι παρά την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων κορεσμένων λιπαρών, εμφάνιζαν μικρά ποσοστά ασθενών από τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Διάφορες θεωρίες έχουν προταθεί για το Γαλλικό παράδοξο μεταξύ αυτών και η συστηματική μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν λίγες μελέτες παρέμβασης σε παθολογικό πληθυσμό που να εξετάζουν τις ευεργετικές δράσεις της μέτριας κατανάλωσης κρασιού. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να ερευνηθεί η επίδραση της μέτριας προς ελαφριάς κατανάλωσης αλκοόλ σε δείκτες αιμόστασης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Για τον σκοπό πραγματοποιήθηκε κλινική παρέμβαση και οι μέχρι στιγμής 39 εθελοντές που έχουν ολοκληρώσει χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, όπου η πρώτη κατανάλωνε 200mL/ημέρα κόκκινο κρασί, η δεύτερη 60mL τσίπουρο/ημέρα και η τρίτη απείχε από το αλκοόλ για 8 εβδομάδες. Πριν την έναρξη της παρέμβασης οι εθελοντές περνούσαν μία φάση 2 εβδομάδων αποχής από το αλκοόλ. Στους εθελοντές αυτούς έγιναν τρεις αιμοληψίες στις χρονικές στιγμές των 0, 4 και 8 εβδομάδων και 9 ανακλήσεις 24ώρου για να ελέγχονται οι διατροφικές τους συνήθειες κατά την διάρκεια της παρέμβασης. Στο πλαίσιο της συγκεκριμένης πτυχιακής μελέτης μετρήθηκαν τα επίπεδα ινσουλίνης και P-σελεκτίνης και έγινε εκτίμηση των διατροφικών συνηθειών των εθελοντών σε επίπεδο πρόσληψης ενέργειας, μακρο και μικρο θρεπτικών συστατικών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες στα επίπεδα της ινσουλίνης ($p=0,28$) και στα επίπεδα της P-σελεκτίνης ($p=0,59$) στην έναρξη της μελέτης. Επιπλέον δεν παρουσιάστηκε κάποια αλλαγή στα επίπεδα των δεικτών κατά τη διάρκεια της παρέμβασης (ινσουλίνη: $p=0,34$ / P-σελεκτίνη: ομάδα ελέγχου $p=0,27$, ομάδα κρασιού $p=0,77$, ομάδα τσίπουρου $p=0,65$). Τέλος οι διατροφικές συνήθειες των εθελοντών σε επίπεδο μακρο- και μικρο-συστατικών δεν διαφοροποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της παρέμβασης (πρωτεΐνη, $p=0,99$ / υδατάνθρακες, $p=0,57$ / λίπη, $p=0,63$). Από τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα δεν φαίνεται η κατανάλωση κρασιού ή και άλλου αλκοολούχου ποτού για διάστημα 8 εβδομάδων να επηρεάζει τα επίπεδα της ινσουλίνης και της P-σελεκτίνης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Για να έχουμε όμως πιο αξιόπιστα αποτελέσματα απαιτείται η ολοκλήρωση της μελέτης.

Λέξεις κλειδιά: στεφανιαία νόσος, αθηροσκλήρωση, κρασί, διατροφή, δείκτες αιμόστασης

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide. They occur more frequently in male than in female population and more in developing countries and low-income countries than in developed. Dietary habits can be found at the top of the list of the most important risk factors for the cardiovascular diseases. Moreover, diet has great importance for coronary heart disease. Some diet plans, as Mediterranean Diet, protect against cardiovascular diseases. The Mediterranean diet, besides the others components, includes the light alcohol consumption, particularly red wine. Alcohol consumption can be harmful or beneficial to health depending on the amount, frequency and type of alcohol that is consumed. Basis for the start of these studies was the French paradox, in which the French despite consuming large quantities of saturated fat, they had small percentages of cardiovascular diseases' patients. A lot of theories have been proposed for the paradox, between them the medium consumption of red wine. Nevertheless, there are only a few studies which examine the positive effect of medium consumption of red wine to unhealthy volunteers. The purpose of this study was to investigate the effect of moderate to light alcohol consumption to some in patients with coronary artery disease. For this purpose, a clinical study took place, where 39 volunteers that participated till this moment, were divided into three groups, the first consumed 200mL/day of red wine for 8 weeks, the second 60mL/day of tsipouro and the third abstained from alcohol for 8 weeks. Before the start of the intervention, the volunteers passed from a phase of two weeks of abstinence from alcohol. Those volunteers were submitted in three blood collections, in the time of 0, 4 and 8 weeks, 9 24hr dietetic recalls to check their dietetic habits during the time of the study. During this clinical trial, the ratio of insulin and P- selectin has been measured and the dietetic habits of the volunteers have been analyzed at the level of the energy intake, macro and micro nutrients. The results showed that there was no significant difference between the groups at the levels of insulin($p=0,28$) and the levels of P-selectin($p=0,59$) at the start of the study. In addition, there was no change in thoses indicators levels during the intervention(insulin: $p=0,34$ /P-selectin: placebo group $p=0,27$, wine group $p=0,77$, tsipouro group $p=0,65$). Moreover, the dietary habits of volunteers at the level of macro- and micro-components did not differ during the intervention (protein: $p=0,99$ / carbohydrates: $p=0,57$ /fat: $p=0,63$) The results so far do not show the consumption of wine or other alcoholic beverage for 8 weeks to affect insulin and P-selectin levels in patients with coronary artery disease. However, in order to have more reliable results, it is required the completion of the study.

Key words: coronary heart disease, atherosclerosis, wine, diet, haemostatic markers

Συντμήσεις

ADP διφωσφορική αδενοσίνη

AHA Αμερικάνος Οργανισμός υγείας

APTT Χρόνος Ενεργοποιημένης Μερικής Θρομβοπλαστίνης

Apo A1,2 απολιποπρωτείνη A1-2

BIA Bioelectrical impedance analysis, ανάλυση βιοηλεκτρικής εμπέδωσης

BMI Body Mass Index, Δείκτης Μάζας σώματος

Carb carbohydrates, υδατάνθρακες

CD40α Cluster of differentiation 40α

CD40L Cluster of differentiation 40L

CHOL cholesterol/χοληστερόλη

CRP C-Reactive Protein/ C Αντιδρώσα Πρωτεΐνη

ΔΜΣ Δείκτης Μάζας Σώματος

DMA διμεθυλαμίνη

DNA Deoxyribonucleic acid δεοξυριβονουκλικό οξύ

E-select E-σελεκτίνη

Fibr ινωδογόνο

GSH γλουταθειόνη

GRAN Granulocytosis

HDL High Density Lipoprotein, λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας

HOMA-IR Homeostatic model assessment-insulin resistance

ICAM-1 Intercellular Adhesion Molecule 1

IL-1α,-6,-10 Interleukin, ιντερλευκίνη-1α,-6,-10

Ins insulin/ινσουλίνη

LFA-1 Lymphocyte function-associated antigen 1

LDL Low Density Lipoprotein, λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας

Lp a λιποπρωτεΐνη A

Mac-1 Macrophage-1 antigen, αντιγόνο μακροφάγου 1

MCP-1, -2, and -3, Monocyte chemotactic protein-1,-2,-3

MCV Mean corpuscular volume

Mid Monocyte, μονοκύτταρο

MIP-1A Macrophage inflammatory protein-1a

MONICA MONItoring system for Cardiovascular disease

MPV Mean platelet volume

NO νιτρικό οξείδιο

NOS συνθάση νιτρικού οξειδίου

PAF Platelet-activating factor, παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων

PAI-1 Plasminogen activator inhibitor-1

PBS Ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών

PCT Αιμοπεταλιοκρίτης

PLT platelets, αιμοπετάλια

PO υπεροξειδάση

PON 1 Παραοξονάση-1

P-sel P-σελεκτίνη

RBC red blood cells, ερυθροκύτταρα

RDW red cell distribution width

Resv ρεσβερατρόλη

SLe(x) Sialyl LewisX

SOD υπεροξειδική δισμουτάση

TAC ολική αντιοξειδωτική ικανότητα

tHcy ομοκυστεΐνη

TRIG triglycerides, τριγλυκερίδια

TGF Transforming growth factor

TNF-α tumor necrosis factor α

tPA Tissue plasminogen activator

TRPV 1 υποδοχέα βανιλλοειδών 1

TXB2 Thromboxane B2, θρομβοξάνη B2

VCAM-1. vascular cell adhesion molecule 1

VII, VIIc παράγοντας πήξης VII, VIIc

VLA-4 Vascular cell adhesion molecule-4

Vwf Von Willebrand factor

WBC white blood cells, λευκοκύτταρα

Θεωρητικό Μέρος

Κεφάλαιο 1:Καρδιαγγειακά νοσήματα

Κεφάλαιο1.1:Εισαγωγή

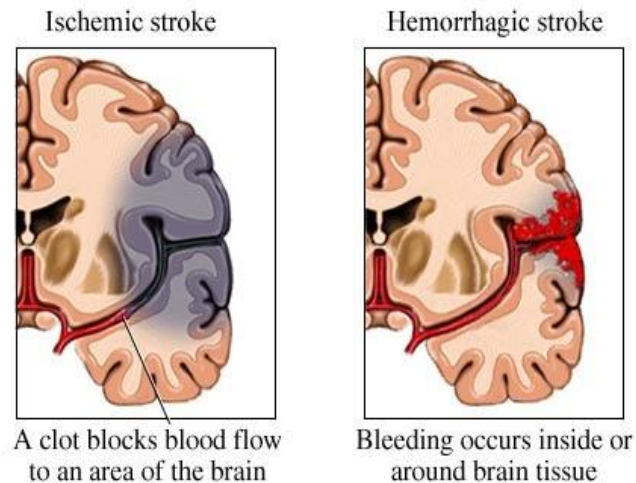
Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι μία από τις κύριες αιτίες θανάτου στην σημερινή εποχή. Τόσο η πρόσληψη όσο και η θεραπεία αυτών αποτελεί φλέγον ζήτημα των επιστημών υγείας. Τι όμως είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα;

Ως καρδιαγγειακά νοσήματα ορίζεται μία ομάδα ασθενειών της καρδιάς και των αγγείων. Η παθολογία και ο μηχανισμός ανάπτυξης αυτών των νοσημάτων είναι η αθηροσκλήρωση, που θα αναλυθεί εκτενώς παρακάτω, η οποία αναπτύσσεται στον ασθενή για πολλά χρόνια και όταν τα πρώτα συμπτώματα αρχίζουν να εμφανίζονται, βρίσκεται ήδη σε προχωρημένο στάδιο [1]. Η αθηροσκλήρωση μπορεί να δημιουργηθεί είτε σε κεντρικά είτε σε περιφερικά αγγεία και να προκαλέσει ένα αριθμό προβλημάτων. Πιο συγκεκριμένα ανάμεσα στα καρδιαγγειακά νοσήματα περιλαμβάνονται:

- α) η στεφανιαία νόσος (νόσος των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τον καρδιακό μυ)
- β) η εγκεφαλική αγγειακή νόσος (νόσος των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τον εγκέφαλο)
- γ) η περιφερική αρτηριοπάθεια (νόσος των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τα χέρια και τα πόδια)
- δ) η ρευματική καρδιοπάθεια (βλάβη στον καρδιακό μυ και καρδιακών βαλβίδων από ρευματικό πυρετό , που προκαλείται από στρεπτοκοκκικά βακτήρια)
- ε) η συγγενή καρδιοπάθεια (δυσμορφίες της καρδιακής δομής υφιστάμενων κατά τη γέννηση)
- στ) η φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή (θρόμβοι αίματος στις φλέβες των ποδιών που μπορεί να αποσπαστούν και να κινηθούν προς την καρδιά και τους πνεύμονες).

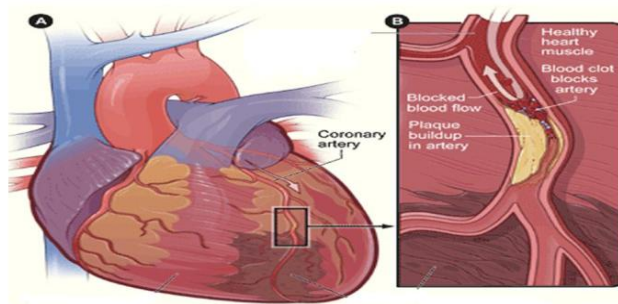
Τα νοσήματα αυτά μπορούν να αναγνωριστούν από κάποια σημεία και συμπτώματα. Η στηθάγχη είναι ένα από αυτά. Χαρακτηρίζεται από οπισθοστερνικό και συσφικτικό πόνο που επέρχεται κυρίως κατά την έντονη προσπάθεια και σταματάει με την διακοπή αυτής. Μπορεί να εμφανιστεί σε έντονη συναισθηματική συμφόρηση, μετά από βαρύ γεύμα και κατά τη διάρκεια της νύκτας. Εμφανίζεται στο αριστερό άνω άκρο, και στα δύο άνω άκρα στην κάτω γνάθο και στο λαιμό. Διαρκεί από 30'' μέχρι 15'. Η κρίση τελειώνει με ερυγές και στομαχικό πόνο [2]. Άλλα κλινικά σημεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι τα οξέα επεισόδια, όπως η καρδιακή προσβολή και το εγκεφαλικό επεισόδιο, που συμβαίνουν αναπάντεχα και

αποβαίνουν μερικές φορές μοιραία πριν προλάβει να δοθεί στους ασθενείς η απαραίτητη ιατρική βοήθεια. Προκαλούνται κυρίως από εναπόθεση λίπους στα εσωτερικά τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων που εμποδίζει τη ροή του αίματος προς την καρδιά ή τον εγκέφαλο. Τα εγκεφαλικά επεισόδια μπορούν επίσης να προκληθούν από αιμορραγία σε ένα αιμοφόρο αγγείο στον εγκέφαλο ή από θρόμβους αίματος [1,3]



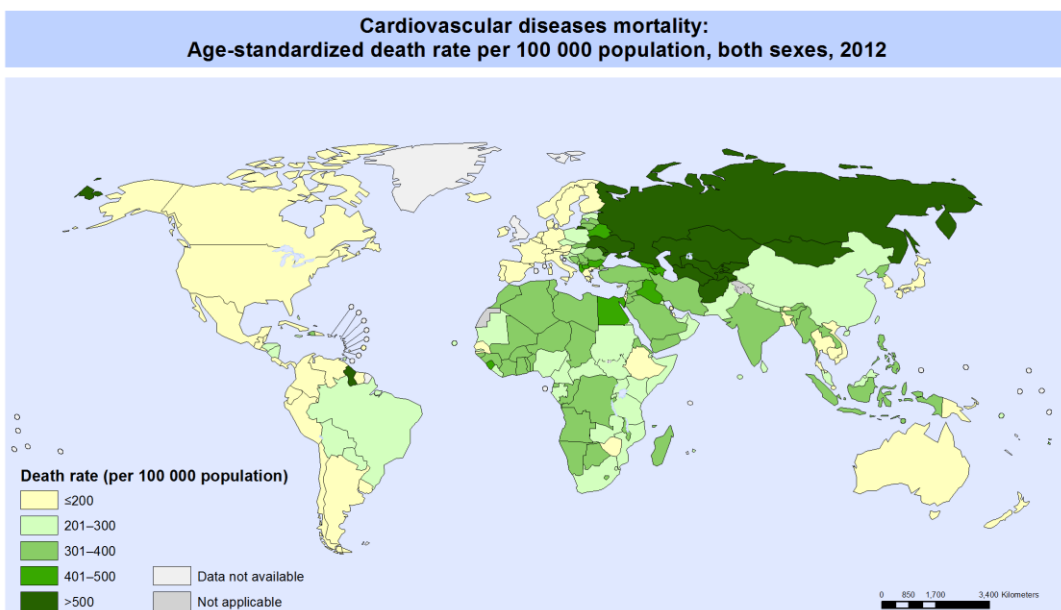
Εικόνα 1.1: ισχαιμικό εγκεφαλικό και αιμοραγικό εγκεφαλικό[4]

Καρδιακή προσβολή



Εικόνα 1.2: Καρδιακή προσβολή λόγω παρεμπόδισης της ροής του αίματος από αθηρωματική πλάκα

Όπως προαναφέρθηκε, τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η κύρια αιτία πρώιμου θανάτου σε όλο τον κόσμο. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες ένας στους πέντε άντρες και μία στις επτά γυναίκες πεθαίνει κάθε χρόνο λόγω των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ο Παγκόσμιος οργανισμός υγείας εκτιμά ότι 16,6 εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν από καρδιαγγειακά νοσήματα κάθε χρόνο. Το 2008 30% όλων των θανάτων παγκοσμίως οφειλόταν στα καρδιαγγειακά νοσήματα, όπου τα 6.2 εκατομμύρια ήταν λόγω εγκεφαλικού επεισοδίου και τα 7.2 εκατομμύρια λόγω στεφανιαίας νόσου [5]. Μέχρι το 2030 εκτιμάται ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα θα οφείλονται για μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων παγκοσμίως (23.3 εκατομμύρια θάνατοι) [5] απ' ότι οι μολυσματικές ασθένειες, οι ασθένειες περιόδου εγκυμοσύνης και περιγεννητικής περιόδου και διατροφικών διαταραχών μαζί. Η ηλικία θανάτου είναι διαφορετική από χώρα σε χώρα με τις χαμηλότερες ηλικίες να εμφανίζονται σε ανεπτυγμένες βιομηχανικές περιοχές και την Λατινική Αμερική και οι υψηλότερες να εμφανίζονται στη Ανατολική Ευρώπη και σε άλλες κάποιες χώρες χαμηλού προς μέτριου εισοδήματος. Γενικότερα τα μεγαλύτερα ποσοστά θανάτων εμφανίζονται στις αναπτυσσόμενες χώρες και μάλιστα όλο και περισσότερο σε μικρές ηλικίες με την πάροδο των χρόνων [6]. Συγκεκριμένα ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας δήλωσε ότι το 80% των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα συμβαίνει στις χαμηλού εισοδήματος χώρες. Στην παρακάτω εικόνα φαίνεται το ποσοστό των θανάτων που προκλήθηκαν από καρδιαγγειακά νοσήματα ανά τον κόσμο σύμφωνα με δημοσίευση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας το 2012.



Εικόνα 1.3: Θάνατοι λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων ανά τον κόσμο βάση δεδομένων του WHO το 2012

Στη μελέτη αναλύεται εκτενέστερα η στεφανιαία νόσος που όπως αναφέρθηκε παραπάνω, αποτελεί ένα από τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Πιο συγκεκριμένα, ως στεφανιαία νόσο ορίζεται η επικάρδια στένωση στεφανιαίων αρτηριών σε ποσοστό μεγαλύτερο από 50% ή η ύπαρξη στεφανιαίας παρέμβασης, στεντ ή αγγειοπλαστική, σε επικάρδιες στεφανιαίες αρτηρίες ή εγχείρηση bypass. Κύρια αιτία της νόσου είναι η απόφραξη των μεγάλων επικάρδιων αγγείων λόγω αθηρωμάτωσης[7].

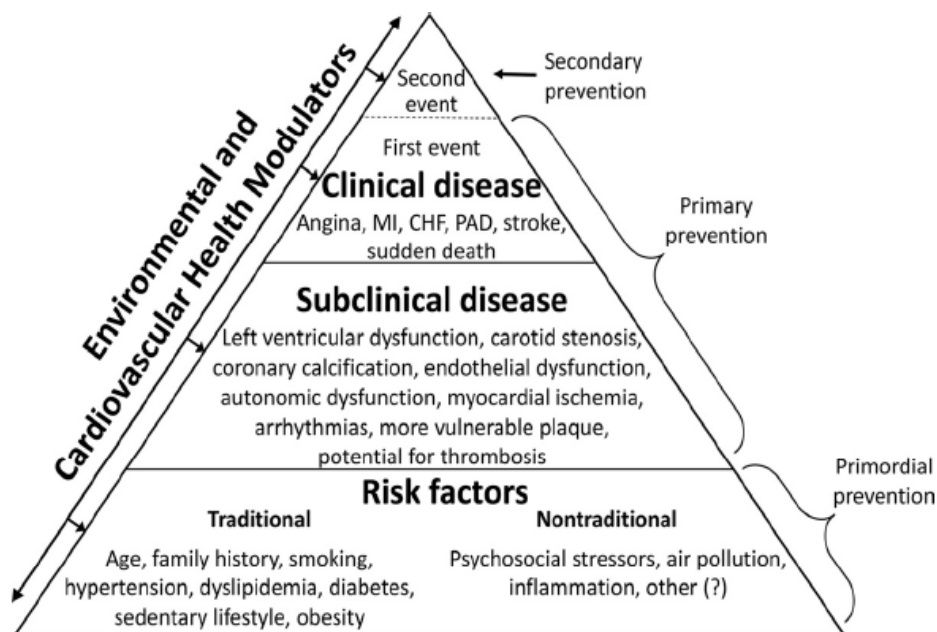
Η νόσος αυτή χωρίζεται σε τέσσερα στάδια σύμφωνα με τον αριθμό ασθενών αρτηριών σε 0, 1, 2 ή 3(αριθμός γκρουπ από 1 έως 4). Εάν υπάρχει σοβαρή στένωση στο στέλεχος της αριστερής αρτηρίας, αυτό ορίζεται ως νόσος των τριών αγγείων και υπάγεται στο γκρουπ 4.

Πιο αναλυτικά για την παθολογία της νόσου, τα στεφανιαία αγγεία μεταφέρουν οξυγόνο στους μυς και απομακρύνουν διοξείδιο του άνθρακα, γαλακτικό οξύ και ιόντα υδρογόνου. Ισχαιμία παρατηρείται όταν οι απαιτήσεις σε οξυγόνο είναι μεγαλύτερες από την μέγιστη αρτηριακή παροχή. Η μειωμένη αυτή παροχή μπορεί να οφείλεται σε αυξημένες ανάγκες π.χ. θυρεοτοξίκωση, ή σε μειωμένη περιεκτικότητα οξυγόνου στο αίμα όπως π.χ. σε περιπτώσεις αναιμίας ή σε συνδυασμό και των δύο. Ο κύριος λόγος απόφραξης των στεφανιαίων αρτηριών και μειωμένης παροχής αίματος άρα και ισχαιμίας είναι οι αθηρωματικές πλάκες [7]. Η αθηροσκλήρωση είναι ένα συστηματικό γεγονός άρα είναι και άμεσα συνδεδεμένο με την στεφανιαία νόσο[8]. Στη στεφανιαία νόσο, η αθηρωματική πλάκα αναπτύσσεται πρώτα μέσα στα τοιχώματα των στεφανιαίων αρτηριών έως ότου η ροή του αίματος προς το μυ της καρδιάς να είναι περιορισμένη. Η νόσος μπορεί να είναι χρόνια, δηλαδή η στένωση της στεφανιαίας αρτηρίας και ο περιορισμός της παροχής αίματος σε τμήμα του καρδιακού μυός αυξάνει όλο και περισσότερο με τη πάροδο του χρόνου, ή μπορεί να είναι οξεία, που προκύπτει από μια ξαφνική ρήξη μιας πλάκας και σχηματισμό ενός θρόμβου ή πήγμα αίματος[9].

Τέλος, η στεφανιαία νόσος μπορεί να εκδηλωθεί με 1. Στηθάγχη, 2. Έμφραγμα, 3. Διαφόρων τύπων αρρυθμίες, 4. Αιφνίδιο θάνατο λόγω οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου και 5. Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια λόγω πολλαπλών αθόρυβων εμφραγμάτων[2]. Κάποιες επιπλέον κλινικές εκδηλώσεις είναι το προκάρδιο θωρακικό άλγος, ο τέταρτος καρδιακός πόνος και η δύσπνοια, η βραδυκαρδία και η ταχυκαρδία[7].

Κεφάλαιο 1.2: Παράγοντες κινδύνου

Η αιτία εμφάνισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθώς και των καρδιακών προσβολών και εγκεφαλικών επεισοδίων είναι συνήθως η παρουσία ενός ή συνδυασμού παραγόντων κινδύνου. Οι παράγοντες αυτοί, είναι πολλαπλοί όπως το κάπνισμα, η ανθυγιεινή διατροφή ή παχυσαρκία, η έλλειψη σωματικής άσκησης, η υπέρταση, ο διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία[1],[3].



Εικόνα 1.4: Πυραμίδα παραγόντων κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων

Οι παράγοντες κινδύνου θα μπορούσαν να χωριστούν τους σε κάποιες κατηγορίες, όπως δηλαδή βιοχημικοί, ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, συμπεριφοριστικοί, και ίσως μία τελευταία κατηγορία παραγόντων βασιζόμενοι σε νεώτερα δεδομένα. Εκτενέστερα:

- Οι βιοχημικοί παράγοντες κινδύνου μπορεί να είναι:
 - 1) Ο σακχαρώδης διαβήτης. Ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη θεωρείται εκείνος που έχει ενημερωθεί για τη διάγνωση του διαβήτη ή που του έχει δοθεί υπογλυκαιμική θεραπεία (διαιτητική, στοματικά αντιδιαβητικά δισκία ή ινσουλίνη)[8]. Η κύρια αιτία θανάτου των διαβητικών ασθενών είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα, οπότε οι δύο αυτές ασθένειες είναι άμεσα συνδεδεμένες[6].

2) Η υπέρταση. Ασθενής με υπέρταση θεωρείται εκείνος που έχει σημειώσει αύξηση της αγγειακής του πίεσης τουλάχιστον σε δύο διαφορετικές περιπτώσεις στο ιατρικό του ιστορικό ή που κάνει χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων (ασθενής με ρυθμισμένη υπέρταση)[8]. Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη 7.6 εκατομμύρια θάνατοι ή αλλιώς το 13.5% των θανάτων συνολικά οφείλεται σε αυξημένη αρτηριακή πίεση[6].

3) Η δυσλιπιδαιμία. Ένας ασθενής θεωρείται ότι έχει δυσλιπιδαιμία όταν κάνει η χρήση φαρμάκων βελτίωσης των ποσοστών των λιπιδίων στο αίμα ή ποσοστά LDL χοληστερόλης μεγαλύτερα από 160mg/dL[8]. Αυξημένα επίπεδα LDL, τριγλυκεριδίων και χαμηλά επίπεδα HDL έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Βελτίωση των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα μέσω μείωσης της πρόσληψης κορεσμένου λίπους από την τροφή συνδέεται και με μειωμένη πιθανότητα θανάτου από καρδιαγγειακά νοσήματα. Αυτό οδήγησε τους επιστήμονες υγείας να αντιληφθούν ότι ο τελευταίος αυτός παράγοντας κινδύνου δεν αποτελεί μία φυσιολογική εξέλιξη με την πάροδο της ηλικίας αλλά προκαλείται κυρίως από τις διαιτητικές συνήθειες της καθημερινής ζωής[6].

- Από τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, εκείνο που θεωρείται παράγοντας κινδύνου, είναι το παθολογικά αυξημένο βάρος, δηλαδή η παχυσαρκία (BMI>30), η οποία τα τελευταία χρόνια να θεωρείται πανδημία, έχει αρνητική επίδραση σε όλους τους άλλους παράγοντες οπότε αποτελεί ένα καθοριστικό παράγοντα κινδύνου[10].

- Συμπεριφοριστικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων θεωρούνται το κάπνισμα, η έλλειψη σωματικής άσκησης, η επιβλαβής χρήση του αλκοόλ και η ανθυγιεινή διατροφή[3].

Αρχικά, το τσιγάρο ευθύνεται για το 30% των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα[10]. Περισσότεροι από 1.000.000 άνθρωποι καπνίζουν παγκοσμίως και ενώ το ποσοστό των καπνιστών μειώνεται στις αναπτυγμένες χώρες, αυξάνεται παγκοσμίως. Η επιτυχημένη διακοπή καπνίσματος έχει αντιστοιχηθεί με μείωση του κινδύνου θανάτου από στεφανιαία νόσο κατά 36%. Επίσης, με τη διακοπή καπνίσματος μειώνεται η πιθανότητα επανεμφράγματος σε εκείνους που είχαν ήδη υποστεί ένα έμφραγμα και μειώνει την πιθανότητα ακαριαίου θανάτου σε εκείνους που πάσχουν από στεφανιαία νόσο. Εκτός από το ενεργητικό, και το παθητικό κάπνισμα επιβαρύνει την υγεία και αυξάνει το ποσοστό κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά 25-30%. Το πόσο το κάπνισμα επιβαρύνει την υγεία εξαρτάται τόσο από τον αριθμό των τσιγάρων όσο και τα χρόνια που είναι ο ασθενής καπνιστής[6],[10]. Δεύτερον, ο καθιστικός τρόπος ζωής που υπερισχύει στις μέρες μας είναι

ένας ακόμα παράγοντας που συμβάλλει στην εμφάνιση των νοσημάτων αυτών [10]. Η έντονη φυσική δραστηριότητα έχει επαλειμμένα αντιστοιχηθεί με τον χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Γενικότερα οι άνθρωποι που ασκούνται συστηματικά στη καθημερινή τους ζωή κινδυνεύουν λιγότερο από πρόωμο θάνατο. Εκτός αυτού, η φυσική δραστηριότητα συμβάλλει στην απόκτηση ενός υγιούς σωματικού βάρους, άρα αλληλεπιδρά και με άλλους παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Μεγαλύτερη πιθανότητα να αθλούνται εμφανίζουν οι άντρες σε σχέση με τις γυναίκες, οι νεότεροι ενήλικες σε σχέση με εκείνους άνω των 50 ετών και οι κάτοικοι των πόλεων σε σχέση με εκείνους της επαρχίας [6] . Σημαντικός παράγοντας για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι το αλκοόλ. Το 39% των ανδρών και το 21% των γυναικών δείχνουν να καταναλώνουν αυξημένη ποσότητα αλκοόλ [10] . Η σχέση του αλκοόλ και της διατροφής με τα καρδιαγγειακά νοσήματα αναλύεται περισσότερο στο δεύτερο κεφάλαιο καθώς αποτελεί και τη βάση αυτής εδώ της μελέτης.

- Τέλος, τα τελευταία χρόνια υπάρχουν και κάποια άλλοι παράγοντες κινδύνου που έχουν προστεθεί στη λίστα. Ένας από τους πρώτους είναι η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας δηλαδή η αύξηση της μάζας περισσότερο από 130g/m^2 επιφάνειας σώματος για τους άντρες και 100g/m^2 για τις γυναίκες. Την υπερτροφία αυτή μπορεί να την προκαλέσουν το αυξημένο σωματικό βάρος, η αυξημένη αρτηριακή πίεση καθώς και η ηλικία. Επίσης είναι [10]:

- ❖ η υπερομοκυστεϊνεμία, δηλαδή τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεϊνης νηστείας που προκαλούν αύξηση της καρδιακής θνησιμότητας.

- ❖ τα αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης Lp(a) αποτελούν παράγοντα κινδύνου διότι ενισχύουν την αθηρογόνο δράση.

- ❖ τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου και άλλων θρομβωτικών παραγόντων που επάγουν την σχηματισμό θρόμβων και αθηρωματικής πλάκας.

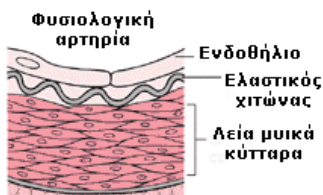
- ❖ το οξειδωτικό στρες, δηλαδή η οξειδωτική τροποποίηση της LDL που αναλύεται παρακάτω.

- ❖ οι λοιμώδεις παράγοντες που μπορεί να προκληθούν από μικροοργανισμούς όπως π.χ. το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ή ο κυτταρομεγαλοϊός που προκαλούν τόσο αγγειακή βλάβη όσο και φλεγμονή

Αλλαγές στον τρόπο ζωής που αφορούν τους παράγοντες κινδύνου, μπορούν να μειώσουν την πιθανότητα εμφάνισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων, οξέων επεισοδίων καθώς και την πιθανότητα θανάτου των ασθενών που κατατάσσονται σε ομάδες υψηλού κινδύνου [1]. Τέτοιες αλλαγές μπορεί να αποτελούν η διακοπή του καπνίσματος, η μείωση του αλατιού στη διατροφή, η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, η τακτική σωματική άσκηση και η αποφυγή επιβλαβούς χρήσης του αλκοόλ. Επιπλέον, η θεραπεία με φάρμακα του διαβήτη, της υπέρτασης και των αυξημένων λιπιδίων του αίματος μπορεί να θεωρηθεί αναγκαία για την πρόληψη καρδιακών προσβολών και εγκεφαλικών επεισοδίων [3] .

Κεφάλαιο 1.3:Αθηροσκλήρωση

Όπως προαναφέρθηκε, η αθηροσκλήρωση είναι η βάση των καρδιαγγειακών νοσημάτων γι αυτό αξίζει και να αναλυθεί εκτενέστερα.



Εικόνα 1.5: Δημιουργία αθηρώματος στο ενδοθήλιο του αγγείου



Ως αθηροσκλήρωση ορίζεται η εναπόθεση πλάκας ανομοιογενούς σύστασης στην επιφάνεια του αρτηριακού τοιχώματος [10] . Υπεργερμένες γραμμές λίπους στο τοίχωμα των αγγείων και κυρίως σε σημεία αυξημένης τάσης, όπως εκεί που κάμπτεται ή χωρίζεται σε κλάδους το αγγείο, υπάρχουν σε όλα τα άτομα ηλικίας άνω των 20. Σε κάποια άτομα όμως η διαδικασία αυτή εξελίσσεται περαιτέρω.

Κατά την έναρξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης οι βασικοί φυσιοπαθολογικοί μηχανισμοί που κυριαρχούν είναι η φλεγμονή, η θρόμβωση και το οξειδωτικό στρες[11]. Οι τρεις αυτοί μηχανισμοί ενοποιούνται από ένα μοριακό μηχανισμού τον οποίον και κατευθύνει ο PAF. PAF είναι το εμπειρικό όνομα του μορίου 1-Ο-αλκυλο-2-ακετυλο-sn-γλυκερο-3-φωσφοχολίνη. Αποτελεί ένα μεσολαβητή ζωτικής σημασία στην φλεγμονώδη απόκριση, και συντίθεται από αρκετούς διαφορετικούς τύπους κυττάρων π.χ. αιμοπετάλια, μονοκύτταρα, μακροφάγα, αφρώδη κύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα επίπεδα του PAF ελέγχονται από τις PAF-

ακετυλδολάσες (PAF-AHS) οι οποίες υδρολύουν την sn-2 ομάδα PAF και την μετατρέπουν σε λυσο-PAF[12] .

Τα επίπεδα του PAF στο αίμα αυξάνονται κάτω από παθοφυσιολογικές, φλεγμονώδεις καταστάσεις, κατά τη διάρκεια οξειδωτικού στρες από την οξείδωση της LDL και την υπεροξείδωση των φωσfolιπιδικών κυτταρικών μεμβρανών. Αυτό μπορεί να προκύψει από 1) ανεπάρκεια εξωγενών που λαμβάνονται με την τροφή ή ενδογενών αντιοξειδωτικών και 2) μείωση της δραστηριότητας του PAP-AH. Έχει δειχθεί ότι η δράση του PAF ελέγχεται από εξωγενείς που λαμβάνονται με την τροφή ή ενδογενείς ανταγωνιστές του. Η απουσία τέτοιων ανταγωνιστών μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη δραστηριότητα του μορίου. Ο PAF αυξάνει τη παραγωγή οξυγόνων μορίων που προκαλούν την οξείδωση της LDL χοληστερόλης της αθηρωματικής πλάκας. Η οξειδωμένη LDL με την σειρά της αυξάνει την συγκέντρωση του PAF [12].

Η αλληλεπίδραση του PAF με τα διάφορα κύτταρα προκαλεί την παραγωγή κυτοκινών, ενζύμων, σελεκτινών, ιντεγκρινών κ.α. Τέτοια μόρια βοηθούν την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. Σε αυτή τη φάση της αθηροσκλήρωσης τα κύτταρα του ενδοθηλίου είναι ήδη ενεργοποιημένα, και η διαπερατότητα αυτού αυξημένη. Οι σελεκτίνες προκαλούν την αλληλεπίδραση των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων τα οποία με τη μεσολάβηση των ιντεγκρινών προσκολλούνται στο ενδοθήλιο. Τα λευκοκύτταρα αμέσως μετά την προσκόλληση, εισχωρούν στην υποενδοθηλιακή μήτρα. Αυτό οδηγεί σε συσσώρευση μονοκυττάρων τα οποία διαφοροποιούνται σε μακροφάγα. Επίσης, η αυξημένη διαπερατότητα διευκολύνει την προέλαση μορίων του αίματος, οξειδωμένης LDL κ.α. . Η οξειδωμένη LDL τελικά οδηγεί την μετατροπή των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα. Η φαγοκύτωση των μακροφάγων και των αφρωδών κυττάρων προκαλεί την αύξηση της συγκέντρωσης του PAF.

Καθώς τα αφρώδη συσσωρεύονται, το πάχος του έσω χιτώνα του ενδοθηλίου αυξάνει. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων οδηγεί σε μία αλλοιωμένη μορφολογία του υποενδοθηλίου. Η αυξημένη συγκέντρωση των αφρωδών κυττάρων και λευκοκυττάρων οδηγεί στην δημιουργία της «λιπαρής λωρίδας», πρώιμου σταδίου της αθηροσκλήρωσης. Τα αιμοπετάλια, τα λευκοκύτταρα, η οξειδωμένη LDL και ο PAF προκαλούν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Όλοι αυτοί οι μοριακοί μηχανισμοί που λαμβάνουν χώρα οδηγούν σε μορφολογικές αλλοιώσεις. Τα πολλαπλασιασμένα λεία μυϊκά κύτταρα σχηματίζουν ένα "ινώδες καπάκι" στην άκρη της λιπαρής λωρίδας και μεταναστεύσουν μέσα σε αυτήν. Τα μονοκύτταρα συνεχώς

προσκολλούνται και μεταναστεύσουν στον υποενδοθηλιακό χώρο, με αποτέλεσμα όλη η περιοχή της βλάβης να αυξάνει σε μέγεθος.

Μέσα στην περιοχή της βλάβης, η φλεγμονή οδηγεί σε νέκρωση των κυττάρων και περαιτέρω στρατολόγηση μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων με ταυτόχρονη απελευθέρωση κυτοκινών, αυξητικών παραγόντων, και πρωτεολυτικών ενζύμων. Καθώς η βλάβη επεκτείνεται, η ροή σε κάποιο σημείο της αρτηρίας μειώνεται. Ο PAF επάγει την απελευθέρωση ελαστάσης, η οποία διασπά τα συστατικά εξωκυτταρικής μήτρας. Τα αφρώδη κύτταρα του κεντρικού σημείου της βλάβης πεθαίνουν, δημιουργώντας ένα νεκρωτικό πυρήνα, μέσα στον οποίο βρίσκονται κρύσταλλοι χοληστερόλης, καθώς και ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα και ασβέστιο. Ο συνδυασμός των τελευταίων δύο μορίων ονομάζεται και "ινώδη πλάκα". Σε προχωρημένες ινώδεις πλάκες, το ενδοθήλιο μπορεί να σχιστεί ιδίως στις λεπτές περιοχές από το ινώδες καπάκι, με αποτέλεσμα αιμορραγία, θρόμβωση, και τέλος, οξεία απόφραξη του αρτηριακού αυλού. Αυτό οδηγεί τελικά στην ισχαιμία που αποτελεί και το πρώτο σημάδι του τελικού σταδίου μιας διαδικασίας που εξελίσσεται πολλά χρόνια[12].

Κεφάλαιο 1.4: Διατροφή και καρδιαγγειακά νοσήματα

Η επίδραση της καθημερινής διατροφής στην υγεία και στην εμφάνιση νοσημάτων είναι πολύ μεγάλη και γι αυτό το λόγο αποτελεί και θέμα πολλών μελετών. Επειδή τα τρόφιμα και ο τρόπος διατροφής είναι κάτι το οποίο όλοι οι άνθρωποι έρχονται καθημερινώς σε επαφή, μπορούν να αποτελέσουν πολλές φορές τόσο τη λύση όσο και τρόπο πρόληψης πολλών νοσημάτων.

Πιο συγκεκριμένα, στα καρδιαγγειακά νοσήματα, διάφορα διατροφικά πρότυπα π.χ. Μεσογειακή δίαιτα, ήδη αποτελούν μέρος της θεραπείας και πολλές φορές είναι ίσως ο πρώτος παράγοντας κινδύνου που χρειάζεται αλλαγή[13],[14]. Πολλές φορές όμως επειδή οι θετικές επιδράσεις της δίαιτας αργούν να φανούν, ενώ οι επιδράσεις μίας φαρμακευτικής αγωγής εμφανίζονται κατευθείαν η δίαιτα μπαίνει σε δεύτερη μοίρα από τους ασθενείς έχοντας συνήθως μη επιθυμητά αποτελέσματα[15]. Γι αυτό, με την πάροδο των χρόνων δίνεται όλο και περισσότερη έμφαση στη δίαιτα των ασθενών από τους επιστήμονες υγείας. Έτσι λόγω της επιρροής της δίαιτας στην υγεία αλλά και τον σημαντικό ρόλο που διακατέχει συγκεκριμένα στην πρόσληψη και στη θεραπεία των καρδιαγγειακών νοσημάτων, σχεδόν όλα

τα διατροφικά πρότυπα, όλες οι ομάδες τροφίμων αλλά ακόμα και συγκεκριμένα τρόφιμα και συστατικά αυτών έχουν μελετηθεί στο πως επηρεάζουν τόσο τον κίνδυνο εμφάνισης όσο και την εξέλιξη των νοσημάτων αυτών.

Αρχικά θα αναλυθούν τα κύρια συστατικά των τροφίμων σε σχέση με τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

-Το λίπος

Από πολλές έρευνες έχει αποδειχθεί η άμεση συσχέτιση των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα με τα ποσοστά κορεσμένων και ακόρεστων λιπαρών που λαμβάνονται μέσω της τροφής. Τα ποσοστά των κορεσμένων λιπαρών έχουν άμεση σχέση με τη στεφανιαία νόσο, ενώ το ποσοστό ολικού λίπους και του μη κορεσμένου έχει μικρότερη σχέση. Επίσης, τα μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα εμφανίζουν πιο έντονη ευεργετική δράση έναντι των κορεσμένων όπως πολλές έρευνες έχουν αποδείξει. Συγκεκριμένα, ένα διαιτητικό πρότυπο Δυτικού τύπου με αυξημένα επίπεδα κορεσμένου λίπους, χαμηλά επίπεδα αντιοξειδωτικών και λιπαρών που βρίσκονται στα ψάρια αυξάνει τον κίνδυνο αθηροσκλήρωσης[15],[16].

-Οι υδατάνθρακες

Οι υδατάνθρακες επίσης έχουν επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ και στην δημιουργία της αθηροσκλήρωσης. Δίαιτες χαμηλές σε υδατάνθρακες και υψηλές σε λίπος και πρωτεΐνη ή δίαιτες υψηλές σε υδατάνθρακες και χαμηλές σε λίπος μπορεί να έχουν θετικές επιπτώσεις όσον αφορά την αθηροσκλήρωση και την στεφανιαία νόσο. Επειδή όμως ταυτόχρονα εμφανίζουν και κάποιες σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις όπως π.χ. κέτωση δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην θεραπεία αυτών των νοσημάτων. Η αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών γίνεται συνήθως από μόνο ή πολυακόρεστα λιπαρά αφού θεωρείται πιο ευεργετικό σχετικά με την αντικατάσταση τους από υδατάνθρακες[15].

Δεύτερον, θα αναλυθεί η ποσότητα της τροφής που κάποιος λαμβάνει καθημερινά, η οποία μετριέται σε θερμίδες. Πρέπει κάποιος να διατηρεί ένα σταθερό ενεργειακό ισοζύγιο για τη απόκτηση ενός υγιούς σωματικού βάρους. Αυτό πραγματοποιείται ισορροπώντας τις θερμίδες που καταναλώνει με αυτές που προσλαμβάνει. Στην περίπτωση υπέρβαρου ή παχύσαρκου Δείκτη Μάζας Σώματος(BMI), τότε είναι απαραίτητο να ακολουθείται ένα διαιτολόγιο που να επιτυγχάνει αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας μέχρι την απόκτηση φυσιολογικού βάρους.

Εκτός όμως από την ποσότητα των θερμίδων ιδιαίτερη σημασία έχει η προέλευσή τους [3]. Οπότε τρίτη θα αναλυθεί η ποιότητα της τροφής που καταναλώνεται από έναν ασθενή, δηλαδή από ποιες ομάδες τροφίμων αυτή προέρχεται.

-Ομάδα κρέατος

Η κατανάλωση κρέατος (λευκού, κόκκινου αλλά και επεξεργασμένου) μελετάται συνεχώς, καθώς έχει κατηγορηθεί επανειλημμένως για την θετική σχέση που εμφανίζει με την εμφάνιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Σε μία μελέτη ανασκόπησης, που πραγματοποιήθηκε το 2014 από την Evelyn Battaglia Richi, φάνηκε ότι ο κίνδυνος οξέος επεισοδίου αυξάνεται όσο αυξάνεται και η κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος. Επίσης, ο κίνδυνος θανάτου από καρδιαγγειακά νοσήματα φάνηκε να έχει θετική σχέση με την αυξημένη κατανάλωση το επεξεργασμένου όσο και ανεπεξέργαστου κρέατος [17].

-Ομάδα λίπους

Ένα άλλο συστατικό της δίαιτας που έχει κατηγορηθεί αρκετά είναι τα λίπη. Οι συστάσεις διαφόρων οργανισμών προτείνουν το λίπος που προσλαμβάνεται από την τροφή να αποτελεί το 25-30% των συνολικών θερμίδων ενώ πιο συγκεκριμένα τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα να αποτελούν το 6-11% και τα κορεσμένα κάτω από το 10% . Παρόλα αυτά όμως φαίνεται ότι γενικά καταναλώνονται μεγαλύτερα ποσοστά κορεσμένου λίπους και μικρότερα ποσοστά πολυακόρεστων λιπαρών οξέων γεγονός που έχει δυσμενείς επιπτώσεις για την υγεία [18].

-Ομάδα φρούτων και λαχανικών

Άλλες έρευνες μελετούν την επίδραση των φρούτων και των λαχανικών στην εμφάνιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Όλες οι μελέτες αποδεικνύουν τον προστατευτικό ρόλο των τροφίμων αυτών και την ικανότητά τους να μειώνουν τα ποσοστά εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών έχει επίσης συσχετιστεί με χαμηλότερη αρτηριακή πίεση ακόμα και σε λαούς με αυξημένη κατανάλωση λιπαρών και

χαμηλότερο Δείκτη Μάζας Σώματος. Η ευεργετική δράση των τροφίμων αυτών μπορεί να οφείλεται τόσο στην ποσότητα των μικροσυστατικών που περιέχουν, στις χαμηλές τους θερμίδες ή και στην αντιοξειδωτική τους δράση[19].

-Ομάδα δημητριακών

Μία άλλη ομάδα τροφίμων που έχει μελετηθεί η σχέση της με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, είναι τα δημητριακά και κυρίως τα ολικής άλεσης που περιέχουν μεγάλη ποσότητα φυτικών ινών. Ο Αμερικάνος Οργανισμός υγείας(ΑΗΑ) προτείνει να καταναλώνονται 25-30γρ διαιτητικών ινών την ημέρα, οι οποίες έχουν αποδειχτεί προστατευτικές έναντι στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι μηχανισμοί που μπορεί να τους προσδίδουν αυτή την δράση είναι πολλοί, όπως π.χ. τα ρυθμισμένα επίπεδα μεταγευματικής γλυκόζης που επιφέρουν, οι αντιοξειδωτικές τους δράση, η μείωση της φλεγμονής, της αρτηριακής πίεσης κ.α. [19].

Έχοντας μελετήσει λοιπόν όλες τις ομάδες τροφίμων, έχει διαμορφωθεί μία γενική εικόνα για το ποια τρόφιμα και ποια συστατικά τροφίμων έχουν θετική και ποιά αρνητική σχέση με την εμφάνιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Με αυτό τον τρόπο μπορούν να αναγνωριστούν τα διατροφικά πρότυπα, τα οποία και που απαντούν καλύτερα στις ανάγκες για πρόληψη και θεραπεία αυτών των νοσημάτων. Ένα από αυτά, η Μεσογειακή διατροφή, είναι και εκείνο που αντιπροσωπεύει τις συνήθειες των ελλήνων και βρίσκεται πιο κοντά στην καθημερινή τους διατροφή. Πρώτη, η μελέτη των 7 χωρών το '60 ήταν αυτή που μίλησε για τη θετική επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στην υγεία. Η διατροφή αυτή έχει συσχετιστεί με χαμηλότερα ποσοστά ισχαιμικής καρδιακής νόσου και θανάτου από καρδιαγγειακά νοσήματα. Η Μεσογειακή διατροφή είναι πλούσια σε λαχανικά, φρούτα και δημητριακά. Το ελαιόλαδο είναι εκείνο που χρησιμοποιείται περισσότερο σε σχέση με άλλα λίπη το οποίο περιέχει περισσότερα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα τα οποία έχουν θετική συσχέτιση με τη μείωση της LDL[15]. Προτιμάται το ψάρι και το άσπρο κρέας, ενώ το κόκκινο και το επεξεργασμένο κρέας εμφανίζεται σπάνια. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα βρίσκονται και αυτά στα προϊόντα μέτριας προς υψηλής κατανάλωσης[20]. Τέλος, από την μεσογειακή δίαιτα δεν θα μπορούσε να λείπει το αλκοόλ, και πιο συγκεκριμένα το κόκκινο κρασί το οποίο φαίνεται ότι σε μέτρια κατανάλωση είναι προστατευτικό έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως θα αναλυθεί και παρακάτω, και μπορεί να αποτελεί ακόμα ένα παράγοντα που εξηγεί την καρδιοπροστατευτική δράση της Μεσογειακής Διατροφής[21].

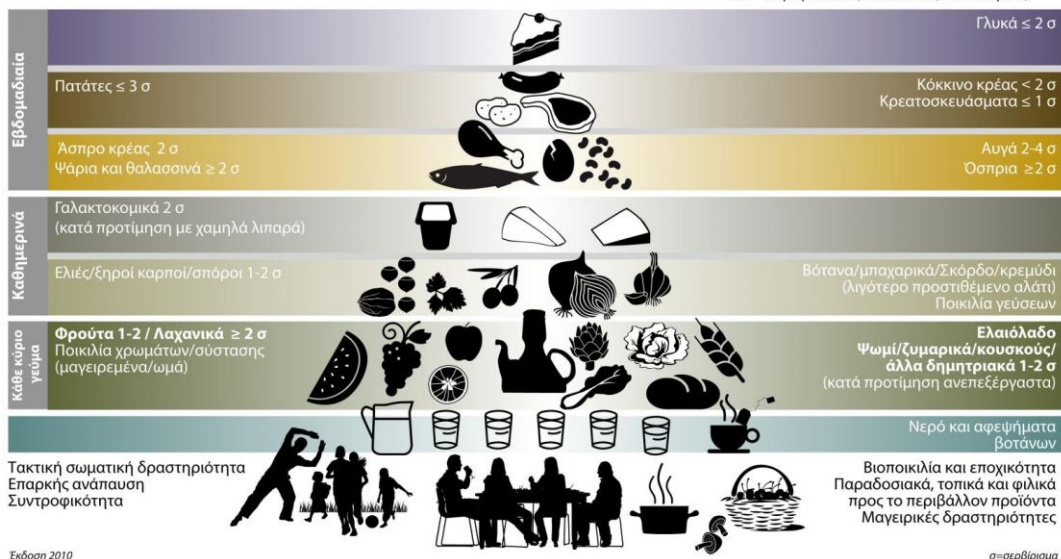
Μεσογειακή διατροφή: ένας τρόπος ζωής για το σήμερα

Διατροφικές οδηγίες για ενήλικες

Σερβίρισμα (σ): μικρότερο της τυπικής μερίδας εστιατορίου, ποικίλει ανά τρόφιμο



Κατανάλωση κρασιού με μέτρο, σεβόμενοι τις κοινωνικές πεποιθήσεις



© 2010 Fundación Dieta Mediterránea
Η διαίτη της πυραμίδας δεν έχει περιγραφεί συνολικά η διαίτη της

Έκδοση 2010

σ=σερβίρισμα



Fundación
Dieta Mediterránea

ICAF
International Commission on the
Anthropology of Food and Nutrition



Predimed
Prevention and Promotion of Mediterranean Diet



Ciiscam
Mediterranean Commission on
Intercultural Health and Community Medicine



Εικόνα 1.6: Πυραμίδα Μεσογειακής διαίτας όπως την ορίζει το Ίδρυμα Μεσογειακής Δίαιτας

Κεφάλαιο 2: Το κρασί

Κεφάλαιο 2.1: Κατανάλωση αλκοόλ και καρδιαγγειακά νοσήματα.

Επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν τόσο την βλαβερή όσο και την ευεργετική δράση του αλκοόλ στα καρδιαγγειακά νοσήματα [22],[23],[24],[24]. Η ισορροπία ανάμεσα στις δύο αυτές δράσεις εξαρτάται από την ποσότητα αλκοόλ που κάποιος καταναλώνει, τον τρόπο, δηλαδή την συχνότητα που το καταναλώνει και το είδος αλκοολούχων ποτών που προτιμάει.

Αρχικά όσον αφορά την ποσότητα, η κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να διαχωριστεί σε ελαφριά, μέτρια και υψηλή. Οι ορισμοί αυτών των εννοιών στη βιβλιογραφία είναι ποικίλοι, αυτός όμως που υπερिσχύει ορίζει την μέτρια κατανάλωση αλκοόλ ως την κατανάλωση μιας μερίδας αλκοόλ την ημέρα για τις γυναίκες και δύο για τους άντρες[25],[26]. Κατανάλωση μεγαλύτερη από αυτή θεωρείται υψηλή και κατανάλωση μικρότερης αυτής θεωρείται ελαφριά. Τι ορίζεται όμως μία μερίδα αλκοόλ; Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία μία μερίδα αλκοόλ περιέχει 14gr αιθανόλης δηλαδή 360mL μπύρας (5%αιθανόλης), 150mL κρασιού (12% αιθανόλης), 45mL άλλου αλκοολούχου ποτού(40% αιθανόλης). Η κατανάλωση αλκοόλ επίσης μπορεί να υπολογιστεί σε μονάδες (units, U) όπου 1U είναι ίσο με 10mL ή 8gr αιθανόλης που ισούται με την μέση ποσότητα αλκοόλ που ένας ενήλικας μπορεί να μεταβολίσει σε μία ώρα. Αυτό για παράδειγμα ισούται με 25mL ούισκι, 180mL μπύρας, 75mL κρασί[26].

Δεύτερον, ο τρόπος (συχνότητα) με τον οποίο κάποιος καταναλώνει το αλκοόλ επίσης παίζει πολύ σημαντικό ρόλο. Μπορεί κάποιος να καταναλώνει 7 μερίδες αλκοόλ εβδομαδιαία με δύο τρόπους. Πρώτον, να καταναλώνει 1 μερίδα αλκοόλ την ημέρα για μια εβδομάδα και δεύτερον 7 μερίδες αλκοόλ μέσα στην ίδια μέρα. Ο δεύτερος τρόπος κατανάλωσης ονομάζεται “binge drinking”. Οι 7 μερίδες ισομοιρασμένες σε 7 ημέρες μπορεί να είναι καρδιοπροστατευτικές ενώ καταναλωμένες όλες σε μία μέρα μπορεί να αποτελούν κίνδυνο θνησιμότητας και εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων[27].

Τρίτον, εκτός από την συχνότητα και την ποσότητα του αλκοόλ που καταναλώνει κάποιος, σημαντικό ρόλο παίζει και η ποιότητα δηλαδή το είδος αλκοολούχου ποτού που κάποιος καταναλώνει. Κάποιες έρευνες μελετούν την κατανάλωση διαφορετικών αλκοολούχων ποτών. Η μέτρια κατανάλωση κρασιού εμφανίζει τη μεγαλύτερη προστασία απέναντι στα καρδιαγγειακά νοσήματα, αλλά και η κατανάλωση μπύρας (3-5 ποτήρια/ημέρα) είναι πιο καρδιοπροστατευτική από την αποχή από το αλκοόλ. [28]



Εικόνα 2.1: Διάγραμμα θνητότητας-κατανάλωσης αλκοόλ. Η θνητότητα είναι μεγαλύτερη στους απέχοντες, μειώνεται στους καταναλωτές μέτριας ποσότητας αλκοόλ και ξανά αυξάνεται στους καταναλωτές υψηλής ποσότητας[22].

Μία επιδημιολογική έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Αγγλία μελέτησε 12.321 Βρετανούς γιατρούς από το 1978 μέχρι το 1991 που συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο για το είδος και την ποσότητα αλκοόλ που καταναλώνουν. Το 1991 το ένα τρίτο αυτών είχε αποβιώσει και μέσω μίας καμπύλης σχήματος U αποδείχτηκε χαμηλότερη θνησιμότητα σε αυτούς που κατανάλωναν 8-12 μερίδες αλκοόλ ανά εβδομάδα(1-2/ημέρα) σε σχέση με αυτούς που κατανάλωναν 24 μερίδες την εβδομάδα[29].

Μία δεύτερη επιδημιολογική έρευνα, η «Physicians Health Study» μελέτησε 21.537 άντρες που παρακολουθούνταν 12 χρόνια. Εκείνοι οι οποίοι κατανάλωναν 2-6 ποτά την εβδομάδα (κρασί μύρα ή άλλου είδους αλκοόλ) παρουσίαζαν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων από τους απέχοντες[30].

Μία τρίτη επιδημιολογική έρευνα, είναι η «Nurses' Health Study»(10), η οποία μελέτησε 87,562 γυναίκες, 34-59 χρονών και τις συνήθειες τους στην κατανάλωση αλκοόλ, που παρακολουθήθηκαν για 4 χρόνια. Μικρότερη ήταν η πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων ή εγκεφαλικού επεισοδίου στις γυναίκες που κατανάλωναν μισή ή μία μερίδα αλκοόλ των 10-15γρ. Αυτή η μελέτη αποδείχτηκε πολύ σημαντική γιατί απέδειξε την ευεργετική επίδραση της μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ και στις γυναίκες[31].

Μία άλλη επιδημιολογική έρευνα, μελέτησε 323 άντρες και 220 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε αγγειογραφία και φάνηκε ότι η στένωση των αρτηριών ήταν μεγαλύτερη στους απέχοντες από τους καταναλωτές αλκοόλ[32].

Σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες λοιπόν, έχει παρατηρηθεί μειωμένος κίνδυνος θανάτου από στεφανιαία νόσο και οξεία αιμορραγικά επεισόδια στους καταναλωτές μέτριας ποσότητας αλκοόλ σε σχέση με τους απέχοντες.

Κεφάλαιο 2.2: Αλκοόλ και βιοχημικοί δείκτες

Η αλκοόλη είναι ο κύριος παράγοντας στον οποίο οφείλεται η προστασία που εμφανίζουν τα αλκοολούχα ποτά έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η αιθανόλη μειώνει την LDL, αυξάνει την HDL, και αποτελεί αποτρεπτικό παράγοντα για την συσσώρευση των αιμοπεταλίων[33]. Η αιθανόλη φαίνεται να στοχεύει σε συγκεκριμένους υποδοχείς της επιφάνειας των κυττάρων προκαλώντας αλλαγές στη σύνδεση των πρωτεϊνών με τα λιπίδια της επιφάνειας. Η σύνδεση αυτή τελικά επηρεάζει την παραγωγή μορίων σηματοδότησης και την μετακίνηση πρωτεϊνών μέσα και έξω από το κύτταρο[34]. Η αιθανόλη λοιπόν επηρεάζει τη δράση των λιποπρωτεϊνών, την ινωδόλυση, το οξειδωτικό στρες, την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, την ευαισθησία στην ινσουλίνη, την πήξη του αίματος και την υγεία του ενδοθηλίου. Σχετίζεται επίσης θετικά με την αυξημένη παραγωγή NO του ενδοθηλίου μέσω αύξηση της έκφρασης και της δραστηριότητας της συνθάσης νιτρικού οξειδίου (NOS) και ενεργοποίησης των καναλιών του υποδοχέα βανιλλοειδών 1 (TRPV1) στις νευρικές απολήξεις τα οποία τελικά απολευθερώνουν καλσιτονίνη που είναι αγγειοδιαστολική[35].

Οι μηχανισμοί που ίσως εξηγούν τον μειωμένο αυτό κίνδυνο που προσφέρει η αιθανόλη έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι τρεις: α) αύξηση της HDL, β) αύξηση της ινωδόλυσης και γ) ενεργοποίηση της κινάσης C-ε για προστασία από έμφραγμα του μυοκαρδίου[36].

Α) Εκτός από τα άτομα με σοβαρή ηπατική νόσο, η πρόσληψη αλκοόλ αυξάνει τα επίπεδα της HDL με μηχανισμούς που δεν είναι απόλυτα κατανοητοί. Η αντίστροφη αυτή σχέση μεταξύ των επιπέδων της HDL και τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου πιθανόν προκύπτουν από την απομάκρυνση των αθηρωματικών πλακών στις μεγάλες αρτηρίες το οποίο εν τέλει προλαμβάνει την οξείδωση των ιστών της LDL χοληστερόλης. Κατά την οξείδωσή αυτή, παράγονται ισχυρά προ-φλεγμονώδη μόρια, όπως είναι ο PAF και τα οξειδωμένα φωσφολιποειδή (οξειδωμένες φωσφατιδυλοχολίνες, oxPC), στα οποία οφείλει κατά κύριο λόγο την αθηρογόνο δράση της η LDL. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι οι καταναλωτές

μέτριας ποσότητας αλκοόλ παρουσιάζουν περίπου μισή φορά χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης Στεφανιαίας νόσου λόγω υψηλότερων επιπέδων της HDL καθώς και υποκλασμάτων αυτής, γνωστά ως HDL2 και HDL3 [22]. Τα τριγλυκερίδια, επίσης, παίζουν έναν σημαντικό αλλά ανεξάρτητο ρόλο στον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Η συσχέτιση της αλκοόλης με τα τριγλυκερίδια πιθανόν είναι αρνητική, διότι μερικοί καταναλωτές έχουν σημαντικά αυξημένα τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο αίμα. Ωστόσο, ελαφρά μέτρια κατανάλωση αλκοόλ σπάνια προκαλεί αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων.

Β) Οι θρόμβοι που μπορούν να αποφράξουν τα στεφανιαία αγγεία και να προκαλέσουν έμφραγμα μπορούν να διασπαστούν μέσω της ινωδόλυσης. Κύριο συστατικό αυτής της διαδικασίας είναι η πλασμίνη η οποία βρίσκεται στο σώμα ως ένα πρόδρομο μόριο, το πλαμινογόνο, το οποίο μετατρέπεται σε πλασμίνη με τη βοήθεια των μορίων όπως π.χ. ο ενεργοποιητής πλασμινογόνου ιστού (tPA). Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ είναι και αυτή που βοηθάει την έκφραση τέτοιων μορίων που τελικά διευκολύνουν και την διάσπαση των θρόμβων[36].

Γ) Το αλκοόλ μπορεί να προστατέψει τον μυ της καρδιάς από παρατεταμένο επεισόδιο ισχαιμίας το οποίο κανονικά θα οδηγούσε σε έμφραγμα. Μελέτες απόδειξαν ότι αυτό το φαινόμενο βασίζεται στην ενεργοποίηση της κινάσης ePKC. Τα ένζυμα αυτά προσθέτουν μία φωσφορική ομάδα στις πρωτεΐνες και αυτό οδηγεί σε αλλαγή της δράσης της πρωτεΐνης και της θέσης της μέσα στο κύτταρο το οποίο αλλάζει την εξέλιξη πολλών σημαντικών διαδικασιών[36], [37].

Πέραν αυτών των μηχανισμών, το αλκοόλ αλληλεπιδρά με τον ανθρώπινο οργανισμό και σε άλλα πολλά επίπεδα, επηρεάζοντας παράλληλα και την ροή διαφόρων δεικτών. Στην παρούσα μελέτη εστιάσαμε κυρίως στην ινσουλίνη και την P-σελεκτίνη. Γι αυτό παρακάτω θα αναλυθούν οι δείκτες αυτοί και η αλληλεπίδρασή τους με το αλκοόλ.

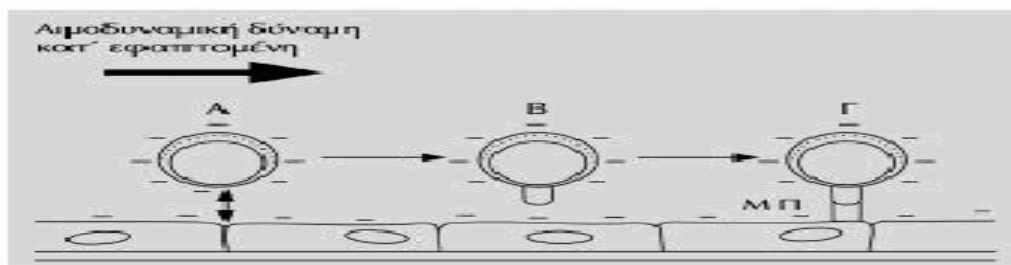
Γλυκόζη-Ινσουλίνη

Η αντίσταση στην ινσουλίνη δεν συνδέεται μόνο με τον σακχαρώδη διαβήτη αλλά και με την παθογένεια της παχυσαρκίας και την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ο Flanagan και οι συνεργάτες συσχέτισαν την ευαισθησία στην ινσουλίνη με την κατανάλωση αλκοόλ σε 154 εθελοντές. Τα αποτελέσματα έδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και στην μέτρια κατανάλωση αλκοόλ ανεξαρτήτου φύλου[38]. Ο Wei και οι συνεργάτες του μελέτησαν την γλυκόζη νηστείας πλάσματος σε 8.663 άντρες και παρατήρησαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη, άρα αντίσταση στην

ινσουλίνη, που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, στα άτομο που καταναλώναν μεγάλη ποσότητα αλκοόλ σε σύγκριση με αυτούς που καταναλώναν μέτρια ποσότητα αλκοόλ[39]. Τα αποτελέσματα από τις δύο μελέτες έρχεται να υποστηρίξει μία τρίτη, η «The Hoorn Study» , της οποίας τα συμπεράσματα δείχνουν ότι μία μέτρια κατανάλωση αλκοόλ συνδέεται με μειωμένη θνησιμότητα και εμφάνιση Σακχαρώδη διαβήτη[40]. Από τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών, φαίνεται ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ συσχετίζεται θετικά με την ευαισθησία στην ινσουλίνη, την μειωμένη εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη άρα και Σακχαρώδη Διαβήτη.

P-σελεκτίνη

Η P-σελεκτίνη ανήκει στην ομάδα των σελεκτινών και είναι ένα μόριο προσκόλλησης. Τα μόρια προσκόλλησης συνδεδεμένα σε υποδοχείς γειτονικών κυττάρων διευκολύνουν τόσο την μεταφορά των κυττάρων όσο και την επικοινωνία των κυττάρων. Η έκφρασή τους επηρεάζεται ποσοτικά και ποιοτικά από το ερέθισμα του περιβάλλοντος. Για την P-σελεκτίνη π.χ. το ερέθισμα μπορεί να είναι η θρομβίνη. Λαμβάνει χώρα στις αλληλεπιδράσεις κυττάρου-κυττάρου και παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην αιμόσταση, την φλεγμονή άρα και στην αθηρογένεση. Τα συνδεδεμένα αιμοπετάλια στο ενδοθήλιο με τη βοήθεια της P-σελεκτίνης προσκολλούν λευκοκύτταρα. Συγκεκριμένα, η P-σελεκτίνη συνδέεται σε ένα υποδοχέα των λευκοκυττάρων. Αυτό ενεργοποιεί ένα καταρράκτη αντιδράσεων ενεργοποίησης ενός δεύτερου υποδοχέα των λευκοκυττάρων με τελικό αποτέλεσμα την ισχυρή προσκόλληση των λευκοκυττάρων στα αιμοπετάλια. Η σύνδεση της P-σελεκτίνης με τον πρώτο υποδοχέα οδηγεί στην υπερέκφραση του ιστικού παράγοντα των λευκοκυττάρων και συνθέτονται κυτοκίνες και άλλα μόρια απαραίτητα για τη δημιουργία θρόμβου αλλά και φλεγμονής [41] . Όπως αναφέρεται παρακάτω, οι πολυφαινόλες του κρασιού έχουν την δυνατότητα να επηρεάζουν την προσκόλληση αυτή των λευκοκυττάρων που τελικά οδηγεί σε θρομβογένεση.



Εικόνα 4. Η έκφραση των μορίων προσκόλλησης (ΜΠ) (Β) προάγει την προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων στο ενεργοποιημένο αγγειακό ενδοθήλιο (Γ), υπερνικωμένων των ηλεκτρικών απωστικών δυνάμεων των επιφανειακών φορτίων και της κατά τόπους κατ' εφ'απτομένη αιμοδυναμικής δύναμης, που εμποδίζουν την προσκόλληση (Α).

Εικόνα 2.2: Ρόλος μορίων προσκόλλησης στη σύνδεση λευκών αιμοσφαιρίων με το ενδοθήλιο

Κεφάλαιο 2.3:Γαλλικό παράδοξο και επιδημιολογία

Το κρασί είναι ένα οινοπνευματώδες ποτό και αποτελεί προϊόν ζύμωσης σταφυλιών. Μελέτες δείχνουν μια υπεροχή του κρασιού έναντι των άλλων αλκοολούχων ποτών. Συγκεκριμένα έγινε ιδιαίτερα δημοφιλής με την αναφορά στο «Γαλλικό παράδοξο». Το γαλλικό παράδοξο αναφέρεται στο γεγονός ότι παρόλο που οι Γάλλοι καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες ζωικών λιπών ταυτόχρονα παρουσιάζουν και μία από τις χαμηλότερες συχνότητες εμφάνισης ισχαιμικής καρδιακής νόσου στην Ευρώπη [42][43]. Παρατηρώντας ότι η κατανάλωση αλκοόλ, συγκεκριμένα κρασιού, είναι αρκετά αυξημένη στην Γαλλία σε σχέση με άλλες χώρες, θεωρήθηκε ότι αυτό είναι που προστατεύει τον Γαλλικό λαό από τον αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικής νόσου[43]. Έχει σημειωθεί όμως ότι η Γαλλία δεν είναι η μόνη χώρα αλλά ότι και σε άλλα μέρη της νότιας Ευρώπης εμφανίζεται αυτό το γεγονός[42]. Τον όρο του Γαλλικού παραδόξου χρησιμοποίησαν οι Renaud και De Lorgeril το 1992 βασιζόμενοι στα ευρήματα της έρευνας MONICA (MONItoring system for Cardiovascular disease), ένα πρόγραμμα οργανωμένο από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας(WHO) [33],[43]. Μελετήθηκαν 37 κυρίως ευρωπαϊκοί πληθυσμοί για μια περίοδο 10 ετών(1980-1990). Παρατηρήθηκε μικρότερο ποσοστό θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα στη Γαλλία σε σύγκριση με το στο Ηνωμένο Βασίλειο και τις Ηνωμένες Πολιτείες, παρά την υψηλή κατανάλωση κορεσμένων λιπών και παρόμοιες συγκεντρώσεις χοληστερόλης στον ορό του πληθυσμού αυτών των χωρών. Επιπρόσθετα, άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως η αρτηριακή πίεση, μάζας σώματος δείκτη, και το κάπνισμα εμφανίζονταν ομοιόμορφα στη Γαλλία και στις υπόλοιπες χώρες[33]. Μετά από αυτή την παρατήρηση έγιναν πολλές επιδημιολογικές μελέτες, των οποίων τα αποτελέσματα στήριξαν τα ευρήματα των Renaud De Lorgeril, με εξαίρεση ένα μικρό αριθμό ερευνών που δεν συμφωνούν με την παραπάνω θεωρία. Τελικά, απ' ότι φαίνεται στις περισσότερες μελέτες, η σχέση κατανάλωσης κρασιού και θνητότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα εμφανίζεται σε U ή J σχέση, όπου οι απέχοντες από το αλκοόλ θεωρούνται η ομάδα ελέγχου[11],[22],[25],[43].

Μία μετανάλυση 34 προοδευτικών μελετών που συμπεριέλαβε 1.000.000 εθελοντές και 100.000 θανάτους κατέληξε σε μια J μορφή καμπύλης όσον αφορά την θνησιμότητα που ήταν μικρότερη για τους καταναλωτές μέτριας ποσότητας αλκοόλ και μεγάλη στην υψηλή κατανάλωση αλκοόλ. Αυτά τα αποτελέσματα ισχύουν και για τα δύο φύλα[44].

Το συμπέρασμα λοιπόν είναι ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ συσχετίζεται θετικά και με μικρότερη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα και με μικρότερη εμφάνιση αυτών των

νοσημάτων. Σε σχέση με όλα τα υπόλοιπα αλκοολούχα ποτά το κρασί όμως φαίνεται να παρέχει την περισσότερη προστασία από καρδιαγγειακά νοσήματα και αυτό οφείλεται στα μοναδικά συστατικά του που δεν εμφανίζονται σε άλλα αλκοολούχα ποτά [24],[43].

Κεφάλαιο 2.4: Βιολογική δράση των μικρο-συστατικών του κρασιού

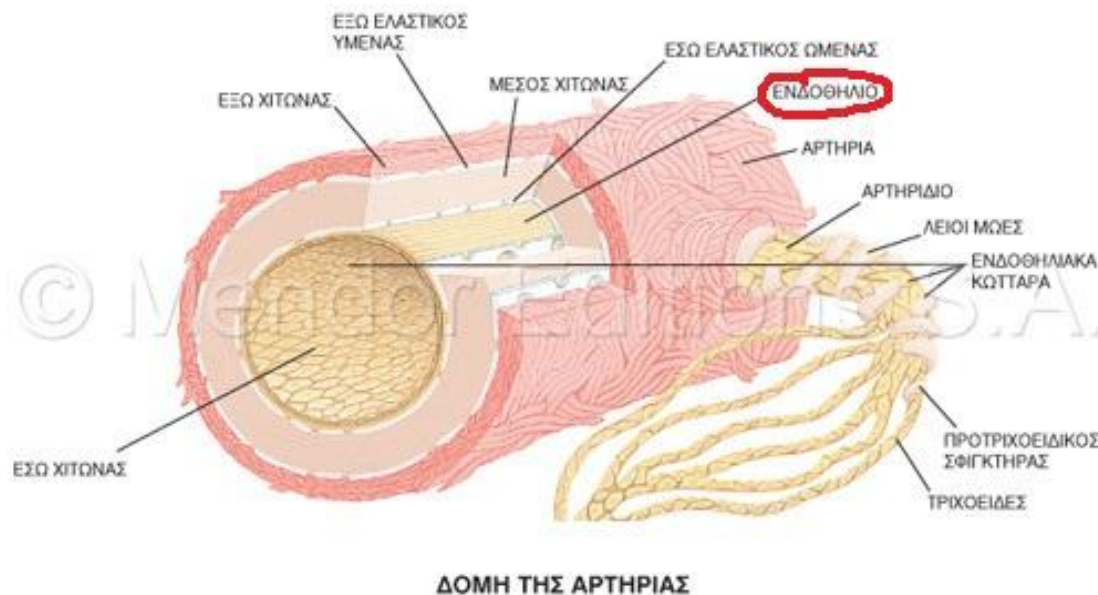
Η υπεροχή του κρασιού έναντι των υπολοίπων αλκοολούχων ποτών όμως, οφείλεται στις φαινολικές ενώσεις καθώς και στα φωσφο- και γλυκο- λιποειδή, που περιέχονται μόνο σε αυτό. Τα φλαβονοειδή φαίνεται να επηρεάζουν πολλούς παράγοντες που σχετίζονται με την δημιουργία αθηρωματικής πλάκας αλλά χρειάζονται ακόμα πολλές έρευνες για να κατανοήσουμε πλήρως αυτό το μηχανισμό[28]. Ο τρόπος οινοποίησης παρουσία των στεμφύλων αντιστοιχεί μόνο στο κόκκινο κρασί, στο οποίο τα σταφύλια ζυμώνονται μαζί με τις φλούδες ενώ στο λευκό κρασί, παίρνουμε μόνο το χυμό από τις ρώγες των σταφυλιών. Επειδή οι φαινολικές ενώσεις βρίσκονται κυρίως στη φλούδα, ο τρόπος οινοποίησης του κόκκινου κρασιού είναι και λόγος που αυτό περιέχει περισσότερες φαινολικές ενώσεις από το λευκό, άρα και μεγαλύτερη προστατευτική δράση[33].

Από το σύνολο των πολυφαινόλων, εκείνη που ξεχωρίζει λόγω των δράσεων της έναντι της δημιουργίας πλακών είναι η ρεσβερατρόλη. Η ρεσβερατρόλη (trans-3,5,4'-τριϋδροξυστιλβένιο), ένα παράγωγο στιλβενίου που αρχικά χαρακτηριζόταν ως φυτοαλεξίνη που είναι ένα παράγωγο των ανώτερων φυτών ως απόκριση στη μόλυνση. Το 1992 όμως που άρχισε να αποτελεί αντικείμενο πολλών ερευνών βρέθηκε ότι επιβραδύνει την πρόοδο μιας μεγάλης ποικιλίας ασθενειών, όπως του καρκίνου, των καρδιαγγειακών παθήσεων κ.α. όχι μόνο των ανθρώπων αλλά και διαφόρων άλλων οργανισμών[45].

Οι πολυφαινόλες εμφανίζουν ποικίλες δράσεις και μηχανισμούς μέσω των οποίων εμποδίζουν την θρομβογένεση. Επηρεάζουν την ενδοθηλιακή παραγωγή προστακυκλίνης και ενδοθηλίνης-1, τον μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος σε αιμοπετάλια και λευκοκύτταρα, τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, την έκφραση και την ενεργοποίηση των γονιδίων που ρυθμίζουν συγκολλητικές λειτουργίες. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι εμποδίζουν την αλληλεπιδράση των επιθηλιακών κυττάρων με τα κύτταρα του αίματος κατά την αθηρογένεση και την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων. Αυτή η σχέση δομής δραστηριότητας για την αναστολή, από τις πολυφαινόλες, των μορίων που βοηθούν στην συγκόλληση των κυττάρων και την δημιουργία αθηρωματικών πλακών οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι τελευταίες μάλλον αλληλεπιδρούν με ένζυμα όπως οι κινάσες, οι φωσφολιπάσες κ.α. ή υποδοχείς όπως ο υποδοχέας της P-σελεκτίνης.

Οι πολυφαινόλες έχουν σημαντική επίσης αντιοξειδωτική δράση. Όπως προαναφέρθηκε, το κρασί μειώνει την οξείδωση της LDL που παίζει σημαντικό ρόλο στην αθηρογένεση και μειώνει επίσης και τα παραγόμενα από αυτή μόρια PAF[46]. Αυτό πραγματοποιείται μέσω την πολυφαινολών που αντιδρούν με το οξυγόνο και δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες στο πλάσμα. Επίσης, μπορούν να χηλοποιήσουν τα μεταλλικά ιόντα, επάγοντας την μείωση της ικανότητας του μετάλλου να παράγει ελεύθερες ρίζες. Επιπρόσθετα, μειώνουν την οξείδωση της LDL μέσω αντιοξειδωτικών μορίων όπως τα καροτενοειδή και η Βιταμίνη E, και τέλος μεταβάλλοντας τη δραστηριότητα αρκετών ενζύμων όπως της παραοξονάση ορού που υδρολύει λιπιδικά υπεροξειδία των αρτηριακών κυττάρων ή μέσω αναστολής κυτταρικών οξυγενάσων[37],[46] .

Η υγεία του ενδοθηλίου παίζει σημαντικό ρόλο στην θρομβογένεση. Όταν είναι υγιές, το ενδοθήλιο παράγει αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ουσίες ενώ όταν δυσλειτουργεί προάγει την δημιουργία πλάκας και θρόμβου. Η ενδοθηλιακή λειτουργία μπορεί να αποκατασταθεί αντιστρέφοντας τους παράγοντες κινδύνου που την προκαλούν. Τα επίπεδα ενδοθηλιακού NO σχετίζονται θετικά με την αγγειοδιαστολή και αρνητικά με την προσκόληση λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο για τη δημιουργία θρόμβου. Οπότε τα αυξημένα επίπεδα NO συμβάλουν σε ένα υγιές ενδοθήλιο. Σε μεγάλες όμως συγκεντρώσεις μπορεί να έχει την τελείως αντίθετη επίδραση στην υγεία του ενδοθηλίου. Από την μία πλευρά, το NO έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα ενδοθηλιακού PAF. Ο PAF αυξάνει την διαπερατότητα της μεμβράνης και εισάγει την ενδοθηλιακή NO συνθάση στο κύτταρο αυξάνοντας τελικά τα επίπεδα του NO[46]. Τελικά, μια πληθώρα μελετών έδειξε την ικανότητα του κόκκινου οίνου να προκαλέσει αυξημένη παραγωγή NO, σε επίπεδα μην ευεργετικά για την υγεία του ενδοθηλίου. Από την άλλη πλευρά όμως, το κρασί και οι πολυφαινόλες αυτού έχει αποδειχτεί ότι αυξάνουν τα επίπεδα NO μέσω της αύξησης την έκφρασης συνθασών του NO, π.χ. ενδοθηλιακή NO συνθάση (eNOS), έχοντας έτσι αγγειοδιασταλτική δράση. Το αγγειοδιασταλτικό αυτό αποτέλεσμα του κρασιού φαίνεται να συσχετίζεται με τον τύπο των φαινολών. Κάποιες συγκεκριμένες μονομερείς κατεχίνες και απλές φαινόλες (βενζοϊκό οξύ, γαλλικό οξύ και υδροξυκιναμωμικά οξέα) δεν έχουν εμφανή αποτελέσματα ενώ οι ανθοκυανίνες, ολιγομερικές προανθοκυανιδίνες έχουν θετικές επιπτώσεις. Ταυτόχρονα, το λευκό κρασί πλούσιο σε τυροσόλη και υδροxyτυροσόλη καθώς και σε ρεσβερατρόλη μπορεί να ρυθμίσει εκ των προτέρων την έκφραση της eNOS και συνεπώς να αυξήσει το NO που προέρχεται από αυτήν. Έτσι λοιπόν καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι η αγγειοδιασταλτική δράση δεν επάγεται από όλους τους τύπους οίνου και εξαρτάται από την ποικιλία των σταφυλιών, την καλλιεργούμενη έκταση καθώς και τις μεθόδους οινοποίησης [37],[46].



Εικόνα 2.3: Τοποθεσία ενδοθηλίου μέσα στην αρτηρία

Τα αιμοπετάλια, όπως είναι γνωστό, παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση αθηροσκλήρωσης. Οι πολυφαινόλες λοιπόν που έχουν αντιαιμοπεταλιακή δράση αποτελούν και παραγόντα προστασίας από τα καρδιαγγειακά νοσήματα και μέσω αυτού του μηχανισμού. Τα φλαβονοειδή αναστέλλουν την κυκλοοξυγενάση και μειώνουν την παραγωγή της θρομβοξάνης A₂, μόρια που προκαλούν την συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Οι πολυφαινόλες στο κόκκινο κρασί μειώνουν επίσης την παραγωγή αιμοπεταλίων, του υπεροξειδίου του υδρογόνου και αναστέλλουν την ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης C και την πρωτεϊνική κινάση C, παρουσιάζοντας έτσι αντιαιμοπεταλιακή δράση. Επίσης, αναστέλλουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων το οποίο μπορεί να συνδεθεί με μειωμένη παραγωγή ανιόντος υπεροξειδίου και την αύξηση της παραγωγής NO από τα αιμοπετάλια[37]. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η ρεσβερατρόλη και η τυροσόλη αναστέλλουν την προκαλούμενη από το PAF συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων ενώ ταυτόχρονα τα ακετυλιωμένα παράγωγά τους παρουσιάζουν υψηλότερη ή την ίδια δράση.[46]

Η αγγειογένεση εμπλέκεται επίσης στην παθογένεση της ανάπτυξη όγκου, αθηροσκλήρωσης κ.τ.λ. Κατά τη διάρκεια αυτής της πολύπλοκης διαδικασίας, τα τριχοειδή ενδοθηλιακά κύτταρα (EC) μεταναστεύουν και πολλαπλασιάζονται έτσι ώστε να διαμορφωθεί μια τρισδιάστατη δομή ικανή μεταφέρει αίμα, αποτέλεσμα προκαλούμενο εν μέρει από τη συντονισμένη δράση των παραγόντων ανάπτυξης κατευθυνόμενων από τα ίδια τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Πολλοί αγγειογονικοί παράγοντες (π.χ. VEGF) είναι ικανοί να προκαλέσουν την παραγωγή του μορίου

PAF από τα ενδοθηλιακά κύτταρα καθώς και την αλλαγή στο σχήμα αυτών, τη μετανάστευση, πολλαπλασιασμό τους και τέλος την αγγειογένεση. Αποδείχτηκε λοιπόν ότι πολυφαινολικά εκχυλίσματα από την φλούδα κόκκινων στέμφυλων αναστέλλουν αυτή τη διαδικασία της αγγειογένεσης μέσω αναστολής της δράσης αγγειογονικών παραγόντων[46].

Κάποιες φαινολικές ενώσεις, πέραν των παραπάνω μηχανισμών, μπορούν να αλληλεπιδράσουν με την διαδικασία δημιουργίας της αθηροσκλήρωσης μέσω αναστολής της σύνθεσης του μορίου PAF. Πιο συγκεκριμένα, αναστέλλουν τη δράση της λυσο-PAG-ακυλοτρανσφεράσης (lyso-PAF AT), μορίου πολύ σημαντικού στο τελικό στάδιο παραγωγής PAF. Η αναστολή αυτή εξαρτάται από το είδος του φλαβονοειδούς, π.χ. η λουτεολίνη παρουσιάζει ισχυρότερη ανασταλτική δράση από την καμεμφαρόλη κ.τ.λ. Επιπλέον, τα φλαβονοειδή προκαλούν την αναστολή της δράσης της PLA2, ενός ενζύμου που συμμετέχει στην σύνθεση του PAF. Κάποια φλαβονοειδή, όπως η ναρινγίνη και η εσπερεδίνη, εμποδίζουν την παραγωγή PAF μέσω της αναστολής του lyso-PAF-AT και του PLA2 και ταυτόχρονα με την ενίσχυση του σχηματισμού λιγότερο βιολογικώς ενεργών μεσολαβητών λιπιδίων μέσω της PAF-εξαρτώμενης, συνενζύμου CoA- μη εξαρτώμενης τρανσακετυλάσης (TA). Αυτό το ένζυμο υδρολύει τον PAF, παράγοντας acyl-PAF, ο οποίος έχει ανασταλτικό ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης[46].

Τέλος η φλεγμονή αποτελεί πολύ σημαντικό παράγοντα για τη δημιουργία θρόμβου και αθηρωματικής πλάκας. Οι πολυφαινόλες έχουν αποδεδειγμένη αντιφλεγμονώδη δράση μέσω της αναστολής της ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα-κΒ και της παραγωγής προφλεγμονωδών παραγόντων σε ενδοθηλιακά και φλεγμονώδη κύτταρα. Και η ρεσβερατρόλη λειτουργεί ενάντια στη φλεγμονή αναστέλλοντας την έκφραση μορίων προσκόλλησης[37].

Συμπερασματικά, τόσο οι πολυφαινόλες, η ρεσβερατρόλη όσο και άλλα συστατικά του κρασιού αποτελούν παράγοντες προστασίας του οργανισμού έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων μέσω όχι ενός αλλά διάφορων μηχανισμών.

Αξίζει να σημειώσουμε, ότι κάποια λευκά κρασιά, έχουν εντονότερη αντιθρομβωτική δράση από κάποια κόκκινα, λόγω της περιεκτικότητας και της ποιότητας των φαινολικών ενώσεων, οι οποίες δεν έχουν όλες την ίδια δράση. Επιπλέον, τα βιοδραστικά συστατικά του κρασιού (π.χ. ανθοκυανίνες, η κερκετίνη και η ρεσβερατρόλη) απορροφώνται ικανοποιητικά από τον οργανισμό και εκδηλώνουν την βιολογική τους δράση, όπως έχει δειχθεί από πολλές μελέτες που μελετούν την βιολογική αξία και την διαθεσιμότητα των συστατικών αυτών στον

ανθρώπινο οργανισμό [11]. Πιο συγκεκριμένα, πολλές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι ορισμένες από τις φαινολικές ενώσεις πρέπει να απορροφηθούν σε αρκετά υψηλή συγκέντρωση για να έχουν ικανοποιητικές επιδράσεις. Επιπλέον, χημικές διεργασίες όπως η γλυκοζυλίωση, η μεθυλίωση, η γλυκουρονιδίωση, η θείωση ή η ακετυλίωση που είναι δυνατόν να συμβούν κατά τη διάρκεια της απορρόφησης, επηρεάζουν την βιοενεργότητα των ενώσεων. Βελτιώσεις σε πειραματικές διαδικασίες όπως η υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης και η αέρια χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας θα βοηθήσουν προκειμένου να είναι δυνατόν να μετρηθούν οι φαινολικές ενώσεις ή μεταβολίτες αυτών στο πλάσμα και στα ούρα, έτσι ώστε να γίνει πλήρως κατανοητός ο μεταβολισμός των ενώσεων αυτών[46].

Κλείνοντας το κεφάλαιο τα συμπεράσματα που προκύπτουν είναι α) η υπεροχή της μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ στην προστασία από τα καρδιαγγειακά νοσήματα έναντι στην αποχή και την υψηλή κατανάλωση αλκοόλ, β) η υπεροχή του κρασιού κυρίως του κόκκινου έναντι των υπόλοιπων αλκοολούχων ποτών, γ) τη σημαντικότητα του Γαλλικού παραδόξου στην ενίσχυση των ερευνών για την καρδιοπροστατευτική δράση του κρασιού, ε) η πολυπλοκότητα των μηχανισμών προστατευτικής δράσης των συστατικών του κρασιού, τα οποία μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων με διάφορα μονοπάτια και στ) η ανάγκη για περαιτέρω έρευνα ώστε να γίνουν περισσότερο κατανοητοί οι μηχανισμοί αυτοί και η ενίσχυση των ήδη υπάρχουσών πληροφοριών και γνώσεων για την δράση του κρασιού έναντι στην επιδημία που ονομάζεται Καρδιαγγειακά νοσήματα.

Κεφάλαιο 3: Ανασκόπηση μελετών παρέμβασης με κρασί

Στο κεφάλαιο αυτό θα γίνει μία αναφορά σε κάποιες μελέτες που έχουν γίνει τα τελευταία 20 χρόνια σχετικά με την επίδραση του κόκκινου κρασιού σε διάφορους δείκτες όπως φαίνονται στον πίνακα 1. Οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποιούν υγιείς εθελοντές ενώ μικρότερο ποσοστό αυτών επιλέγουν ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, διαβήτη, υπέρταση κ.α., νοσήματα συνήθως που έχουν άμεση σχέση ή αποτελούν παράγοντα κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Σε όλες τις μελέτες καταναλώνεται από τους εθελοντές κόκκινο κρασί και συνήθως υπάρχει μία δεύτερη ή ακόμα τρίτη και τέταρτη ομάδα εθελοντών που καταναλώνουν ένα διαφορετικό ποτό. Το διαφορετικό ποτό συνήθως είναι κάποιο κόκκινο κρασί απλά χωρίς αλκοόλη[47],[48] έτσι ώστε να διελευκανθεί ποια από τα αποτελέσματα τα επιφέρει η αλκοόλη και ποια τα υπόλοιπα συστατικά του κρασιού που προέρχονται από τα σταφύλια. Σε κάποιες έρευνες αντί για κρασί χωρίς αλκοόλ, καταναλώνεται χυμός σταφυλιών[49] ή ταμπλέτες από σταφύλι[48]. Σε κάποιες έρευνες καταναλώνεται λευκό κρασί[51], μπύρα, βότκα ή τζιν[52] ακόμα και σκέτο νερό[47]. Στις περισσότερες από τις μελέτες περιλαμβάνουν και τη διατροφή, είτε ελέγχοντας τη διατροφή των εθελοντών με ανακλήσεις 24ώρου ή εβδομαδιαία ημερολόγια καταγραφής τροφίμων είτε δίνοντας ένα ακριβές πλάνο διατροφής στους εθελοντές[53]. Ο χρόνος της παρέμβασης είναι συνήθως από δύο βδομάδες μέχρι και ένα μήνα όπου τα ραντεβού με τους εθελοντές δίνονται στην αρχή, στη μέση και στο τέλος της κάθε παρέμβασης[47]. Κάποιες από τις μελέτες είναι διασταυρούμενες δηλαδή οι ίδιοι εθελοντές που ανήκουν σε μία ομάδα κατανάλωσης ενός προϊόντος από την παρέμβαση π.χ. κρασί ανταλλάσσονται με αυτούς που συμμετείχαν στη δεύτερη ομάδα της παρέμβασης που καταναλώνει κάποιο άλλο προϊόν π.χ. κρασί χωρίς αλκοόλ για το ίδιο χρονικό διάστημα που βρίσκονταν στην ομάδα πρώτη. Τέλος, οι περισσότερες μελέτες μετρούν μόρια τα οποία εμπλέκονται με τη διαδικασία φλεγμονής όπως CRP, το ινωδογόνο, οι ιντερλευκίνες ή ο παράγοντας νέκρωσης όγκου[54]. Επίσης, μετρούνται μόρια που εμπλέκονται με την προσκόλληση λευκοκυττάρων ή άλλων κυττάρων στα αιμοπετάλια κτλ για τη δημιουργία θρόμβου όπως το ICAM-1 ή οι σελεκτίνες [49],[55]. Σε πολλές μελέτες μετρώνται παράλληλα τα λιπίδια του αίματος, η γλυκόζη ή και ο αιματοκρίτης [51], [56]. Σε άλλες μελέτες μετρώνται το NO που έχει να κάνει με την υγεία του ενδοθηλίου, η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα καθώς και κάποιες αντιοξειδωτικές ουσίες [47],[52],[56],[57]. Στις περισσότερες όμως μελέτες μετριοούνται πρωτεΐνες ή άλλα μόρια που έχουν σχέση, όπως αναφέρθηκε, πριν με την διαδικασία της φλεγμονής, με τη διάσπαση ή την δημιουργία των θρόμβων των αιμοπεταλίων

και την πήξη του αίματος.(CD40, MIP-1A, t-PA,APTT κ.α.)[52],[58]. Στις περισσότερες λοιπόν μελέτες με την κατανάλωση του κόκκινου κρασιού φάνηκε μείωση της LDL, του κλάσματος LDL/HDL, της ολικής χοληστερόλης ή των τριγλυκεριδίων αλλά αύξηση της HDL [44],[56]. Παρατηρούμε επίσης μείωση των παραγόντων που συσχετίζονται θετικά με την δημιουργία θρόμβων, και παραγόντων συσσώρευσης αιμοπεταλίων κυρίως από το κόκκινο κρασί[54],[55]. Σε κάποιες μελέτες όμως οι ευεργετικές επιδράσεις(αύξηση της HDL ή μείωση των μορίων CAM ή των παραγόντων συσσώρευσης των αιμοπεταλίων) φαίνονται και στην ομάδα κατανάλωσης κρασιού και στην ομάδα κατανάλωσης κάποιου άλλου αλκοολούχου ποτού όπως π.χ. τζιν ή μπύρα[51],[55],[59],[60]. Οπότε σε κάποιες από τις μελέτες οι ευεργετικές δράσεις προσδίδονται στο κόκκινο κρασί και σε άλλες στο κοινό όλων των αλκοολούχων ποτών, την αλκοόλη. Τα αποτελέσματα φαίνονται αναλυτικότερα στο Πίνακα 1.

Πίνακας 3.1: Παρουσίαση μελετών παρέμβασης που εξετάζουν την επίδραση του αλκοόλ στους βιοχημικούς δείκτες ασθενών εθελοντών

Εθε λοντ ές	Κατάσταση υγείας	Διάρκεια παρέμβα σης	Έλεγχος διατροφ ής	Κατανάλωση αλκοόλ	Αποτελέσματα	Βιβλιογραφία
16 ΑΓ	Υπερχοληστε ρολαιμικοί	2 περίοδοι των δύο εβδ	Ναι	-Χυμό μωβ σταφυλιών, -ΚΚ	χυμός: ↓ ICAM- 1	49
67 Α	Διαβητικοί ή υπερτασικοί ή δυσλιπιδαι- μικοί	4 εβδ	ναι	- τζιν -ΚΚ -ΚΚΧΑ	Τζιν :↑ IL-10 ΚΚ:↓ χημειοκινών, Fibr, E-selct, και IL-6, η έκφραση του λεμφοκυττάρου η λειτουργία του οποίου σχετίζεται με το	55

					αντιγόνο 1 σε υποδοχείς T λεμφοκύτταρα και μακροφάγα-1, Sialil-Lewis X, C των CC2 υποδοχέων, Tζιν και KK: ↓CD40, CD40 ligand, IL-16, MCP-1, VCAM-1.	
108 ΑΓ	Με καροτιδική αθηροσκλήρωση	20 εβδ	ναι	-KK	↓ : LDL, LDL/HDL, CHOL,TRIG	66
67A	Υψηλού κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων	4 εβδ	οχι	-KK -KKXA -Tζιν	KK, KKXA:↓ins, HOMA-IR, Ip α KK, τζιν:↑HDL, Apo α-II και A-A	67

Πίνακας 3.2: Παρουσίαση μελετών παρέμβασης που εξετάζουν την επίδραση του αλκοόλ στους βιοχημικούς δείκτες υγείας εθελοντών

Εθελοντές	Κατάσταση υγείας	Διάρκεια παρέμβασής	Έλεγχος διατροφής	Κατανάλωση αλκοόλ	Αποτελέσματα	Βιβλιογραφία
48 ΑΓ	υγιείς	4 εβδ	ναι	-ΚΚ	↓: LDL/HDL, fibr, VII, CRP, LDL ↑ :HDL, ApoA1, TGF, T-PA, PAI, TAC	56
40 Α	υγιείς	4 εβδ	Ναι	-ΚΚ -τζιν	ΚΚ: ↓fibr, IL-1α, LFA-1, Mac-1, VLA-4, MCP-1, hs-CRP, VCAM, ICAM-1	54
45 ΑΓ	υγιείς	2 εβδ	Όχι	-Νερό, -ΚΚ -βότκα	ΚΚ, βότκα: ↑ HDL-2	51
80 ΑΓ	υγιείς	3 εβδ	Ναι	-Νερό -ΚΚ, -μπύρα - βότκα	ΚΚ: ↑ ενδοθηλιακή λειτουργία, ECP, NO, TNF-a ↓: DMA	52
20 ΑΓ	υγιείς	2 εβδ	Όχι	-ΛΚ -ΚΚ	↑resv και NO	57
20 Α	Υγιείς	4 εβδ	Ναι	-Ανθρακούχο κρασί, -τζιν	ΚΚ:↓LFA-1, VLA-4, SLe(x), CD40, ICAM-1, IL-6, MCP-1, CD40L τζιν:↓SLe(x) κρασί και τζιν:↓CAM-1,e/P-select	59
42 Α	υγιείς	1 μήνας	Όχι	ΛΚ	↑: tHcy, PON 1 GSH, PO	61

					↓: GSH, SOD, πρωτεϊνικά προϊόντα οξειδωσης	
15 A	υγιείς	4 εβδ	Ναι	KK	↓ fibr, ↑ MPV, ICAM-1, E-select	69
20 AΓ	υγιείς	2 εβδ	Ναι	-ΛΚ -KK	ΛΚ και KK: ↓ συσσωμάτωση αιμοπεταλίων επαγόμενη από το κολλαγόνο	60
13 AΓ	υγιείς	4 εβδ	Όχι	-ΛΚ -KK	KK: ↓ συσσωμάτωση αιμοπεταλίων προκαλούμενη από το κολλαγόνο, μικροϊώδους μεμβράνης των αιμοπεταλίων ΛΚ: ↑ Μικροϊώδους μεμβράνης των αιμοπεταλίων, ↓ fibr, PAI-1 ΛΚ και KK: ↓ TXB2,	62
42 A	υγιείς	30 μέρες	ναι	-KK+ μεσογειακή διαίτα	Λόγω διαιτών: ↑ BT, συσσωμάτωση	63

				-ΚΚ+ υψηλή σε λίπος δίαιτα	αιμοπεταλίων που προκαλείται από επινεφρίνη ΚΚ: ↓ ADP, σεροτονίνη, ↑ συσσωμάτωση αιμοπεταλίων που προκαλείται από κολλαγόνο	
42 A	υγιείς	30 μέρες	Ναι	-ΚΚ+ μεσογειακή δίαιτα -ΚΚ+ υψηλή σε λίπος δίαιτα	Από τις δίαιτες: ↓ fibr, VIIc, VII), ↑ pro- S, ΚΚ: ↓ fibr, VIIc, ↑ ι-PA, PAI-1	53
69 ΑΓ	Υγιείς	4 εβδ	όχι	1.ΚΚ 2.νερό+ταμπλ έτα από κόκκινα σταφύλια 3.νερο+1/2 ταμπλέτα από κόκκινα σταφύλια 4.πλασίμπο	ΚΚ: ↓ fibr Ταμπλέτα(συνολ ική δόση): ↑fibr	50
92 A	υγιείς	3 εβδ	όχι	ΚΚ	↓ PLV,fibr	64
6 A	υγιείς	2 περίοδοι μιας εβδ	όχι	ΚΚ	Μη σημαντικά αποτελέσματα	58
27 ΑΓ	υγιείς	6 ώρες	ναι	-ΚΚ, -ΚΚΧΑ -νερό	Και οι δύο τύποι κρασιού: ↑	47

					φαινολικό περιεχόμενο, διαλείμματα DNA, ΚΚΧΑ: ↓SB που προκαλείται από H ₂ O ₂	
78 ΑΓ	υγιείς	6 εβδ	ναι	-ΚΚ, -ΚΚΧΑ -τίποτα	ΚΚ: ↓SB	47
87 ΑΓ	υγιείς	6 εβδ	όχι	-ΚΚ, -Αποχή από το αλκοόλ	ΚΚ: ↓fibr	65
12 ΑΓ	υγιείς	2 συνεδρίες 1 ώρας με 1 εβδ διαφορά	όχι	-ΚΚ -ΚΚΧΑ	ΚΚ: ↑ διαστολή της βραχιονίας αρτηρίας	48

Α άντρες

ADP διφωσφορική αδενοσίνη

APTT Χρόνος Ενεργοποιημένης Μερικής Θρομβοπλαστίνης

Apo A1,2 απολιποπρωτείνη A1-2

Γ γυναίκες

CD40α Cluster of differentiation 40a

CD40L Cluster of differentiation 40L

CHOL cholesterol/χοληστερόλη

CRP C-Reactive Protein/ C Αντιδρώσα Πρωτεΐνη

DMA διμεθυλαμίνη

DNA Deoxyribonucleic acid δεοξυριβονουκλικό οξύ

Εβδ εβδομάδα

E-select E-σελεκτίνη

Fibr ινωδογόνο

GSH γλουταθειόνη

GRAN Granulocytosis

HDL High Density Lipoprotein, λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας

HOMA-IR Homeostatic model assessment-insulin resistance

ICAM-1 Intercellular Adhesion Molecule 1

IL-1α,-6,-10 Interleukin, ιντερλευκίνη-1α,-6 ,-10

Ins insulin/ινσουλίνη

ΚΚ κόκκινο κρασί

ΚΚΧΑ κόκκινο κρασί χωρίς αλκοόλ

ΛΚ λευκό κρασί

LFA-1 Lymphocyte function-associated antigen 1

LDL Low Density Lipoprotein, λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας

Lp a λιποπρωτεΐνη A

Mac-1 Macrophage-1 antigen, αντιγόνο μακροφάγου 1

MCP-1, -2, and -3, Monocyte chemotactic protein-1,-2,-3

MCV Mean corpuscular volume

Mid Monocyte, μονοκύτταρο

MIP-1A Macrophage inflammatory protein-1a

MPV Mean platelet volume

NO νιτρικό οξύδιο

NOS συνθάση νιτρικού οξειδίου

PAF Platelet-activating factor, παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων

PAI-1 Plasminogen activator inhibitor-1

PO υπεροξειδάση

PON 1 Παραοξονάση-1

P-sel P-σελεκτίνη

Resv ρεσβερατρόλη

SLe(x) Sialyl LewisX

SOD υπεροξειδική δισμουτάση

TAC ολική αντιοξειδωτική ικανότητα

tHcy ομοκυστεΐνη

TRIG triglycerides, τριγλυκερίδια

TGF Transforming growth factor

TNF-α tumor necrosis factor α

tPA Tissue plasminogen activator

TRPV 1 υποδοχέα βανιλλοειδών 1

TXB2 Thromboxane B2, θρομβοξάνη B2

VCAM-1. vascular cell adhesion molecule 1

VII, VIIc παράγοντας πήξης VII, VIIc

VLA-4 Vascular cell adhesion molecule-4

Vwf Von Willebrand factor

Παρατηρούμε λοιπόν ότι ενώ έχει αποδειχθεί από αρκετές μελέτες η ευεργετική επίδραση της κατανάλωσης του κρασιού στους κλασσικούς βιοχημικούς δείκτες που συνδέονται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα(π.χ. LDL- Cholesterol, HDL –Cholesterol),η σύνδεση αυτή δεν έχει διαλευκανθεί επαρκώς. Οπότε χρειάζονται πρόσθετες κλινικές μελέτες για την διερεύνηση της σχέσης αυτής, οι οποίες μπορούν να δώσουν και πιο εξειδικευμένα αποτελέσματα σε σχέσεις με τις μελέτες παρατήρησης.

Η ερευνητική ομάδα της παρούσας μελέτης λοιπόν είχε αποδείξει στο παρελθόν ότι μέσα στο κρασί εμπεριέχονται αναστολείς ή ανταγωνιστές του PAF, το οποίο θα μπορούσε να εξηγεί και την ευεργετική δράση του αυτού έναντι στα καρδιαγγειακά[68],[69]. Έπειτα χρησιμοποιώντας τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής επέλεξε τα δύο πιο δραστικά κρασιά(ένα κόκκινο της ποικιλίας Cabernet Sauvignon και ένα λευκό της ποικιλίας Ρόμπολλα) και μελέτησε την αντιοξειδωτική τους ικανότητα. Τα αποτελέσματα έδειξαν την παρουσία σε αυτά μικροσυστατικών αναστολής της υπεροξειδωσης των λιποδιδών[70], καθώς και την ικανότητα των εκχυλισμάτων αυτών να αναστείλουν κάποια βιοσυνθετικά ένζυμα του PAF[71]. Έπειτα από αυτές τις in vitro μελέτες, ξεκίνησαν οι μελέτες in vivo. Πρώτα, πραγματοποιήθηκε μία μεταγευματική τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη κλινική μελέτη σε υγιείς άνδρες (ClinicalTrial.gov Identifier NCT01627912) ώστε να διερευνηθεί η επίδραση των παραπάνω κρασιών παράλληλα της κατανάλωσης ενός τυπικού γεύματος σε διαφόρους δείκτες υγείας και ιδιαίτερα στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Τα αποτελέσματα έδειξαν την θετική επίδραση της κατανάλωσης των κρασιών στους δείκτες αυτούς[72], κάτι που επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα των in vitro ερευνών. Έτσι, λοιπόν καταλήγουμε στην παρούσα μελέτη, εφόσον για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων των παραπάνω ερευνών της ερευνητικής ομάδας είναι απαραίτητο οι μελέτες να επεκταθούν και σε μη υγιείς ομάδες του πληθυσμού.

Κεφάλαιο 4: Σκοπός

Σκοπός της μελέτης είναι να διερευνήσει κατά πόσο η μέτρια κατανάλωση κρασιού μπορεί να επηρεάσει ευεργετικά την υγεία των ασθενών με στεφανιαία νόσο και συγκεκριμένα δείκτες αιμόστασης. Γι αυτό το σκοπό οι εθελοντές χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες που στην πρώτη δόθηκε κόκκινο κρασί, στη δεύτερη τσίπουρο και η τρίτη απείχε από το αλκοόλ και μετρήθηκαν τα επίπεδα της ινσουλίνης και της Ρ-σελεκτίνης στις 0, 4 και 8 βδομάδες. Παράλληλα αξιολογήθηκαν οι διατροφικές συνήθειες των εθελοντών κατά τη διάρκεια της παρέμβασης.

Κεφάλαιο 5: Πειραματικό μέρος.

Σχεδιασμός μελέτης

Κεφάλαιο 5.1 Ερευνητικό Πρωτόκολλο:

Οι εθελοντές που έλαβαν μέρος στην έρευνα ήταν ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ηλικία: 50-75 χρονών) και ήταν στο σύνολο 39. Η επιλογή τους έγινε στο Καρδιολογικό Τμήμα του Ωνάσειου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου. Κριτήρια ένταξης στην έρευνα ήταν η ύπαρξη στεφανιαίας νόσου, εξακριβωμένη με αγγειογραφία. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν ο αλκοολισμός, το ιστορικό οποιασδήποτε άλλης φλεγμονώδους ασθένειας, η παρουσία κρυώματος ή γρίπης, οξείας αναπνευστικής μόλυνσης, προβλήματα στα δόντια και νεφρικές/ηπατικές παθήσεις.

Όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν ενημερωτικό έντυπο συγκατάθεσης. Κατά τη διάρκεια της αρχικής διατροφικής εκτίμησης, οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων για να εξασφαλιστεί ότι ακολουθούν μια ισορροπημένη διατροφή, καθώς επίσης και ότι έχουν τη συνήθεια να καταναλώνουν 10-28g αλκοόλ την εβδομάδα. Όλοι οι εθελοντές ακολούθησαν μία αρχική περίοδο προετοιμασίας (wash out period) διάρκειας 15 ημερών, κατά την οποία απέχχαν από το αλκοόλ. Έπειτα, τυχαία, χωρίστηκαν σε 3 διαφορετικές ομάδες παρέμβασης. Η μια ομάδα κατανάλωνε κάθε μέρα μαζί με το δείπνο 200 mL κόκκινου κρασιού της ποικιλίας Cabernet Sauvignon (13% v.v αλκοόλ)(18 εθελοντές), η άλλη ομάδα κατανάλωνε 65 mL τσίπουρο (40% v.v.) (8 εθελοντές) και η τρίτη ομάδα απέχε από το αλκοόλ (< από 2 ποτά/εβδομάδα)(13 εθελοντές). Κάθε παρέμβαση είχε διάρκεια 8 εβδομάδες. Η συμμόρφωση των εθελοντών με το πρωτόκολλο της μελέτης, αξιολογήθηκε με ημερολόγια καταγραφής τροφίμων, καθώς επίσης και με δύο 24ωρες ανακλήσεις μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας κάθε εβδομάδα, για τον τακτικό έλεγχο της διατροφικής τους πρόσληψης. Αιμοληψία και παραλαβή βιολογικών δειγμάτων πραγματοποιήθηκε στην αρχή και στο τέλος κάθε παρέμβασης.

Κεφάλαιο 5.2 Ανθρωπομετρία

Το σωματικό βάρος των εθελοντών μετρήθηκε με ελαφρύ ρουχισμό και χωρίς υποδήματα, σε ηλεκτρονικό ζυγό ακριβείας. Το ύψος μετρήθηκε με τη χρήση αναστημόμετρου σε όρθια στάση, χωρίς υποδήματα. Επίσης υπολογίστηκε ο ΔΜΣ (Kg/m^2) για κάθε εθελοντή, μετρήθηκε η περιφέρεια μέσης και έγινε λιτομέτρηση με BIA.

Κεφάλαιο 5.3 Απομόνωση ορού

Κατάλληλη ποσότητα αίματος μεταφέρθηκε σε vacutainers ορού (10mL). Το vacutainer παρέμεινε σε θερμοκρασία δωματίου για 40min, έως ότου την πήξη του αίματος. Ακολούθησε φυγοκέντρηση στα 1500g για 10min σε θερμοκρασία 20 °C. Μετά την φυγοκέντηση, έγινε παραλαβή του υποκείμενου, μοιράστηκε σε σωλήνες errendorfs να 500μL και τα δείγματα φυλάχθηκαν στους -80 °C.

Κεφάλαιο 5.4 Απομόνωση πλάσματος σε κιτρικά

Παραλαμβάνουμε 5 mL αίματος σε κιτρικά (πλάσμα C). Έπειτα γίνεται φυγοκέντρηση στα 1500 g για 10 min. Από το σωληνάκι παραλαμβάνουμε το υπερκείμενο και το κατανέμουμε σε errendorf ανά 500 μL τα οποία και τοποθετούμε στους -80 βαθμούς C.

Κεφάλαιο 5.5 Προσδιορισμός ινσουλίνης

Χρησιμοποιούμε το ST AIA-PACK IRI που είναι μια διφασική ανοσοενζυμική μέθοδος που πραγματοποιείται μόνο από τα ST AIA-PACK IRI καψίδια. Η ινουλίνη που βρίσκεται στο πρότυπο δείγμα ενώνεται με ένα μονόκλωνο αντίσωμα ακινητοποιημένο σε μία μαγνητική υγρή φάση και ένα ενζυμικά μαρκαρισμένο μονόκλωνο αντίσωμα στα καψίδια. Οι μαγνητικές μπίλιες που περιέχονται πλένονται για να απόμακρυνθούν τα μη συνδεδεμένα ενζυμικά μαρκαρισμένα μονόκλωνα αντισώματα και μετά επώζονται με ένα φθορογόνο υποκατάστατο, την 4- μεθυλομφαλοφερυλ φωσφατάση(4MUP). Το ποσοστό του ενζυμικά μαρκαρισμένου μονόκλονου αντισώματος που συνδέθηκε με τις μπίλιες είναι ανάλογο με την συγκέντρωση της ινσουλίνης στο πρότυπο. Έτσι κατασκευάζεται μία καμπύλη και με βάση αυτήν μετρούνται και οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης στα άγνωστα δείγματα.

Κεφάλαιο 4.6 Ανοσοενζυμικός προσδιορισμός (ELISA) της P-σελεκτίνης

Αντιδραστήρια – Όργανα

- DuoSet Elisa kit για ανθρώπινη P-σελεκτίνη, που περιλαμβάνει:
 - ο Αντίσωμα δέσμευσης (capture antibody) –1 vial– anti human P-σελεκτίνη ποντικού
 - ο Αντίσωμα ανίχνευσης (detection antibody) –1 vial– βιοτινυλιωμένη anti human P-σελεκτίνη πρόβατου

ο Standard P-σελεκτίνη –3 vial–

ο Streptavidin-HRP – 1 vial – 1mL στρεπταβιδίνης συζευγμένο με horseradish υπεροξειδάση
Το kit διατηρείται στους 2-8 βαθμούς C.

- Ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών (PBS): Διαλύονται 0.9076 gr $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0.2408 gr $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 9 gr NaCl σε απεσταγμένο νερό, ρυθμίζεται το pH στο 7.4 και συμπληρώνεται ο όγκος στο 1 L σε ογκομετρική φιάλη. Ακολουθεί αποστείρωση για 20 λεπτά στους 110°C.

- Διάλυμα έκπλυσης wash buffer – απορρυπαντικό 0,05% Tween 20 σε διάλυμα PBS με pH 7,2-7,4.

- Αντιδραστήριο αραίωσης (reagent diluent) – 1% BSA σε PBS, pH 7,2-7,4

- Μέσο οξίνισης (stop solution) – 2N H_2SO_4 .

- Πλάκα (plate) 96 πηγαδιών

- Δοκιμαστικοί σωλήνες των 10 mL

- Φιαλίδια erpendorf

- Πολυκάναλη πιπέτα

- Φωτόμετρο Elisa reader

Αρχή μεθόδου

Η μέθοδος Sandwich ELISA χρησιμοποιείται για να ανιχνεύσει τα αντιγόνα που έχουν τουλάχιστον δυο αντιγονικούς επίτοπους. Συνήθως το μικρο-πιάτο επικαλύπτεται με ένα αντίσωμα Ig-G ειδικό για τον ένα επίτοπο και οποιοσδήποτε άλλο μπλοκάρεται. Έπειτα, προστίθεται το πρότυπο που είναι είτε το αντιγόνο ή το δείγμα και επωάζεται, ακολουθεί μετά το αντίσωμα δέσμευσης -συνδεδεμένο με ένζυμο- το οποίο είναι ειδικό για τον δεύτερο επίτοπο. Η παρουσία του ενζύμου που είναι συνδεδεμένη στο αντίσωμα ανιχνεύεται με την προσθήκη κατάλληλου υποστρώματος και μέτρηση του σήματος που δημιουργείται στα 630

nm με microplate reader. Υπάρχει γραμμική σχέση ανάμεσα στο παραγώμενο σήμα (y , μονάδες απορρόφησης) και στην συγκέντρωση του αναλύτη (x).

Αναλυτική πορεία

Πριν από τη χρήση φέρνουμε όλα τα διαλύματα σε θερμοκρασία δωματίου και αφήνουμε όλα τα υλικά να κάτσουν για 15 λεπτά τουλάχιστον. Αραιώνουμε την στεπταβιδίνη μέχρι την επιθυμητή συγκέντρωση χρησιμοποιώντας το αραιωτικό διάλυμα. Έπειτα αραιώνουμε το capture antibody με 1mL PBS χωρίς πρωτεΐνη μέχρι την επιθυμητή συγκέντρωση. Αραιώνουμε το detection antibody με το διάλυμα αραιώσης μέχρι την επιθυμητή συγκέντρωση. Κάνουμε ανασύσταση κάθε φιαλιδίου με την standard P-σελεκτίνη με 0.5mL αραιωτικού διαλύματος. Δημιουργούμε μία καμπύλη 7 σημείων χρησιμοποιώντας 2 διαδοχικές αραιώσεις με το αραιωτικό διάλυμα. Έπειτα παρασκευάζουμε 1000μL high standard P-σελεκτίνης στην επιθυμητή συγκέντρωση.

Προετοιμάζεται η πλάκα των 96 πηγαδιών για την υποδοχή των δειγμάτων, με προσθήκη 100 μL/πηγάδι διαλύματος capture antibody σε PBS (100 μL P-ΣΕΛΕΚΤΙΝΗC.A. + 9,9 mL PBS) και αφήνεται σκεπασμένο σε θερμοκρασία δωματίου και τη διάρκεια της νύχτας. Το επόμενο πρωί ξεπλένουμε τα πηγάδια με 200 μL wash buffer *4 φορές και εναποθέτουμε 300 mL reagent diluent/ πηγάδι για 1 ώρα. Μετά από 1 ώρα, ξεπλένουμε τα πηγάδια με 200 μL wash buffer *4 φορές. Από stock διάλυμα P-σελεκτίνης 35 ng/ml, φτιάχνουμε 7 πρότυπα διαλύματα συγκέντρωσης 15,625 – 1000 pg/mL, από τα οποία θέτουμε στα κατάλληλα πηγάδια 100 μL/well και συνιστούν την πρότυπη καμπύλη. Αφού ξεπαγώσουν τα δείγματα άγνωστης συγκέντρωσης από τους -80 °C, θέτουμε 100 μL/ well στα αντίστοιχα πηγάδια και τα αφήνουμε να επωαστούν για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ξεπλένουμε τα πηγάδια με 200 μL wash buffer *4 φορές, προσθέτουμε 100 μL/well διαλύματος detection antibody σε reagent diluent (100 μL π σελεκτίνης D.A. + 9,9 mL RD) και τα αφήνουμε για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ξεπλένουμε τα πηγάδια με 200 μL wash buffer *4 φορές, προσθέτουμε 100 μL/well διαλύματος HRP-Streptavidin σε reagent diluent (50 μL HRP + 9,95 mL RD) και τα αφήνουμε να επωαστούν για 20 λεπτά σε σκοτεινό μέρος. Ξεπλένουμε τα πηγάδια με 200 μL wash buffer *4 φορές, αναμιγνύουμε με αναλογία 1:1 τα color reagent A και B (5mL CRA + 5mL CRB) θέτουμε 100 μL/well δείγματος. Αφήνεται για 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθενται 50 μL/well stop solution ανακινώ καλά για να εξασφαλίσω καλή μίξη. Τα δείγματα φωτομετρούνται στα 450 nm και στα 570 nm. Η διαφορά τους είναι η απορρόφηση του δείγματος που είναι ανάλογη της συγκέντρωσης.

Κεφάλαιο 5.7: Διατροφική αξιολόγηση

Τα διατροφικά στοιχεία από τις ανακλήσεις των εθελοντών επεξεργάστηκαν στο πρόγραμμα Diet Analysis. Αρχικά, περάστηκαν οι 9 24ωρες ανακλήσεις των εθελοντών σύμφωνα με τη βάση δεδομένων του προγράμματος. Για τα ελληνικά προϊόντα και συνταγές που δεν υπήρχαν στην βάση δεδομένων αυτή, χρησιμοποιήθηκαν οι πίνακες σύνθεσης τροφίμων της Κα. Τριχοπούλου(2004). Έπειτα, για κάθε ανάκληση ξεχωριστά υπολογίστηκε μέσω του προγράμματος, η προσλαμβανόμενη ενέργεια, καθώς και τα μικρο και μακρο θρεπτικά συστατικά. Τα δεδομένα αυτά μεταφέρθηκαν στο πρόγραμμα excel και μετά στο στατικό πρόγραμμα SPSS, όπου τελικά συγκρίθηκαν τα δεδομένα αυτά ως προς τις τρεις ομάδες παρέμβασης πριν την έναρξη της παρέμβασης και κατά τη διάρκεια της παρέμβασης.

Κεφάλαιο 5.8: Στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων

Τα τελικά αποτελέσματα μαζί με τα αποτελέσματα από τη βιοχημική ανάλυση, την γενική αίματος, την μέτρηση ινσουλίνης και την μέτρηση P-σελεκτίνης επεξεργάστηκαν από το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 21 Inc. Chicago, IL. Ο έλεγχος της κανονικότητας των μελετώμενων παραμέτρων έγινε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Οι συνεχείς μεταβλητές που κατανέμονται κανονικά παρουσιάζονται ως μέσες τιμές $\pm$ τυπική απόκλιση. Οι συνεχείς μεταβλητές που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως διάμεσες τιμές $\pm$ ενδοεκατοστομοριακό εύρος (25^ο- 75^ο εκατοστημόριο). Οι ποιοτικές- κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές και σχετικές συχνότητες (%). Η σύγκριση των τιμών των εθελοντών κατά την εισαγωγή τους στην παρέμβαση(0 εβδομάδες) πραγματοποιήθηκε με one way ANOVA εάν τα μεγέθη ήταν κανονικά και με Kruskal Wallis εάν τα μεγέθη ήταν μη κανονικά. Η σύγκριση μεταξύ των χρονικών στιγμών στην ίδια παρέμβαση έγινε με Friedman's 2-way ANOVA by ranks καθώς και με paired t-test (0-4 εβδομάδες, 0-8 εβδομάδες) εάν τα μεγέθη ήταν κανονικά ή με Wilcoxon test εάν τα μεγέθη ήταν μη κανονικά. Ο έλεγχος της διαφοροποίησης ανάμεσα στις τρεις παρεμβάσεις έγινε με Repeat measures ANOVA εάν τα μεγέθη ήταν κανονικά ή με Kruskal Wallis στην περίπτωση που η μεταβλητές δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Τα αποτελέσματα θεωρήθηκαν σημαντικά όταν το επίπεδο σημαντικότητας (p-value) ήταν μικρότερο του 0,05.

Κεφάλαιο 6: Αποτελέσματα

Οι εθελοντές που έλαβαν μέρος στην έρευνα ήταν ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ηλικία: 50-75 χρονών) και ήταν στο σύνολο 39. Τυχαία, χωρίστηκαν σε 3 διαφορετικές ομάδες παρέμβασης. Η μια ομάδα κατανάλωνε κάθε μέρα μαζί με το δείπνο 200 mL κόκκινου κρασιού της ποικιλίας Cabernet Sauvignon (13% v.v αλκοόλ)(18 εθελοντές), η άλλη ομάδα κατανάλωνε 65 mL τσίπουρο (40% v.v.)(8 εθελοντές) και η τρίτη ομάδα απείχε από το αλκοόλ (< από 2 ποτά/εβδομάδα)(13 εθελοντές). Κάθε παρέμβαση είχε διάρκεια 8 εβδομάδες. Η συμμόρφωση των εθελοντών με το πρωτόκολλο της μελέτης, αξιολογήθηκε με ημερολόγια καταγραφής τροφίμων, καθώς επίσης και με δύο 24ωρες ανακλήσεις μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας κάθε εβδομάδα, για τον τακτικό έλεγχο της διατροφικής τους πρόσληψης.

Κεφάλαιο 6.1: Παρουσίαση χαρακτηριστικών, βιοχημικών δεικτών, υποκυτταρικών πληθυσμών και διατροφικών στοιχείων των εθελοντών στην έναρξη της μελέτης (0 εβδομάδες)

Πίνακας 6.1: Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά εθελοντών στην έναρξη της μελέτης (0 εβδομάδες)

	Ομάδα Ελέγχου	Ομάδα Κρασιού	Ομάδα Τσίπουρου	p
Ηλικία	61,4+-12,5	59,7+-10,9	57,4+-12,7	0,7
Βάρος	99,7+-20,3	86,5+-12,6	87,9+-20,7	0,1
Δ.Μ.Σ.	33,5+-5,8	29,2+-4	29,7+-6,1	0,07

Στον πρώτο πίνακα παρουσιάζονται τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των εθελοντών πριν την έναρξη της παρέμβασης. Η ηλικία των εθελοντών και στις τρεις ομάδες είναι παρόμοια με απόκλιση περίπου +- 2 χρόνια. Επίσης, το βάρος των εθελοντών μπορεί να χαρακτηριστεί υπέρβαρο, ακόμα και παχύσαρκο σύμφωνα με τον Δ.Μ.Σ.

Δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά στην ηλικία, το βάρος και τον Δ.Μ.Σ. των εθελοντών των τριών ομάδων πριν την έναρξη της παρέμβασης(τη χρονική στιγμή των 0 εβδομάδων)

Πίνακας 6.2: Υποκυτταρικοί πληθυσμοί εθελοντών πριν την έναρξη της παρέμβασης (στη χρονική στιγμή 0 εβδομάδων)

	Ομάδα Ελέγχου	Ομάδα Κρασιού	Ομάδα Τσίπουρου	p
Λευκά αιμοσφαίρια (Κ/μL)	7,9+-2	6,8+-2,5	8,1+-3,3	0,34
Λεμφοκύτταρα(Κ/μL)	2,1+-0,7	2+-0,8	2,3+-0,9	0,61
Μονοκύτταρα(Κ/μL)	0,6+-0,2	0,5+-0,3	0,6+-0,5	0,38
Κοκκιοκύτταρα(Κ/μL)	5,2+-1,6	4,3+-1,5	5,1+-1,9	0,28
Λεμφοκύτταρα%	26,8+-5,6	29,4+-5,5	29,5+-2,9	0,34
Μονοκύτταρα%	7,9+-2,6	6,7+-2,1	7,6+-2	0,34
Κοκκιοκύτταρα%	65,3+-7,5	63,8+-5,8	63+-3,4	0,68
Αιμοσφαιρίνη g/dL	14,2+-1,8	14,4+-1,3	15,2+-1,1	0,28
Ερυθρά αιμοσφαίρια	4,5+-0,9	4,9+-0,4	5+-0,3	0,21
Αιματοκρίτης%	42,4+-5,3	43,3+-4,2	45,7+-3,4	0,26
Μέσος όγκος ερυθρών fl	85,4+-4,5	84,9+-6,4	86,3+-4,5	0,82
Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης pg	33,2+-13,5	30,3+-3,7	30,7+-1,5	0,60
Μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης g/dl	39,2+-17	35+-1,2	35,6+-1,5	0,50
Εύρος κατανομής μεγέθους Ερυθρών αιμοσφαιρίων (με συντελεστή μεταβλητότητας)%	13,7+-1,2	13,9+-1,2	13,4+-0,7	0,48
Εύρος κατανομής μεγέθους Ερυθρών αιμοσφαιρίων (με σταθερή απόκλιση)fl	40,9+-2,6	41,1+-4	40,9+-4,1	0,99

Αιμοπετάλια	273,8+-108,9	226,3+-41,4	223,3+-29,8	0,14
Μέσος όγκος αιμοπεταλίων	8,1+-0,6	8,3+-0,7	7,9+-0,8	0,45
Εύρος κατανομής μεγέθους Αιμοπεταλίων%	15,8+-0,5	15,9+-0,3	15,8+-0,2	0,62
Αιμοπεταλιοκρίτης%	0,2+-0,1	0,2+-0	0,2+-0	0,14

Στον δεύτερο πίνακα παρουσιάζονται οι βασικοί υποκυτταρικοί πληθυσμοί των εθελοντών. Και στις τρεις ομάδες τα μεγέθη βρίσκονται μέσα στα φυσιολογικά όρια, όπως επίσης δεν υπάρχει μεγάλη διαφοροποίηση στα μεγέθη των πληθυσμών ανάμεσα στις τρεις ομάδες παρέμβασης.

Δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά τους υποκυτταρικούς πληθυσμούς των εθελοντών των τριών ομάδων πριν την έναρξη της παρέμβασης(τη χρονική στιγμή των 0 εβδομάδων).

Πίνακας 6.3: Βιοχημικά χαρακτηριστικά εθελοντών στην έναρξη της παρέμβασης (στη χρονική στιγμή 0 εβδομάδων)

	Ομάδα Ελέγχου	Ομάδα Κρασιού	Ομάδα Τσίπουρου	p
Γλυκόζη (mg/dL)	104,5+-13	131,7+-44,3	123,4+-25,9	0,14
Τριγλυκερίδια(mg/dL)	133,3+-76	145,8+-86,7	195,9+-182,1	0,48
Χοληστερόλη(mg/dL)	157,5+-41	175,2+-31,8	171,3+-46,1	0,49
HDL χοληστερόλη(mg/dL)	42+-8,7	46,7+-13,9	43,6+-8,2	0,57
LDL χοληστερόλη(mg/dL)	88,9+-36,1	99,3+-33,2	88,5+-20,3	0,64

Στον παραπάνω πίνακα παρουσιάζονται οι βασικοί βιοχημικοί δείκτες των εθελοντών των τριών ομάδων παρέμβασης. Σχεδόν σε όλους τους δείκτες παρατηρείται μία μικρή απόκλιση από τα φυσιολογικά όρια, δηλαδή π.χ. πιο συγκεκριμένα παρατηρείται αρκετά χαμηλή η HDL

των εθελοντών και αρκετά υψηλή η LDL. Αυτό λογικά οφείλεται στο γεγονός ότι οι όλοι οι εθελοντές ασθενούν από την στεφανιαία νόσο. Το ίδιο οριακά αυξημένες είναι και η τιμές της γλυκόζης και στις τρεις ομάδες των εθελοντών.

Δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά στους βιοχημικούς δείκτες των εθελοντών των τριών ομάδων παρέμβασης πριν την έναρξη της παρέμβασης (τη χρονική στιγμή 0 εβδομάδων).

Πίνακας 6.4: Ενέργεια, μάκρο και μικρο-συστατικά της διαίτας των εθελοντών πριν την έναρξη της παρέμβασης (στη χρονική στιγμή 0 εβδομάδων)

	Ομάδα Ελέγχου	Ομάδα Κρασιού	Ομάδα Τσίπουρου	p
Ενέργεια_kcal	1564,8+- 575,03	1506,47+- 285,71	1439,03+- 364,79	0,82
Πρωτεΐνες_g	69,84+-27,93	64,44+-13,19	66,7+-18,66	0,79
Υδατάνθρακες_g	167+-75,8	148,8+-37,8	145,3+-43,2	0,62
Λίπη_g	70,5+-36,4	71+-16,5	65,5+-22,7	0,89
Κορεσμένα λιπαρά_g	21,8+-10,1	20,9+-6,4	18,9+-5,2	0,73
Μονοακόρεστα λιπαρά_g	31,1+-18,2	34,5+-9,9	30+-12	0,7
Χολιστερόλη_mg	252,5+-134,1	258,5+-169,7	185,3+-65,5	0,51
Ωμέγα 6_g	8,4+-6,7	7,3+-3,4	7,4+-4	0,84
Ωμέγα 3_g	0,8+-0,4	0,8+-0,4	0,7+-0,3	0,9
Διαιτητικές ίνες_g	15+-8,6	17,5+-9,2	14,3+-8,2	0,65
Ζάχαρη_g	53,4+-21,4	49,0+-22	37,9+-14,5	0,3
Νερό	1+-0,3	1,1+-0,2	1+-0,3	0,51
Θειαμίνη_mg	1,2+-0,5	1,2+-0,3	1,2+-0,3	0,99
Ριβοφλαβίνη_mg	1,4+-0,5	1,5+-0,5	1,3+-0,2	0,6
Νιασίνη_mg	16,9+-6	16,9+-4,8	18,3+-7,7	0,86
Βιταμίνη B6_mg	1,3+-0,4	1,4+-0,3	1,4+-0,4	0,81
Φυλλικό_μg	308,7+-158,8	339,2+-156,6	328,5+-103,2	0,87

Βιταμίνη C_mg	89,5+-57,7	82,6+-57,3	63,4+-33,1	0,6
Βιταμίνη D_μg	0,8+-0,9	1,6+-1,8	0,9+-1,1	2,8
Βιταμίνη A_μg	1522,5+-987,1	2370,6+- 1766,5	1881,1+-810,3	0,31
Βιταμίνη E_mg	6,8+-5,9	6,3+-1,8	5,7+-2,2	0,81
Ασβέστιο_mg	733,3+-254,8	640,9+-248,7	619,9+-140,2	0,51
Σίδηρο_mg	11,3+-5,9	11,1+-3,2	11+-2,8	0,98
Κάλιο_mg	2154,4+-917	2209,8+- 384,9	1936,3+-442,6	0,62
Ψευδάργυρος_mg	9,9+-8,3	9,4+-4,7	7,1+-1,3	0,59
Νάτριο_mg	2210,9+-508,9	2257,8+- 919,3	1901,4+-718,8	0,59
Πρωτεΐνη%	18,2+-5,6	17,8+-3,9	18,8+-3	0,88
Υδατάνθρακες%	44,1+-13,9	40,3+-7,0	48,5+-17,9	0,33
Κορεσμένα λιπαρά%	12,2+-2,7	12,5+-3,7	11,6+-2,2	0,81
Μονοακόρεστα λιπαρά%	17,5+-6,9	20+-4,1	17,5+-5,5	0,41

Στο παραπάνω πίνακα παρουσιάζονται η προσλαμβανόμενη ενέργεια και τα προσλαμβανόμενα μακρο και μικρο θρεπτικά συστατικά. Τα ποσοστά κατανάλωσης υδατανθρακών, πρωτεϊνών και λιπαρών είναι αρκετά κοντά στα προτεινόμενα ποσοστά μίας ισορροπημένης διατροφής (45%,20%,35%). Θα μπορούσαμε, όμως, να παρατηρήσουμε αυξημένη κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών, μεγαλύτερη δηλαδή από 7% ημερησίως, που προτείνεται από τους Διεθνείς Οργανισμούς. Επίσης, παρατηρείται πολύ χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης D(0,1-2μg) που κανονικά θα έπρεπε να πλησιάζει τα 10μg. Τα υπόλοιπα μικρο θρεπτικά συστατικά βρίσκονται κοντά στα προτεινόμενα όρια πρόσληψης.

Δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά των διατροφικών συνηθειών των εθελοντών των τριών ομάδων πριν την έναρξη της παρέμβασης (τη χρονική στιγμή των 0 εβδομάδων).

Πίνακας 6.5: Ινσουλίνη και P-σελεκτίνη των εθελοντών πριν την έναρξη της παρέμβασης (στη χρονική στιγμή 0 εβδομάδων)

	Ομάδα Ελέγχου	Ομάδα Κρασιού	Ομάδα Τσίπουρου	p
Ινσουλίνη μU/mL	15,9+-9	11,6+-7,4	11,51+-6,3	0,28
P-σελεκτίνη	33,60 (29,35-42,7)	38,25 (30,10-41,5)	32,25 (30,83-34,9)	0,59

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται οι τιμές της ινσουλίνης και της P-σελεκτίνης των εθελοντών των τριών ομάδων πριν την έναρξη της παρέμβασης.

Παρατηρείται μη σημαντική διαφορά των επιπέδων της ινσουλίνης των τριών ομάδων των εθελοντών της χρονική στιγμή 0 εβδομάδων που εκφράζεται με $p=0,28$.

Παρατηρείται, επιπλέον, μη σημαντική διαφορά του δείκτη της P-σελεκτίνης των τριών ομάδων των εθελοντών την χρονική στιγμή 0 εβδομάδων που εκφράζεται με $p=0,59$.

Είναι πολύ σημαντικό το γεγονός ότι δεν εμφανίζεται διαφοροποίηση στις τιμές αυτές πριν την έναρξη της παρέμβασης ανάμεσα στις τρεις ομάδες έτσι ώστε να παρατηρήσουμε σωστά την επίδραση του αλκοόλ στους δείκτες αυτούς κατά τη διάρκεια τη παρέμβασης, ξεκινώντας και στις τρεις ομάδες από την ίδιες τιμές.

Κεφάλαιο 6.2: Παρουσίαση χαρακτηριστικών, βιοχημικών δεικτών, υποκυτταρικών πληθυσμών και διατροφικών στοιχείων των εθελοντών στην κατά τη διάρκεια της μελέτης

Πίνακας 6.6: Μεταβολή ανθρωπομετρικών και υποκυτταρικών πληθυσμών των εθελοντών κατά τη διάρκεια της παρέμβασης

		0 εβδομάδες	4 εβδομάδες	8 εβδομάδες	p _{trial}	p _{time}	p _{timextrial}
--	--	----------------	----------------	----------------	--------------------	-------------------	-------------------------

Βάρος	Ομάδα Ελέγχου	94,9+-16,4	94,2+-15,8	94,2+-15,8	0,18	0,37	0,26
	Ομάδα Κρασιού	87,4+-14,1	87,9+-14,4	87,9+-13,7			
	Ομάδα Τσίπουρο υ	81,8+-12,6	81+-11,4	80,5+-11,1			
Δ.Μ.Σ.	Ομάδα Ελέγχου	31,7+-4,4	28,9+-10,5	28,9+-10,5	0,38	0,09	0,34
	Ομάδα Κρασιού	29,6+-4,4	29,8+-4,3	29,8+-4,2			
	Ομάδα Τσίπουρο υ	29,7+-6,1	24,5+-10,7	24,3+-10,7			
Λευκά αιμοσφαίρια (Κ/μL)	Ομάδα Ελέγχου	8,1+-1,8	6,8+-1,1	7,3+-2,1	0,88	0,12	0,09
	Ομάδα Κρασιού	7+-2,6	7,2+-3,1	6,9+-2,5			
	Ομάδα Τσίπουρο υ	7,8+-3,5	7,8+-4,6	7,1+-2,4			
Ερυθρά αιμοσφαίρια (Κ/μL)	Ομάδα Ελέγχου	4,4+-0,9	4,6+-0,3	4,7+-0,4	0,14	0,8	0,3
	Ομάδα Κρασιού	4,9+-0,4	4,8+-0,4	4,7+-0,4			
	Ομάδα Τσίπουρο υ	4,9+-0,3	5+-0,4	4,9+-0,4			
Αιμοπετάλια (Κ/μL)	Ομάδα Ελέγχου	282,7+-121	225,0+-40,5	255,2+-93,1	0,37	0,31	0,46
	Ομάδα	233,1+-41,3	228,0+-67,3	231,5+-54,5			

	Κρασιού						
	Ομάδα Τσίπουρο υ	220,9+-31,3	220,6+-26,4	230,3+-18,2			

Στον παραπάνω πίνακα συγκρίνονται οι βιοχημικοί δείκτες των εθελοντών κατά τη διάρκεια της παρέμβασης ως προς τον χρόνο της παρέμβασης (p_{time}), τις ομάδες της παρέμβασης (p_{trial}) καθώς και την αλληλεπίδραση αυτών των δύο μεταβλητών ($p_{timextrial}$). Δεν παρατηρείται διαφορά στο βάρος και στο Δ.Μ.Σ. των εθελοντών ούτε κατά τη διάρκεια της παρέμβασης ούτε μεταξύ των ομάδων. Αυτό το γεγονός είναι πολύ σημαντικό γιατί επιτρέπει την απόκλιση οποιαδήποτε μεταβολής των βιοχημικών δεικτών οφειλόμενη στην μεταβολή του σωματικού βάρους.

Δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά του βάρους, Δ.Μ.Σ., λευκών, ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων των εθελοντών των τριών ομάδων συγκρινόμενα ως προς τον χρόνο της παρέμβασης, την ίδια την παρέμβαση και την μεταξύ τους αλληλεπίδραση.

Πίνακας 6.7: Μεταβολή των βιοχημικών στοιχείων των εθελοντών κατά τη διάρκεια της παρέμβασης

		0 εβδομάδες	4 εβδομάδες	8 εβδομάδες	p_{trial}	p_{time}	$p_{timextrial}$
Γλυκόζη (mg/dL)	Ομάδα Ελέγχου	103,1+-12,7	104,3+- 13,3	103,9+-9,2	0,14	0,96	0,89
	Ομάδα Κρασιού	129,2+-44,7	131+-42,4	132,3+- 41,9			
	Ομάδα Τσίπουρου	123,4+-25,9	122,3+- 38,2	120,7+- 27,1			
Τριγλυκερίδια(mg/dL)	Ομάδα Ελέγχου	139,7+-76,9	107,2+-40	111,3+-52	0,43	0,08	0,26
	Ομάδα Κρασιού	148,5+-89,1	140,7+- 99,9	152,4+- 99,2			

	Ομάδα Τσίπουρου	195,9+- 182,1	186,9+-152	169,9+- 131,9			
Χοληστερόλη(mg/dL)	Ομάδα Ελέγχου	156,5+-43	146,8+- 45,3	147+-31,8	0,09	0,47	0,16
	Ομάδα Κρασιού	177,3+-31,7	175,3+- 29,2	177,6+-31			
	Ομάδα Τσίπουρου	171,3+-46,1	194,4+- 35,3	174+-35,8			
HDL χοληστερόλη(mg/dL)	Ομάδα Ελέγχου	41+-8,5	42+-9,1	42,3+-9,8	0,5	0,62	0,25
	Ομάδα Κρασιού	46+-14,1	46,7+-11,7	47+-15,5			
	Ομάδα Τσίπουρου	43,9+-11,3	43,1+-6,7	39,7+-7			
LDL χοληστερόλη(mg/dL)	Ομάδα Ελέγχου	87,6+-37,7	83,3+-40,7	82,4+-29,9	0,31	0,26	0,1
	Ομάδα Κρασιού	101,6+-33,2	100,5+- 24,2	100,1+- 22,9			
	Ομάδα Τσίπουρου	88,5+-20,3	113,9+-33	100,3+- 28,4			

Δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά των βιοχημικών δεικτών των εθελοντών των τριών ομάδων συγκρινόμενα ως προς τον χρόνο της παρέμβασης, την ίδια την παρέμβαση και την μεταξύ τους αλληλεπίδραση.

Πίνακας 6.8:Μεταβολή προσλαμβανόμενης ενέργειας και μακροσυστατικών από την δίαιτα των εθελοντών κατά τη διάρκεια της παρέμβασης

		0 εβδομάδες	4 εβδομάδες	8 εβδομάδες	P_{trial}	P_{time}	P_{timextrial}
Ενέργεια	Ομάδα Ελέγχου	1564,8+- 575	1631,8+- 508,5	1465,4+- 411,4	0,95	0,47	0,79
	Ομάδα Κρασιού	1506,5+- 285,7	1587,4+- 376	1545,8+- 497,4			

	Ομάδα Τσίπουρου	1439+- 364,8	1528,8+- 295,9	1534,9+- 261,8			
Πρωτεΐνη	Ομάδα Ελέγχου	69,8+-27,9	69,3+-15,7	68,7+-22,5	0,9	0,9	0,99
	Ομάδα Κρασιού	64,4+-13,2	68,3+-21,6	67+-17,8			
	Ομάδα Τσίπουρου	66,7+-18,7	68,5+-17,6	67,1+-12			
Υδατάνθρακες	Ομάδα Ελέγχου	167+-75,8	161,7+- 64,3	149,3+- 61,5	0,95	0,66	0,57
	Ομάδα Κρασιού	148,8+- 37,8	167,2+- 49,9	158+-71,6			
	Ομάδα Τσίπουρου	145,3+- 43,2	154,+-40,6	157,1+- 41,5			
Λίπη	Ομάδα Ελέγχου	70,5+-36,4	80,1+-30,2	67,7+-24,1	0,96	0,39	0,63
	Ομάδα Κρασιού	71+-16,5	72,6+-17,1	73,5+-24,1			
	Ομάδα Τσίπουρου	65,522,7	72,2+-18,9	72,5+-23,6			

Στον παραπάνω πίνακα παρουσιάζεται η μεταβολή της προσλαμβανόμενης ενέργειας και των μακροθρεπτικών συστατικών κατά τη διάρκεια της παρέμβασης. Είναι πολύ σημαντικά τα μεγέθη αυτά να μην μεταβληθούν σημαντικά και γι αυτό το λόγο ελέγχεται η διατροφή των εθελοντών. Με αυτόν τον τρόπο αποκλείεται η μεταβολή των βιοχημικών δεικτών που οφείλεται σε αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες, και υπερισχύουν οι μεταβολές που οφείλονται στην κατανάλωση αλκοόλ.

Δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά της προσλαμβανόμενης ενέργειας και των μακροθρεπτικών συστατικών των εθελοντών των τριών ομάδων συγκρινόμενα ως προς τον χρόνο της παρέμβασης, την ίδια την παρέμβαση και την μεταξύ τους αλληλεπίδραση.

Πίνακας 6.9: Μεταβολή των επιπέδων της ινσουλίνης εθελοντών κατά τη διάρκεια της παρέμβασης

		0 εβδομάδες	4 εβδομάδες	8 εβδομάδες	p_{trial}	p_{time}	p_{timextrial}
Ινσουλίνη μU/mL	Ομάδα Ελέγχου	16,2+-10	14,5+-6,7	13,1+-4,2	0,51	0,5	0,34
	Ομάδα Κρασιού	12+-7,8	12,4+-8	13,3+-9,8			
	Ομάδα Τσίπουρου	11+-6,7	9,3+-2,9	10+-6,1			

Δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά των επιπέδων της ινσουλίνης των εθελοντών των τριών ομάδων συγκρινόμενα ως προς τον χρόνο της παρέμβασης, την ίδια την παρέμβαση και την μεταξύ τους αλληλεπίδραση.

Πίνακας 6.10: Μεταβολή του δείκτη P-σελεκτίνης κατά τη διάρκεια της παρέμβασης

		0 εβδομάδες	4 εβδομάδες	8 εβδομάδες	p_{trial}	p_{time}	p_{timextrial}
P-σελεκτίνη Pg/mL	Ομάδα Ελέγχου	33,60 (29,35- 42,7)	36,4 (30-41,5)	35,15 (27,68- 51,78)		0,27	
	Ομάδα Κρασιού	38,25 (30,10- 41,5)	35,8(32,78- 38,58)	35,6(32,1- 41,6)		0,77	
	Ομάδα Τσίπουρου	32,25 (30,83- 34,9)	32,8(25,5- 35,9)	33,3(29,2- 42,1)		0,65	

Επιπλέον δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά του δείκτη της P-σελεκτίνης των εθελοντών των τριών ομάδων συγκρινόμενα ως προς τον χρόνο της παρέμβασης, την ίδια την παρέμβαση και την μεταξύ τους αλληλεπίδραση.

Κεφάλαιο 7: Συζήτηση

Όπως είναι γνωστό το αλκοόλ έχει τόσο θετική όσο και αρνητική αλληλεπίδραση με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Μεγάλη σημασία έχει α) η ποσότητα, β) ο τρόπος/συχνότητα καθώς και γ) το τι είδους αλκοόλ θα καταναλωθεί. Πρώτον, σε μεγάλες ποσότητες μπορεί να αποβεί επιβλαβές για την υγεία αλλά σε μικρότερες ποσότητες να εμφανίσει ευεργετικές επιδράσεις[73]. Δεύτερον, η καθημερινή λήψη μίας μερίδας αλκοόλ υπερτερεί της λήψης μίας φορές την εβδομάδα μεγάλης ποσότητας αλκοόλ. Σίγουρα όμως η πρόσληψη μέτριας ποσότητας αλκοόλ είτε καθημερινά είτε περιστασιακά υπερτερεί της αποχής από το αλκοόλ[74]. Τέλος, είναι γνωστό ότι το κόκκινο κρασί υπερτερεί των άλλων αλκοολούχων ποτών λόγω των υπολοίπων συστατικών του πέρα του αλκοόλ π.χ. των πολυφαινολών. Η ευεργετική ή η επιβλαβής επίδραση του αλκοόλ απορρέει από την παρατήρηση της μετατόπισης των βιοχημικών δεικτών των εθελοντών καθώς και αυτή της ινσουλίνης, της Ρ-σελεκτίνης και κάποιων υποκυτταρικών πληθυσμών κατά τη διάρκεια της παρέμβασης. Σπουδαίο ρόλο, για την προστασία από τα καρδιαγγειακά νοσήματα, έχει και η διατροφή και γι αυτό τόσο στην παρούσα μελέτη αλλά και στις περισσότερες της βιβλιογραφίας, η δίαιτα των ασθενών είναι ελεγχόμενη και παρακολουθείται.

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε η επίδραση του κόκκινου κρασιού σε 39 εθελοντές που ασθενούν από στεφανιαία νόσο τόσο σε σύγκριση με την επίδραση του τσίπουρου όσο και με την επίδραση της μη πρόσληψης αλκοόλ. Στην βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες που εξετάζουν την επίδραση του αλκοόλ και πιο συγκεκριμένα του κόκκινου κρασιού, αλλά και άλλων αλκοολούχων και μη ποτών και σε ασθενείς αλλά και σε υγιείς εθελοντές. Σημασία λοιπόν έχει να παρατηρηθεί, το είδος το αλκοόλ που δόθηκε στις μελέτες της βιβλιογραφίας. Στην πλειοψηφία αυτών, οι εθελοντές χωρίζονται σε ομάδες παρέμβασης με βάση το είδος ποτού που καταναλώνουν. Οι εθελοντές θα καταναλώσουν κόκκινο κρασί σε τουλάχιστον μία από αυτές τις ομάδες[51],[52],[54],[55],[56] όπως και στην παρούσα μελέτη. Μία από τις άλλες ομάδες θα καταναλώνει κάποια μορφή αλκοολούχου ποτού με μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε αλκοόλ όπως είναι π.χ. το τζιν ή στην παρούσα μελέτη το τσίπουρο[52],[54],[59] για να παρατηρηθεί η επίδραση της αιθανόλης στους δείκτες των εθελοντών, χωρίς να επηρεάζεται από τα υπόλοιπα συστατικά που υπάρχουν στο κόκκινο κρασί. Σε κάποιες μελέτες προτιμήθηκε μία από τις ομάδες των εθελοντών να καταναλώνει χυμό κόκκινων σταφυλιών ή μη αλκοολούχο κόκκινο κρασί έτσι ώστε να εξεταστεί η επίδραση των υπολοίπων συστατικών του κόκκινου κρασιού πέραν του αλκοόλ[47],[48],[55]. Τέλος, στην παρούσα μελέτη υπήρχε

και μία ομάδα εθελοντών που απείχαν από το αλκοόλ για αν συγκριθεί η επίδρασης της αποχής αυτής με την μέτρια καθημερινή κατανάλωση κόκκινου κρασιού.

Οι εθελοντές ζυγίστηκαν 3 φορές(0,4,8 εβδομάδες) κατά τη διάρκεια της παρέμβασης και με βάση τις ζυγίσεις αυτές και το ύψος τους, υπολογίστηκε ο Δ.Μ.Σ. . Ο πληθυσμός του δείγματός θα μπορούσε να χαρακτηριστεί υπέρβαρος έως και παχύσαρκος αφού σε όλες τις ομάδες ο Δ.Μ.Σ. ήταν κοντά στο 29 και σε μερικές περιπτώσεις μεγαλύτερος από 30. Πριν την έναρξη της παρέμβασης συμπληρώθηκε από τους εθελοντές ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων απ' όπου και διαπιστώθηκε αν οι εθελοντές ακολουθούσαν ισορροπημένα διατροφικά πρότυπα. Ταυτόχρονα, πραγματοποιήθηκαν και 9 ανακλήσεις 24ώρου των εθελοντών μέσα στο διάστημα των 8 εβδομάδων, από τις οποίες λάβαμε υπόψη μας την πρόσληψη ενέργειας, μακρο και μικροθρεπτικών συστατικών των εθελοντών. Οι εθελοντές των τριών ομάδων δεν εμφάνιζαν σημαντικές διαφορές ως προς την διατροφική τους πρόσληψη πριν την έναρξη της παρέμβασης με βάση την ενέργεια και τα ποσά των μακρο και μικροθρεπτικών συστατικών που υπολογίστηκαν από τις 24ωρες ανακλήσεις. Επίσης, τα ποσά αυτά δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά ως προς τον χρόνο, ούτε ως προς την παρέμβαση αλλά ούτε ως προς την αλληλεπίδραση του χρόνου και της παρέμβασης. Το γεγονός αυτό είναι πολύ σημαντικό καθώς η μελέτη αυτή θέλει να εστιάσει στην μεταβολή των δεικτών αιμόστασης καθαρά και μόνο από το αλκοόλ. Επειδή λοιπόν με τη μεταβολή των διατροφικών συνηθειών, μπορεί αν μεταβληθούν και οι δείκτες αυτοί, με μία ελεγχόμενη διατροφή μέσω των ανακλήσεων αυτό μπορεί να αποφευχθεί. Γι αυτό και στις περισσότερες μελέτες της βιβλιογραφίας, όπως και στην παρούσα, η διατροφή ελέγχεται μέσω 24 διατροφικών ανακλήσεων ή οι εθελοντές καταναλώνουν συγκεκριμένα διαιτολόγια καθορισμένα από τους ερευνητές.[49],[55],[66]

Ένας από του τρόπους που το αλκοόλ προστατεύει τον ανθρώπινο οργανισμό από τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι μέσω της επίδρασης του στις λιποπρωτεΐνες. Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ φαίνεται να μειώνει τα ποσοστά της LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων καθώς και τον δείκτη LDL/HDL. Από την άλλη πλευρά φαίνεται να αυξάνει την HDL χοληστερόλη. Και οι δύο αυτές μεταβολές επιδρούν ευεργετικά στην υγεία του ανθρώπινου οργανισμού. Σε κάποιες μελέτες [56],[66] που εμφανίζονται και στον πίνακα 4.1 παρατηρείται σημαντική διαφορά και συγκεκριμένα μείωση των δεικτών LDL χοληστερίνης καθώς και των τριγλυκεριδίων, γεγονός που δεν παρατηρείται στην παρούσα μελέτη. Συγκεκριμένα στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική αλλαγή σε κανέναν από τους βιοχημικούς δείκτες των εθελοντών κατά τη διάρκεια της παρέμβασης. Σε κάποιες

άλλες, όμως, μελέτες της βιβλιογραφίας[51],[56] παρατηρήθηκε η αύξηση της HDL χοληστερόλης, πράγμα που δεν παρατηρήθηκε στην συγκεκριμένη μελέτη, εφόσον τα δεδομένα διέφεραν μη σημαντικά.

Επιπλέον, το αλκοόλ επηρεάζει την δημιουργία θρόμβου στα αγγεία, άρα την δημιουργία αθηρωματικών πλακών. Αυτό πραγματοποιείται, μέσω της αλληλεπίδρασής του με παράγοντες που επηρεάζουν την συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Μειώνοντας τους παράγοντες πήξης, εμποδίζεται η δημιουργία θρόμβων[75]. Η μείωση αυτή λοιπόν που προκαλεί το αλκοόλ στους παράγοντες πήξης μπορεί να παρατηρηθεί σε πολλές από τις μελέτες της βιβλιογραφίας [54],[56],[60]. Πέραν, όμως, της μείωσης αυτής των παραγόντων, μείωση του ίδιου του αριθμού των αιμοπεταλίων δεν παρατηρήθηκε ούτε στην παρούσα μελέτη αλλά ούτε σε άλλες της βιβλιογραφίας[76].

Επιπλέον, η εμφάνιση της αθηροσκλήρωσης επηρεάζεται και από τον μηχανισμό δημιουργίας φλεγμονής μέσα στα αγγεία. Παράγοντες όπως η p ή η e -σελεκτίνη είναι γνωστό ότι αντιστοιχούν με την δημιουργία φλεγμονής. Πιο συγκεκριμένα, η P -σελεκτίνη βοηθάει την προσκόλληση των λευκοκυττάρων με τα αιμοπετάλια, που τελικά οδηγεί στην δημιουργία θρόμβου ή φλεγμονής. Γι αυτό στη συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκε η επίδρασης της κατανάλωσης του κόκκινου κρασιού στην P -σελεκτίνη. Πριν την έναρξη της παρέμβασης δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά στην P -σελεκτίνη των εθελοντών των τριών ομάδων, και έτσι μας δίνει την δυνατότητα παρατήρησης της μεταβολής της P -σελεκτίνης έχοντας ξεκινήσει από κοινές τιμές και στις τρεις ομάδες παρέμβασης. Σε κάποιες από τις μελέτες της βιβλιογραφίας, η P και η E -σελεκτίνη φαίνεται να μειώνονται στο εθελοντές μετά την κατανάλωση αλκοόλ. Πιο συγκεκριμένα σε μία κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2012 από την Chiva-Blanch G. και συνεργάτες σε 67 ασθενείς άντρες εθελοντές, οι οποίοι κατανάλωναν κόκκινο κρασί, ή κόκκινο κρασί χωρίς αλκοόλ ή τζιν για 4 εβδομάδες, παρατηρήθηκε μείωση των μορίων που διευκολύνουν την προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων, όπως είναι δηλαδή οι σελεκτίνες με την κατανάλωση κόκκινου κρασιού[55]. Σε μία δεύτερη κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τον Vázquez-Agell M. και συνεργάτες το 2007 σε 20 υγιείς άντρες εθελοντές, που κατανάλωναν είτε ανθρακούχο κρασί είτε τζιν για 28 μέρες, παρατηρήθηκε μείωση των δεικτών της p και της e -σελεκτίνης και στις δύο ομάδες παρέμβασης[59]. Τα αποτελέσματα αυτών των δύο ερευνών έρχονται σε αντίθεση με τα ευρήματα της μελέτης αυτής καθώς δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στον δείκτη συγκεκριμένα της P -σελεκτίνης που μετρήθηκε, ούτε ως προς το χρόνο ούτε προς τις ομάδες της παρέμβασης

αλλά ούτε και ως προς την μεταξύ τους αλληλεπίδραση($p>0,05$). Όμως, σε μία τρίτη κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τον Tozzi Ciancarelli MG. και συνεργάτες το 2011 σε 15 υγιείς άντρες εθελοντές, οι οποίοι κατανάλωσαν κόκκινο κρασί, παρατηρήθηκε αύξηση της e-σελεκτίνης, το οποίο έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των περισσότερων ερευνών που παρατηρούν μόρια όπως τις σελεκτίνες να μειώνονται μετά από κατανάλωση αλκοόλ, και καμία αλλαγή της P-σελεκτίνης, γεγονός που έρχεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης που όπως αναφέρθηκε δεν υπήρχε διαφορά στον δείκτη της P-σελεκτίνης($p>0,05$)[77].

Τέλος, μέσα από αυτές τις μελέτες της βιβλιογραφίας παρατηρείται ότι το κόκκινο κρασί και συγκεκριμένα οι πολυφαινόλες αυτού, έχουν έντονη αντιδιαβητική δράση, σε τέτοιο επίπεδο που θα μπορούσαν να αποτελέσουν ακόμα και αγωγή για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Πιο συγκεκριμένα οι πολυφαινόλες μπορεί να αναστείλουν την α-αμυλάση και α-γλυκοσιδάση, να αναστείλουν την απορρόφηση της γλυκόζης στο έντερο από τον μεταφορέα 1 της γλυκόζης εξαρτώμενου από νάτριο(SGLT1), να διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης και να μειώσουν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Μπορούν επίσης να ενισχύσουν την πρόσληψη γλυκόζης εξαρτώμενη από την ινσουλίνη, να ενεργοποιήσουν την 5 'μονοφωσφορική αδενοσίνη-ενεργοποιημένη κινάσης πρωτεΐνης (AMPK), να τροποποιήσουν το μικροβίωμα και να έχουν αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις[4]. Για να παρατηρήσουν την αντιδιαβητική αυτή δράση, έγινε μία προοπτική μελέτη το 2008-2010 από τον Guallar-Castillón P. και συνεργάτες σε πληθυσμό 10,231 εθελοντών και παρατηρήθηκε ότι εκείνοι που κατανάλωναν κρασί εμφάνισαν μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης[78]. Έτσι, και στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε η επίδραση της κατανάλωσης κόκκινου κρασιού στην ινσουλίνη των εθελοντών. Ξεκινάμε από κοινές τιμές ινσουλίνης στους εθελοντές, καθώς δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στις τιμές της ινσουλίνης των εθελοντών των τριών ομάδων παρέμβασης πριν την έναρξη της παρέμβασης(0 εβδομάδες). Η παρούσα μελέτη δεν ανέδειξε κάποια διαφορά στα επίπεδα ινσουλίνης των εθελοντών κατά τη διάρκεια της παρέμβασης($p>0,05$). Έρχεται, λοιπόν, σε αντίθεση με την κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από την Gemma Chiva-Blanch και συνεργάτες το 2013 σε 67 ασθενείς άντρες εθελοντές, που κατανάλωσαν είτε κόκκινο κρασί είτε κόκκινο κρασί χωρίς αλκοόλ είτε τζιν και παρατηρήθηκε η μεταβολή της ινσουλίνης , η οποία τελικά παρουσίασε μείωση κατά τη διάρκεια της παρέμβασης[67].

Συμπερασματικά, οι περισσότερες μελέτες υποστηρίζουν την θετική επίδραση του αλκοόλ και συγκεκριμένα του κόκκινου κρασιού στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Συγκεκριμένα όμως για

κάποιους βιοχημικούς δείκτες όπως η Ρ-σελεκτίνη, η ινσουλίνη, οι παράγοντες πήξης κ.α. τα αποτελέσματα των ερευνών δεν επαρκούν για να καταλήξουμε σε κάποιο σίγουρο συμπέρασμα. Αυτό συμβαίνει γιατί υπάρχουν μελέτες που κατέληξαν σε μη σημαντικά αποτελέσματα, αλλά και μελέτες με αποτελέσματα αντίθετα από την πλειοψηφία των ερευνών. Όποτε, πρέπει να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες που να εστιάζουν στους δείκτες που αναφέρθηκαν παραπάνω και την αλληλεπίδρασή τους με το αλκοόλ για τον προσδιορισμό της συνολικής δράσης και μηχανισμού.

Βιβλιογραφία

- [1] Prevention of Cardiovascular Disease, WHO/ISH Cardiovascular Risk Prediction Charts for WHO epidemiological sub-regions AFR D and AFR E, Geneva, 2007
- [2] Γαρδίκας Κ.Δ., Ειδική Νοσολογία, 1984
- [3] WHO, Global status report on noncommunicable diseases 2014, 2014
- [4] Kim Y., Polyphenols and Glycemic Control, *Nutrients*, 2016; 8(1): 17
- [5] Rees K., Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013; 8
- [6] Institute of Medicine (US) Committee on Preventing the Global Epidemic of Cardiovascular, Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health, National Academies Press (US), 2010
- [7] Mcphee S., Παθολογική Φυσιολογία, 2009
- [8] Michal L. P., Variance in Biomarker Usefulness as Indicators for Carotid and Coronary Atherosclerosis, *Curr Atheroscler Rep*, 2010; 29(12): 1759–1768
- [9] American heart Association, Coronary Artery Disease - Coronary Heart Disease
- [10] Ζαμπέλας Α., Κλινική Διαιτολογία και διατροφή, 2011
- [11] Φραγκοπούλου Ε., Η επίδραση της κατανάλωσης κρασιού σε καρδιαγγειακούς δείκτες κατά τη μεταγευματική κατάσταση, *Καρδιολογική Γνώμη*, 2012; 7(2):148-156
- [12] Demopoulos C., Platelet activating factor - a molecular link between atherosclerosis theories, *Eur. J. Lipid Sci. Technol*, 2003; 105(11): 705-716
- [13] Finelli C., The improvement of large High-Density Lipoprotein (HDL) particle levels, and presumably HDL metabolism, depend on effects of low-carbohydrate diet and weight loss, *EXCLI J.*, 2016; 15: 166–176.
- [14] Whayne T. F., Nutrition and the healthy heart with an exercise boost, *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2012; 90(8):967-976

- [15] Martins J., Diet, Atherosclerosis and Atherothrombotic Events, *Rev Port Cardiol*, 2007; 26 (3):277-294
- [16] Sacks FM., Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association, *Circulation*, 2017; 136(1)
- [17] Battaglia Richi E., Health Risks Associated with Meat Consumption: A Review of Epidemiological Studies, *Int J Vitam Nutr Res.*, 2014; 85(1-2):70-78
- [18] Eilander A., Intake and sources of dietary fatty acids in Europe: Are current population intakes of fats aligned with dietary recommendations?, *Eur J Lipid Sci Technol.*, 2015; 117(9): 1370–1377
- [19] Widmer R. J., MD/PhD, The Mediterranean Diet, its Components, and Cardiovascular Disease, *Am J Med*, 2014; 128(3): 229–238
- [20] Akgüllü Ç., The relation between compliance to the Mediterranean diet and the extensiveness of coronary artery disease, *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2015; 43(4):340–349
- [21] Rimm E. B., Alcohol in the Mediterranean diet, *The American Journal of clinical Nutrition*, 1995; 61(6): 1378S-13782S
- [22] Klatsky A. L., Alcohol and cardiovascular diseases: where do we stand today? , *Journal of INTERNAL MEDICINE*, 2015; 278(3):238-250
- [23] Jürgen Rehm, Modelling the impact of alcohol consumption on cardiovascular disease mortality for comparative risk assessments: an overview, *BMC Public health*, 2016; 16:363
- [24] Helm L., Impact of beverage intake on metabolic and cardiovascular health, *Nutr Rev.*, 2015; 73(2):120-129
- [25] Hernandez-Hernandez A., Mediterranean Alcohol-Drinking Pattern and the Incidence of Cardiovascular Disease and Cardiovascular Mortality: The SUN Project, *Nutrients*, 2015; 7(11): 9116–9126
- [26] O’Keefe J. H., Alcohol and Cardiovascular Health: The Dose Makes the Poison or the Remedy, *Mayo Clin Proc.*, 2014; 89(3): 382-93
- [27] Mochly-Rosen D., Focus On: The Cardiovascular System What Did We Learn from the French (Paradox)?, *ALCOHOL AND HEALTH*, 2010; 33(1-2): 161–164.

- [28] Luz P.L., Wine, alcohol and atherosclerosis: clinical evidences and mechanisms, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2004; 37(9): 1275-1295
- [29] Doll R., Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations in male British doctors, *British Medical Journal*, 1994; 309:911
- [30] Albert CM., Moderate alcohol consumption and the risk of sudden cardiac death among US male physicians, *Circulation*, 1999; 100: 944-950
- [31] Stampfer M.J., A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women, *New England Journal of Medicine*, 1988; 319(5):267-73
- [32] Di Castelnuovo A., Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk, *Circulation*, 2002; 105:2836-2844
- [33] Cordova A. C., *The Cardiovascular Protective Effect of Red Wine*, the American College of Surgeons, Elsevier Inc., 2005; 200(3):428-39
- [34] Cahill P. A., Alcohol and Cardiovascular Disease—Modulation of Vascular Cell Function, *Nutrients*, 2012; 4(4): 297–318
- [35] Krenz M., Moderate Ethanol Ingestion and Cardiovascular Protection: From Epidemiologic Associations to Cellular Mechanisms, *J Mol Cell Cardiol.*, 2012; 52(1):93-104
- [36] Miyamae M., Activation of epsilon protein kinase C correlates with a cardioprotective effect of regular ethanol consumption. *Proceedings of the National Academy of the Sciences of the USA*, 1998; 95(14): 8262–8267
- [37] Dohadwala M. M., Grapes and Cardiovascular Disease, *JN The journal of nutrition*, 2009; 139(9): 1788S–1793S.
- [38] Flanagan D.E., Alcohol consumption and insulin resistance in young adults, *European Journal of Clinical Investigation*, 2000; 30(4): 97–301
- [39] Wei M., Alcohol intake and incidence of type 2 diabetes in men, *Diabetes Care*, 2000; 23(1):18-22
- [40] De Vegt F., Moderate alcohol consumption is associated with lower risk for incident diabetes and mortality: the Hoorn Study, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2002; 57(1):53-60

- [41] Τατσίδου Π., Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στην αναγέννηση του ενδοθηλίου του αρτηριακού τοιχώματος, *Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης*, 2014; 5(1):11-15
- [42] Yarnell J.W.G., The Mediterranean diet revised- towards the French paradox, *A.E.*, 2000; 93: 783-785
- [43] Argyrou Ch., Wine and haemostatic system Platelet aggregation, coagulation, fibrinolysis , *Hellenic Journal of Atherosclerosis*, 2014; 22(1): 25-37
- [44] Di Castelnuovo A., Alcohol Dosing and Total Mortality in Men and Women: An Updated Meta-analysis of 34 Prospective Studies, *Arch Intern Med*, 2006; 166(22):2437-2445
- [45] Greselea P., Effects of resveratrol and other wine polyphenols on vascular function: an update, *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2012; 22(3): 201-211
- [46] Fragopoulou E., Lipid minor constituents in wines. A biochemical approach in the French paradox, *International Journal of Wine Research*, 2009; 2009(1):131—143
- [47] Arendt B. M., Single and repeated moderate consumption of native or dealcoholized red wine show different effects on antioxidant parameters in blood and DNA strand breaks in peripheral leukocytes in healthy volunteers: a randomized controlled trial, *Nutrition Journal*, 2005; 4:33
- [48] Agewall S., Does a glass of red wine improve endothelial function?, *European Heart Journal*, 2000; 21 (1): 74-78
- [49] Coimbra S.R., The action of red wine and purple grape juice on vascular reactivity is independent of plasma lipids in hypercholesterolemic patients, *Braz J Med Biol Res*, 2005; 38(9):1339-47
- [50] Hansen A., Effect of red wine and red grape extract on blood lipids, haemostatic factors and other risk factors for cardiovascular disease., *Eur J Clin Nutr* 2005; 59(3):449-55
- [51] Kaul S., Effect of modest alcohol consumption over 1–2 weeks on the coronary microcirculation of normal subjects, *European Journal of Echocardiography*, 2010; 11(8): 683–689
- [52] Huang P.H., Intake of Red Wine Increases the Number and Functional Capacity of Circulating Endothelial Progenitor Cells by Enhancing Nitric Oxide Bioavailability, *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 2010; 30(4):869-77

- [53] Mezzano D., Complementary effects of Mediterranean diet and moderate red wine intake on haemostatic cardiovascular risk factors., *Eur J Clin Nutr*, 2001; 55(6):444-51
- [54] Estruch R., Different effects of red wine and gin consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis: a prospective randomized crossover trial. Effects of wine on inflammatory markers, *Atherosclerosis*, 2004; 175(1):117-23
- [55] Chiva-Blanch G., Differential effects of polyphenols and alcohol of red wine on the expression of adhesion molecules and inflammatory cytokines related to atherosclerosis: a randomized clinical trial, *American Society for Nutrition*, 2012; 95(2):326-34
- [56] Avellone G., Effects of moderate Sicilian red wine consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis, *European Journal of Clinical Nutrition*, 2005
- [57] Gresele P., Resveratrol at Concentrations Attainable with Moderate Wine Consumption, Stimulates Human Platelet Nitric Oxide Production, *JN The Journal of Nutrition*, 2008; 138(9):1602-8
- [58] Van Golde P.M., Regular alcohol intake and fibrinolysis, *Netherland J Med*, 2002; 60(7):285-8
- [59] Vázquez-Agell M., Inflammatory Markers of Atherosclerosis Are Decreased after Moderate Consumption of Cava (Sparkling Wine) in Men with Low Cardiovascular Risk, *JN The Journal of Nutrition*, 2007; 137(10): 2279-2284
- [60] Pignatelli P., Red and white wine differently affect collagen-induced platelet aggregation, *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2002; 32(5-6):356-8
- [61] D. RAJDL, Effect of White Wine Consumption on Oxidative Stress Markers and Homocysteine Levels, *PHYSIOLOGICAL RESEARCH*, 2007; 56: 203-212
- [62] Mansvelt EP., The in vivo antithrombotic effect of wine consumption on human blood platelets hemostatic factors, *Ann N Y Acad Sci*, 2002; 957:329-32
- [63] Mezzano D., Mediterranean diet, but not red wine, is associated with beneficial changes in primary haemostasis, *Eur J Clin Nutr*, 2003; 57: 439–446
- [64] Jensen T., A daily glass of red wine induces a prolonged reduction in plasma viscosity: a randomized controlled trial, *Blood Coag Fibrinol*, 2006; 17(6):471-6

- [65] RETTERSTOL L., A DAILY GLASS OF RED WINE: DOES IT AFFECT MARKERS OF INFLAMMATION? , Oxford University Press Journal, 2005; 40 (2): 102-105
- [66] Droste D.W., A daily glass of red wine associated with lifestyle changes independently improves blood lipids in patients with carotid arteriosclerosis: results from a randomized controlled trial, Nutritional Journal, 2013; 12: 147
- [67] Chiva-Blanch G., Effects of red wine polyphenols and alcohol on glucose metabolism and the lipid profile: a randomized clinical trial, Clin Nutr., 2013; 32(2):200-6
- [68] Fragopoulou E., Structure elucidation of phenolic compounds from red/white wine with antiatherogenic properties, Biochim Biophys Acta, 2003; 1632(1-3):90-9
- [69] Fragopoulou E., Biological activity of total lipids from red and white wine/must. J Agric Food Chem., 2001; 49(11):5186-93
- [70] Xanthopoulou M., Antioxidant and anti-inflammatory activity of red and white wine extracts, Food Chemistry, 2010; 120 (2010) 665–672
- [71] Ασημακόπουλος Δ., Επίδραση πολικών εκχυλισμάτων κρασιού στα ενζυμα μεταβολισμού του PAF, 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης. 13-16 Οκτωβρίου 2010, Ιωάννινα
- [72] Ξανθοπούλου Μ., Μεταγευματική επίδραση κρασιού στην ικανότητα συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, 4ο Συμπόσιο των Ομάδων Εργασίας της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης, 2-3 Δεκεμβρίου 2011, Αθήνα
- [73] Markoski M.M., Molecular Properties of Red Wine Compounds and Cardiometabolic Benefits., Nutr Metab Insights, 2016; 9:51-7
- [74] Park J., The Effect of Reference Group Classification and Change in Alcohol Consumption on the Association Between Alcohol Consumption and Cardiovascular Disease., Alcohol Clin Exp Res, 2017; 41(2):379-387
- [75] McEwen B.J., The influence of diet and nutrients on platelet function, Semin Thromb Hemost., 2014; 40(2):214-26
- [76] Kikura M., The influence of red wine or white wine intake on platelet function and viscoelastic property of blood in volunteers, Platelets, 2004; 15(1):37-41
- [77] Ciancarelli MG., Moderate consumption of red wine and human platelet responsiveness, Thromb Research, 2011; 128(2):124-9

[78] Guallar-Castillón P., The Southern European Atlantic Diet is associated with lower concentrations of markers of coronary risk, *Atherosclerosis*, 2013; 226(2):502-9