



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

**ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΡΙΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΚΡΑΣΙΟΥ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

Πτυχιακή εργασία

ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ



Αθήνα, 2018



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

**ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ -
ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

ΦΡΑΓΚΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΙΣΑΒΕΤ

ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΥ ΣΜΑΡΑΓΔΗ

ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΛΙΑ ΜΑΡΙΑ

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΡΙΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΚΡΑΣΙΟΥ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ/ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ**

Ο/Η Μαρία Μιχαλοπούλου

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.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κα Φραγκοπούλου Ελισάβετ για την εμπιστοσύνη και την αφιέρωση πολύτιμου χρόνου ώστε να ολοκληρωθεί η εργασία αυτή.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες εκφράζω και στην κα Γιαννακούλια Μαρία για την ανιδιοτελή προσφορά της, για τον σημαντικό χρόνο που μου αφιέρωσε και τις πολύτιμες πληροφορίες που μου μετέδωσε για την συγγραφή των διατροφικού μέρους αυτής της εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους αυτούς που συνέβαλαν στην εργασία αυτή και ιδιαίτερα την κα Αντωνοπούλου Σμαραγδή και την κα Αργυρού Χρύσα που η καθεμία με την ξεχωριστή ιδιότητα της βοήθησε στην περάτωση αυτής της πτυχιακής εργασίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη στα Ελληνικά.....	σ.8
Περίληψη στα Αγγλικά.....	σ.9
Κατάλογος Εικόνων.....	σ.10
Κατάλογος Πινάκων.....	σ.11
Κατάλογος Σχημάτων.....	σ.12
Συντομογραφίες.....	σ.13
Κεφ.1 Καρδιαγγειακά Νοσήματα	σ.14
1.1 Ποιες είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα.....	σ.14
1.1.1 Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.....	σ.16
1.1.2 Επιδημιολογία της νόσου.....	σ.17
1.2 Παράγοντες Κινδύνου Καρδιαγγειακών.....	σ.20
1.2.1 Μη τροποποιήσιμοι Παράγοντες Κινδύνου.....	σ.20
1.2.2 Τροποποιήσιμοι Παράγοντες Κινδύνου.....	σ.21
1.3 Αθηροσκλήρωση.....	σ.22
1.3.1 Παθογενετικοί μηχανισμοί.....	σ.23
1.3.2 Αιμόσταση.....	σ.26
1.3.2.1 PAI-1.....	σ.28
1.3.3 Οξειδωτικό στρες.....	σ.30

1.3.4 Φλεγμονή.....	σ.32
1.3.4.1 Δείκτες φλεγμονής.....	σ.33
1.3.4.2 Μόρια Προσκόλλησης.....	σ.37
Κεφ.2 Κρασί και Καρδιαγγειακά Νοσήματα.....	σ.39
2.1 Αλκοόλ και Καρδιαγγειακά νοσήματα.....	σ.39
2.2. Κρασί και Καρδιαγγειακά νοσήματα.....	σ.41
2.3 Το κρασί και τα συστατικά του.....	σ.47
2.3.1 Φαινολικά συστατικά.....	σ.48
2.3.1.1 Μη φλαβονοειδείς φαινόλες.....	σ.48
2.3.1.2 Φλαβονοειδείς φαινόλες.....	σ.49
2.4 Επίδραση κρασιού σε μηχανισμούς αθηροσκλήρωσης.....	σ.52
Κεφ.3 Μακροπρόθεσμες Μελέτες Παρέμβασης.....	σ.60
Κεφ.4 Σκοπός της Μελέτης.....	σ.66
Κεφ.5 Μεθοδολογία Έρευνας.....	σ.67
5.1 Σχεδιασμός μελέτης.....	σ.67
5.2 Μετρήσεις και επεξεργασία δειγμάτων.....	σ.68
5.2.1. Ανθρωπομετρία.....	σ.68
5.2.2 Επεξεργασία βιολογικών δειγμάτων.....	σ.69
5.3 Αξιολόγηση διαιτητικής πρόσληψης.....	σ.70
5.3.1 Ανακλήσεις 24ώρου.....	σ.70

5.3.2 Ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων.....	σ.71
5.4 Προσδιορισμός VCAM-1.....	σ.72
5.5 Στατιστική Επεξεργασία.....	σ.75
Κεφ.6 Αποτελέσματα.....	σ.77
Κεφ.7 Συζήτηση.....	σ.88
Βιβλιογραφία.....	σ.96
Παράρτημα.....	σ.106

Περίληψη

Σκοπός Μελέτης: Η πλειοψηφία των κλινικών μελετών που εξετάζουν την επίδραση του κρασιού σε σύγκριση με την καθαρή αιθανόλη έχει λάβει χώρα σε υγιή πληθυσμό με εξαίρεση ελάχιστες περιπτώσεις. Αυτό το ερευνητικό κενό σκοπεύει να καλύψει η παρούσα μελέτη εξετάζοντας την επίδραση του οίνου στο μόριο προσκόλλησης VCAM-1 σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Μεθοδολογία: Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη εξετάζει την επίδραση του κρασιού στην φλεγμονή σε 63 άντρες εθελοντές με στεφανιαία νόσο με μέση ηλικία 62,2 έτη. Οι εθελοντές χωρίστηκαν τυχαία σε 3 ομάδες: ομάδα αναφοράς, ομάδα κρασιού και ομάδα καθαρής αιθανόλης. Η ομάδα αναφοράς απείχε από το αλκοόλ, η ομάδα του κρασιού κατανάλωνε 200mL (26γρ. αιθανόλη) και η ομάδα του τσίπουρου 45mL (26γρ. αιθανόλη) ημερησίως. Ζητήθηκε από τους εθελοντές να απέχουν από το αλκοόλ για 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της μελέτης. Η παρέμβαση διαρκεί 8 εβδομάδες και περιλαμβάνει 3 αιμοληψίες την εβδομάδα 0, την 4η εβδομάδα και την 8η εβδομάδα. Οι εθελοντές κλίθηκαν να συμπληρώσουν ένα ερωτηματολόγιο καταγραφής συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων στην πρώτη και στην τρίτη αιμοληψία και κατά την διάρκεια των 8 εβδομάδων διαιτολόγος τους πήρε 9 ανακλήσεις 24ώρου τηλεφωνικώς, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν για την δημιουργία ομάδων τροφίμων. Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το SPSS 21 με το επίπεδο σημαντικότητας να είναι $<0,05$.

Αποτελέσματα: Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις συγκεντρώσεις του sVCAM-1 ανάμεσα στις 3 ομάδες εθελοντών ούτε στην έναρξη ούτε κατά τη διάρκεια της παρέμβασης. Τα επίπεδα του sVCAM-1 στην έναρξη της μελέτης συσχετίστηκαν θετικά με την ηλικία και αρνητικά με τον δείκτη μάζας σώματος. Επιπλέον, βρέθηκε θετική συσχέτιση του sVCAM-1 με την κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, αυγών, ψαριών/θαλασσινών, γλυκών, ελαιολάδου και τυριών χαμηλών σε λιπαρά.

Συμπεράσματα: Η μέτρια προς ελαφριά κατανάλωση κρασιού και γενικότερα αλκοόλ για διάστημα 8 εβδομάδων δεν επηρεάζει τα επίπεδα του sVCAM-1 σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Λέξεις κλειδιά: sVCAM-1, αθηροσκλήρωση, φλεγμονή, κρασί, ομάδες τροφίμων

Abstract

Objectives: The prevalence of coronary heart disease has increased in recent years. Furthermore, the anti-inflammatory properties of wine have been a debated issue in the scientific community. The majority of clinical trials have examined the impact of wine on a health population. The main objective of this study was to examine the effects of wine and alcohol on vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1) levels in patients with coronary heart disease.

Methods: This randomized clinical study examines the effect of wine in 63 male volunteers (average age 62.2 years) with coronary heart disease. The volunteers were randomly assigned to 3 groups: control group, wine group and pure ethanol group. The control group abstained from alcohol, the group of wine consumed 200mL (26g of ethanol) and the group of tsipouro 45mL (26g of ethanol) daily. Volunteers were asked to abstain from alcohol for 2 weeks before the start of the study. Intervention lasts 8 weeks and includes 3 blood samplings: week 0, week 4 and week 8. Volunteers were asked to complete a food frequency consumption questionnaire (FFQ) on first and third blood sampling, and during the 8-week intervention, a dietician received 9 24-hour recalls, which were used to create the food groups. SPSS (Version 21) was used for data analysis, and the significance level was set at $p < 0.05$.

Results: No statistically significant differences in sVCAM-1-concentrations were observed between the 3 volunteer groups at the beginning of study and during the study. According to the Pearson association, sVCAM-1 correlates positively with age ($P = 0.304$) and negatively with body mass index ($P = -0.306$). In addition, a positive association of sVCAM-1 with the consumption of fruits, vegetables, seafood, eggs, olive oil, pastries and low fat cheese.

Conclusion: The moderate consumption of red wine and generally alcohol does not affect the concentration of sVCAM-1 in patients with coronary artery disease.

Keywords: sVCAM-1, atherosclerosis, inflammation, wine, food groups

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1:Σχηματική απεικόνιση της εξέλιξης της στεφανιαίας νόσου με τελικό αποτέλεσμα την πλήρη απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας.....	σ.17
Εικόνα 1.2:Θάνατοι από καρδιαγγειακή νόσο σε παγκόσμιο επίπεδο.....	σ.19
Εικόνα 1.3:Σχηματική απεικόνιση του τοιχώματος των αρτηριών όπου διακρίνονται το ενδοθήλιο, ο έσω , ο μέσος και ο έξω χιτώνας.....	σ.25
Εικόνα 1.4:Στάδια αθηρογένεσης.....	σ.26
Εικόνα 1.5:Σχηματική απεικόνιση μηχανισμού αιμόστασης.....	σ.27
Εικόνα 1.6:Σχηματική απεικόνιση μηχανισμού ινωδόλυσης.....	σ.29
Εικόνα 2.1:Συσχέτιση κατανάλωσης οίνου και θανατηφόρων περιστατικών, καρδιαγγειακής και ολικής θνησιμότητας.....	σ.43

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίν.1: Μελέτες παρέμβασης σε εθελοντές για την επίδραση του κρασιού σε δείκτες φλεγμονής.....	σ.62
Πίν.2: Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των εθελοντών στην έναρξη της μελέτης.....	σ.78
Πίν.3: Κλασικά Βιοχημικά χαρακτηριστικά των εθελοντών στην έναρξη της μελέτης.....	σ.78
Πίν.4: Έλεγχος ANOVA σε κλασικούς βιοχημικούς δείκτες του δείγματος.....	σ.78
Πίν.5 Διατροφικές συνήθειες των εθελοντών στην έναρξη της μελέτης (3 πρώτες ανακλήσεις 24ώρου).....	σ.80
Πίν.6: Έλεγχος διαφοροποίησης παρέμβασης σε χαρακτηριστικά των εθελοντών.....	σ.81
Πίν.7: Έλεγχος διαφοροποίησης παρέμβασης στο sVCAM-1.....	σ.82
Πίν.8: Έλεγχος διαφοροποίησης παρέμβασης στις ομάδες τρωφίμων.....	σ.83

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1.1:Θάνατοι από κάθε αιτία σε άνδρες και γυναίκες στην Ευρώπη.....σ.20
Σχήμα 1.2:Σχηματική Παρουσίαση Σχεδιασμού της Μακροχρόνιας Παρέμβασης.....σ.69
Σχήμα 1.3:Διαγραμματική απεικόνιση αποτελεσμάτων sVCAM-1 σε συνάρτηση με το χρόνοσ.83

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule 1
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule 1
FFQ	Food frequency questionnaire
WHO	World Health Organization
LDL	Low Density Lipoprotein
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
HDL	High Density Lipoprotein
ROS	Reactive Oxygen Species
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acids
BIA	Bioelectrical impedance analysis
WBC	White Blood Cells
RBC	Red Blood Cells
ANOVA	One Way Analysis of Variance

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

1.1 : Ποιες είναι οι καρδιαγγειακές παθήσεις

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις (CVDs) είναι μια ομάδα διαταραχών της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων και περιλαμβάνουν:

- στεφανιαία νόσο - νόσος των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τον καρδιακό μυ
- εγκεφαλική αγγειακή νόσο - νόσος των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τον εγκέφαλο
- περιφερική αρτηριακή νόσο - νόσος των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τα χέρια και τα πόδια
- ρευματική καρδιοπάθεια - βλάβες στον καρδιακό μυ και καρδιακές βαλβίδες από ρευματικό πυρετό, που προκαλείται από στρεπτοκοκκική βακτήρια
- συγγενή καρδιοπάθεια - δυσμορφίες της καρδιάς δομή των υφιστάμενων κατά τη γέννηση
- εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και πνευμονική εμβολή - θρόμβοι αίματος στις φλέβες των ποδιών, που μπορεί να αποσπάσει και να κινηθούν προς την καρδιά και τους πνεύμονες.

Τα εμφράγματα και τα εγκεφαλικά επεισόδια είναι συνήθως οξεία γεγονότα και προκαλούνται κυρίως από ένα θρόμβο που εμποδίζει τη ροή του αίματος προς την καρδιά ή τον εγκέφαλο. Η πιο κοινή αιτία για αυτό είναι η συσσώρευση λιπαρών αποθέσεων στα εσωτερικά τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν την καρδιά ή τον εγκέφαλο. Τα εγκεφαλικά επεισόδια μπορεί επίσης να προκληθούν από αιμορραγία ενός αιμοφόρου αγγείου στον εγκέφαλο ή από θρόμβους αίματος.

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Περισσότεροι άνθρωποι πεθαίνουν κάθε χρόνο από καρδιαγγειακά νοσήματα, παρά από οποιαδήποτε άλλη αιτία. Υπολογίζεται ότι 17,5 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν από CVDs το 2012, αντιπροσωπεύοντας το 31% όλων των θανάτων παγκοσμίως. Από αυτούς τους θανάτους, εκτιμάται ότι περίπου 7,4 εκατομμύρια ήταν λόγω της ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΡΙΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΚΡΑΣΙΟΥ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ/ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ

στεφανιαίας νόσου και 6,7 εκατομμύρια οφείλονταν σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Επίσης να τονιστεί πως πάνω από τα τρία τέταρτα των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα λαμβάνουν χώρα σε χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες. Από τα 16 εκατομμύρια θανάτων κάτω από την ηλικία των 70 ετών, λόγω μη μεταδοτικών ασθενειών, το 82% είναι σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος και 37% προκαλούνται από CVDs.

Οι περισσότερες καρδιαγγειακές παθήσεις μπορούν να προληφθούν με την αντιμετώπιση των συμπεριφοριστικών παραγόντων κινδύνου, όπως το κάπνισμα, η ανθυγιεινή διατροφή και η παχυσαρκία, η έλλειψη σωματικής άσκησης και η κατάχρηση του αλκοόλ καθώς και με τη χρήση οδηγών πρόληψης για τον γενικό πληθυσμό. Οι δράσεις αυτές αποτελούν την πρωτογενή πρόληψη. Η δευτερογενή πρόληψη αφορά τα άτομα που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακών (λόγω της παρουσίας ενός ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου όπως η υπέρταση, ο διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία) και η τριτογενής πρόληψη τα άτομα με καρδιαγγειακή νόσο. Και στις δύο περιπτώσεις χρειάζεται η έγκαιρη διάγνωση και η κατάλληλη διαχείριση χρησιμοποιώντας τη συμβουλευτική μέθοδο και φάρμακα ανάλογα την κάθε περίπτωση (WHO, 2016).

Συχνά, δεν υπάρχουν συμπτώματα της υποκείμενης νόσου των αιμοφόρων αγγείων. Μια καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να είναι η πρώτη προειδοποίηση της υποκείμενης νόσου. Τα συμπτώματα της καρδιακής προσβολής περιλαμβάνουν:

- πόνο ή δυσφορία στο κέντρο του θώρακα
- πόνο ή δυσφορία στα χέρια, τον αριστερό ώμο, τους αγκώνες, το σαγόνι

Επιπλέον, το άτομο μπορεί να εμφανίσει δυσκολία στην αναπνοή, αδιαθεσία ή εμετό, αίσθημα ζαλάδας ή λιποθυμίας. Οι γυναίκες είναι πιο πιθανό να έχουν δυσκολία στην αναπνοή, ναυτία, εμετό και πόνο στο σαγόνι.

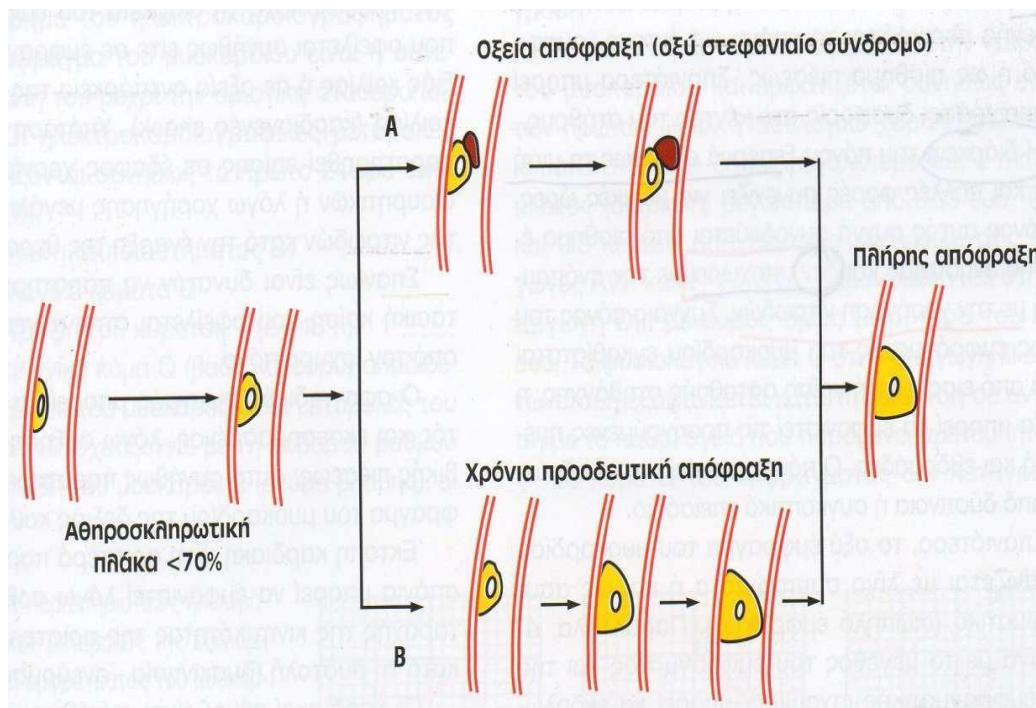
Το πιο κοινό σύμπτωμα είναι ξαφνική αδυναμία του προσώπου, του βραχίονα, ή του ποδιού, τις περισσότερες φορές στη μία πλευρά του σώματος. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν αιφνίδια έναρξη:

- σύγχυση, δυσκολία στην ομιλία ή στην κατανόηση του λόγου
- δυσκολία να δει με ένα ή και δύο μάτια
- δυσκολία στο περπάτημα, ζάλη, απώλεια της ισορροπίας ή του συντονισμού
- σοβαρό πονοκέφαλο χωρίς γνωστή αιτία και
- λιποθυμία ή απώλεια των αισθήσεων (WHO, 2016).

1.1.1 Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να οριστεί με βάση διάφορα κλινικά, ηλεκτροκαρδιογραφικά, βιοχημικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι η αιφνίδια απόφραξη του αυλού της στεφανιαίας αρτηρίας, η οποία προκαλεί νέκρωση της περιοχής του μυοκαρδίου που αρδεύει η αποφραχθείσα αρτηρία. Είναι η πιο συχνή μορφή της στεφανιαίας νόσου. Σπανιότερα, η απόφραξη οφείλεται σε εμβολή μιας στεφανιαίας αρτηρίας από διάφορα έμβολα, όπως συμβαίνει σε περιπτώσεις σηπτικών εμβόλων των εκβλαστήσεων ή εμβόλων από μύξωμα του αριστερού κόλπου (Κρεμαστινός, 2009). Βασική αιτία του εμφράγματος θεωρείται η οξεία θρόμβωση των στεφανιαίων αρτηριών από ρήξη αθηροσκληρωτικής πλάκας ή σπανιότερα διάβρωση του ενδοθηλίου της. Αντιθέτως, η χρόνια προοδευτική και τελικώς πλήρης απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας, που κατά κανόνα συνοδεύεται από στηθάγχη, οδηγεί τελικώς σε ολική απόφραξη της αρτηρίας χωρίς να προκαλείται οξύ έμφραγμα. Αυτό οφείλεται στην ανάπτυξη, αντιρροπιστικά και σταδιακά, σημαντικής παράπλευρης κυκλοφορίας. Τα κριτήρια διάγνωσης του εμφράγματος πληρούνται, όταν υπάρχει αύξηση ή και πτώση των καρδιακών βιοχημικών δεικτών, μαζί με ένδειξη ισχαιμίας του μυοκαρδίου, αλλαγές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, απεικονιστικές ενδείξεις νέας απώλειας βιώσιμου μυοκαρδίου ή νέας ανώμαλης κίνησης περιφερικού τμήματος υπερηχογραφικά (Thygesen et al., 2007, Κρεμαστινός, 2009). Το έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιο θάνατο, τόσο κατά τη στιγμή που εξελίσσεται όσο και αμέσως

μετά. Παράλληλα μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της καρδιακής λειτουργίας, οπότε περιορίζονται μακροχρόνια οι σωματικές δραστηριότητες του αρρώστου και τελικά μειώνεται και ο χρόνος ζωής του.



Εικόνα 1.1: Σχηματική απεικόνιση της εξέλιξης της στεφανιαίας νόσου με τελικό αποτέλεσμα την πλήρη απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας (Κρεμαστινός, 2009)

1.1.2 Επιδημιολογία στεφανιαίας νόσου

Το 2010 σύμφωνα με τα στατιστικά της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας, 17,6 εκατομμύρια άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες έπασχαν από στεφανιαία νόσο (ΣΝ), συμπεριλαμβανομένων 8,5 εκατομμυρίων με έμφραγμα του μυοκαρδίου και 10,2 εκατομμυρίων με στηθάγχη (Lloyd-Jones et al., 2010). Η αναφερόμενη συχνότητα αυξάνεται με την ηλικία, τόσο για τις γυναίκες όσο και για τους άνδρες. Κατά την αλλαγή του αιώνα, αναφέρθηκε ότι μεταξύ 1990 και 2020 η θνησιμότητα λόγω στεφανιαίας νόσου αναμένεται να αυξηθεί περίπου 29% στις γυναίκες και 48% στους άνδρες στις ανεπτυγμένες χώρες. Στις αναπτυσσόμενες χώρες εκτιμάται ότι τα

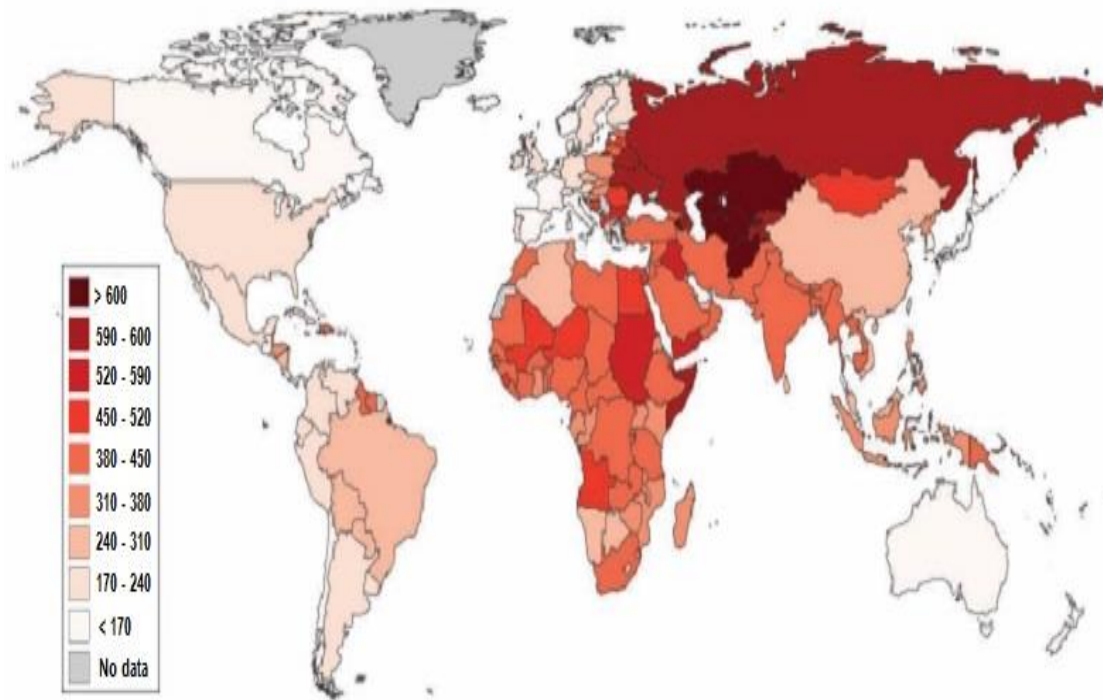
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΡΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΛΩΣΗΣ ΚΡΑΣΙΟΥ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΙΜΟΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ/ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ

αντίστοιχα ποσοστά είναι 120% στις γυναίκες και 137% στους άνδρες (Yusuf et al., 2001).

Σύμφωνα με τα στατιστικά δεδομένα της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας το 2006, το συνολικό ποσοστό θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο ήταν 262,5 ανά 100.000 (Lloyd Jones et al., 2010). Το ποσοστό θνησιμότητας ήταν υψηλότερο στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες (τρεις φορές υψηλότερο στις ηλικίες 25 έως 34 και 1,6 φορές στις ηλικίες 75 έως 84) και σε μαύρους σε σύγκριση με τους λευκούς. Τα ποσοστά θνησιμότητας από τα καρδιαγγειακά νοσήματα (CVD) και τη στεφανιαία νόσο, σε άνδρες και γυναίκες και σε μαύρους και λευκούς, έχουν μειωθεί στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες κατά 24% έως 50% από το 1975, αν και η πτώση έχει επιβραδυνθεί από το 1990 (Ergin et al., 2004; Ford et al., 2007). Το 2010 η στατιστική υπηρεσία της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας ανέφερε ότι τη δεκαετία 1996 - 2006, τα ποσοστά θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο μειώθηκαν περίπου 29% (Lloyd-Jones et al., 2010).

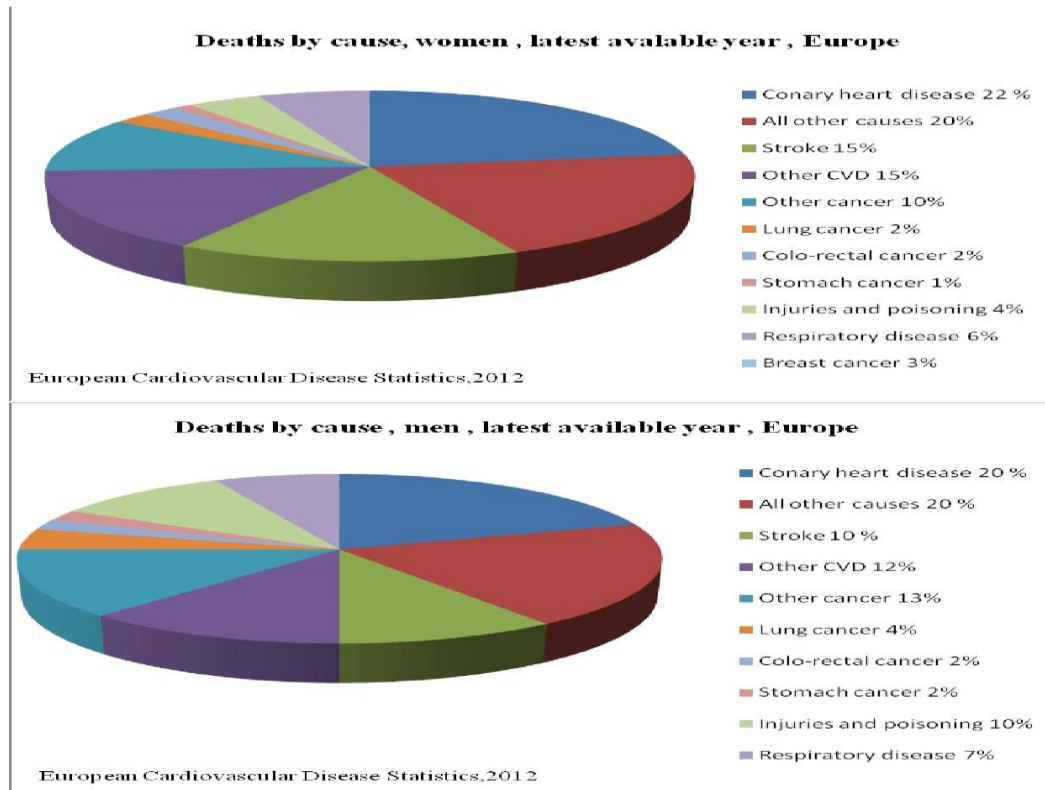
Μέχρι το 2005, ο συνολικός αριθμός των καρδιαγγειακών παθήσεων (κυρίως στεφανιαία καρδιακή νόσο, εγκεφαλικό επεισόδιο, και ρευματικές καρδιακές παθήσεις) είχε αυξηθεί παγκοσμίως σε 17,5 εκατομμύρια από 14,4 εκατομμύρια το 1990. Από αυτά, 7,6 εκατομμύρια αποδόθηκαν σε στεφανιαία νόσο και 5,7 εκατ. σε εγκεφαλικό επεισόδιο. Περισσότερο από το 80% των θανάτων συνέβησαν σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (WHO, 2009). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εκτιμά ότι θα υπάρχουν περίπου 20 εκατομμύρια θάνατοι από καρδιαγγειακή νόσο το 2015, αντιπροσωπεύοντας το 30% του συνόλου των θανάτων παγκοσμίως (WHO, 2005).

Σε παγκόσμιο επίπεδο, υπάρχει μια άνιση κατανομή της θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα. Τα χαμηλότερα, προσαρμοσμένα στην ηλικία, ποσοστά θνησιμότητας είναι στις προηγμένες βιομηχανικές χώρες και τμήματα της Λατινικής Αμερικής, ενώ τα υψηλότερα ποσοστά σήμερα βρίσκονται στην Ανατολική Ευρώπη και μια σειρά από χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (WHO, 2009).



Εικόνα 1.2: Θάνατοι από καρδιαγγειακή νόσο σε παγκόσμιο επίπεδο (WHO, 2009)

Κάθε χρόνο η καρδιαγγειακή νόσος (CVD) προκαλεί πάνω από 4 εκατομμύρια θανάτους στην Ευρώπη και πάνω από 1,9 εκατομμύρια θανάτους στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ). Η καρδιαγγειακή νόσος προκαλεί το 47% όλων των θανάτων στην Ευρώπη και 40% στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Τα ποσοστά θανάτου από στεφανιαία νόσο είναι γενικά υψηλότερα στις χώρες της Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης από ό,τι στη Βόρεια, Νότια και Δυτική Ευρώπη. Τα ποσοστά θανάτου από εγκεφαλικό επεισόδιο είναι πολλές φορές υψηλότερα στις χώρες της Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης από ό,τι στη Βόρεια, Νότια και Δυτική Ευρώπη. Η θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο παρουσιάζει σήμερα πτωτική τάση στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης που είδε μεγάλες αυξήσεις μέχρι και τις αρχές του 21ου αιώνα. (European Cardiovascular Disease Statistics, 2012)



Σχήμα 1.1: Θάνατοι από κάθε αιτία σε άνδρες και γυναίκες στην Ευρώπη (European Cardiovascular Disease Statistics, 2012).

1.2: Παράγοντες Κινδύνου Καρδιαγγειακών.

1.2.1 : Μη τροποποιήσιμοι Παράγοντες Κινδύνου

Ως μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου αναφέρονται κυρίως το φύλο, όπου το αρσενικό έχει αυξημένες πιθανότητες σε σχέση με το θηλυκό και η αυξημένη ηλικία (άνδρες >45 ετών και γυναίκες > 55 ετών). Επιπρόσθετα ένα ιστορικό είτε με καρδιακό επεισόδιο είτε με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αυξάνει τις πιθανότητες επανεμφάνισης της νόσου. Τέλος, σημαντικό παράγοντα παίζει και η κληρονομικότητα καθώς και οι γενετικοί παράγοντες (WHO, 2016). Τα παιδιά των γονέων με καρδιακή νόσο είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν και τα ίδια. Αφροαμερικάνοι έχουν πιο υψηλή

αρτηριακή πίεση από τους Καυκάσιους και κατά συνέπεια υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Ο κίνδυνος καρδιακής νόσου είναι επίσης υψηλότερος στους Μεξικανούς και τους Ινδιάνους της Αμερικής. Αυτό οφείλεται εν μέρει στην αύξηση των ποσοστών της παχυσαρκίας και του διαβήτη. Οι περισσότεροι άνθρωποι με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου έχουν έναν ή περισσότερους άλλους παράγοντες κινδύνου. Ακριβώς όπως δεν μπορούμε να ελέγξουμε την ηλικία μας, το φύλο και τη φυλή, δεν μπορούμε να ελέγξουμε το οικογενειακό ιστορικό μας (WHO, 2016).

1.2.2: Τροποποιήσιμοι Παράγοντες Κινδύνου

Από τους πιο σημαντικούς συμπεριφοριστικούς παράγοντες κινδύνου καρδιακής νόσου και εγκεφαλικού επεισοδίου αναφέρονται η ανθυγιεινή διατροφή, η έλλειψη σωματικής άσκησης, η χρήση του καπνού και η κατάχρηση του αλκοόλ. Τα αποτελέσματα των συμπεριφοριστικών παραγόντων κινδύνου μπορεί να εμφανιστούν στα άτομα με διάφορες μορφές όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση, αυξημένη γλυκόζη στο αίμα, αυξημένα λιπίδια του αίματος, υπερβολικό βάρος και παχυσαρκία. Αυτά τα «ενδιάμεσα παραγόντων κινδύνου» μπορεί να μετρηθούν σε εγκαταστάσεις πρωτοβάθμιας φροντίδας και δείχνουν έναν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής προσβολής, εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιακής ανεπάρκειας και άλλων επιπλοκών (WHO, 2016).

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 έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον, η θεραπευτική αγωγή του σακχαρώδους διαβήτη, της υπέρτασης και της υπερλιπιδαιμίας κάποιες φορές θεωρείται αναγκαία για την μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και την πρόληψη καρδιακών προσβολών και εγκεφαλικών επεισοδίων. Πολιτικές υγείας που δημιουργούν ευνοϊκό περιβάλλον για την δημιουργία υγιών επιλογών προσιτών και διαθέσιμων είναι απαραίτητες για την ενθάρρυνση των πολιτών να υιοθετήσουν και να διατηρήσουν μια υγιή συμπεριφορά (WHO, 2016).

Αξίζει να σημειωθεί και η ένταξη νεότερων παραγόντων κινδύνου στους ήδη γνωστούς. Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, τα αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης α, το οξειδωτικό στρες, η υπερπηκτικότητα και η μειωμένη δραστηριότητα του ινωδολυτικού μηχανισμού, οι δείκτες φλεγμονής (π.χ c-αντιδρώσα πρωτεΐνη), διάφοροι λοιμώδεις παράγοντες και η υπερτριγλυκεριδαιμία αποτελούν τους νεότερους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου (WHO, 2016).

Τέλος υπάρχει επίσης μια σειρά υποκείμενων καθοριστικών παραγόντων των καρδιαγγειακών ή αλλιώς "οι αιτίες των αιτιών». Αυτές είναι μια αντανάκλαση από τις σημαντικότερες κινητήριες δυνάμεις της κοινωνικής, οικονομικής και πολιτιστικής αλλαγής - η παγκοσμιοποίηση, η αστικοποίηση και η γήρανση του πληθυσμού. Άλλοι καθοριστικοί παράγοντες περιλαμβάνουν τη φτώχεια και στρες. Να σημειωθεί πως λίγες μελέτες έχουν διαπιστώσει τα οφέλη και τους κινδύνους από την προσθήκη των μη παραδοσιακών ή νεότερων παραγόντων στους παραδοσιακούς παράγοντες κατά την εκτίμηση του κινδύνου ενός ασθενούς για καρδιαγγειακά νοσήματα (WHO, 2016).

1.3 Αθηροσκλήρωση

Η αρτηριοσκλήρωση και η αθηροσκλήρωση αποτελούν δύο διαφορετικές παθολογοανατομικές οντότητες. Η αρτηριοσκλήρωση συνίσταται σε πάχυνση και ανελαστικότητα του τοιχώματος όλων των αρτηριών ανεξαρτήτως μεγέθους. Πρόκειται για τη νόσο της γηράνσεως των αρτηριών. Αντίθετα, η αθηροσκλήρωση παρατηρείται σε αρτηρίες ελαστικού ή μεικτού τύπου, μεσαίου και μεγάλου μεγέθους, και χαρακτηρίζεται από πάχυνση και δημιουργία αθηροσκληρωτικών βλαβών στο τοίχωμα των αρτηριών. Η αθηροσκλήρωση ονομάζεται και αθηροθρομβωτική νόσος,

γιατί δημιουργεί θρόμβους τοιχωματικούς ή αποφρακτικούς στα προσβεβλημένα αγγεία (Κρεμαστινός, 2009).

1.3.1 Παθογενετικοί Μηχανισμοί

Το τοίχωμα μιας φυσιολογικής αρτηρίας απαρτίζεται από τρεις χιτώνες: τον έσω, το μέσο και τον έξω. Ο έσω χιτώνας καλύπτεται από μία στοιβάδα κυττάρων το ενδοθήλιο. Ο μέσος χιτώνας αποτελείται κυρίως από λεία μυϊκά κύτταρα, τα οποία συσπώνται και διατηρούν τον τόνο του αρτηριακού τοιχώματος, και από συνδετικό ιστό (ελαστίνη, κολλαγόνο), ενώ ο έξω χιτώνας από χαλαρό συνδετικό ιστό (Κρεμαστινός, 2009).

Αλλοιώσεις του ενδοθηλίου

Το ενδοθήλιο αποτελείται από στοιβάδα λεπτών κυττάρων που επενδύουν τον έσω χιτώνα των αρτηριών. Τα κύτταρα αυτά είναι διατεταγμένα σε απλή στοιβάδα, με συνδέσμους μεταξύ τους, και υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν επιτρέπουν παθητική διείσδυση μακρομορίων (π.χ. LDL, VLDL). Επίσης το ενδοθήλιο αποτρέπει την είσοδο, μέσω του τοιχώματος της αρτηρίας, των έμορφων στοιχείων του αίματος και τη δημιουργία θρόμβων. Παράλληλα με τις ουσίες που παράγει, επιδρά στα λεία μυϊκά κύτταρα και ρυθμίζει τον τόνο του τοιχώματος της αρτηρίας (Κρεμαστινός, 2009).

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ορίζεται ως η μεταβολή του ενδοθηλιακού φαινοτύπου από μια “ήρεμη” κατάσταση σε μία κατάσταση ενεργοποίησης, ως απόκριση είτε στην εισβολή ξενιστή στον οργανισμό είτε στην επίδραση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Κεντρικό ρόλο στην ενδοθηλιακή ενεργοποίηση διαδραματίζει η ενδοθηλιακή συνθετάση του NO, η οξειδωμένη LDL, οι κυτταροκίνες και άλλοι παράγοντες. Οι αλλοιώσεις του ενδοθηλίου προκαλούνται τόσο από την επίδραση παραγόντων στον αυλό του αγγείου όσο και στο αρτηριακό τοίχωμα (μακροφάγα). Η υπέρταση επιτείνει περαιτέρω τις μικρές βλάβες του ενδοθηλίου, λόγω της αυξημένης τάσης που ασκείται σε αυτό και αποτελεί έναν από τους σπουδαιότερους παράγοντες επιτάχυνσης της αθηροσκλήρωσης. Πέραν της υπέρτασης και άλλοι πρόσθετοι παράγοντες επιτείνουν τις βλάβες του ενδοθηλίου όπως το

κάπνισμα, η υπερχοληστερολαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης ,οι λοιμώξεις και τα ανοσοβιολογικά συμπλέγματα (Κρεμαστινός, 2009).

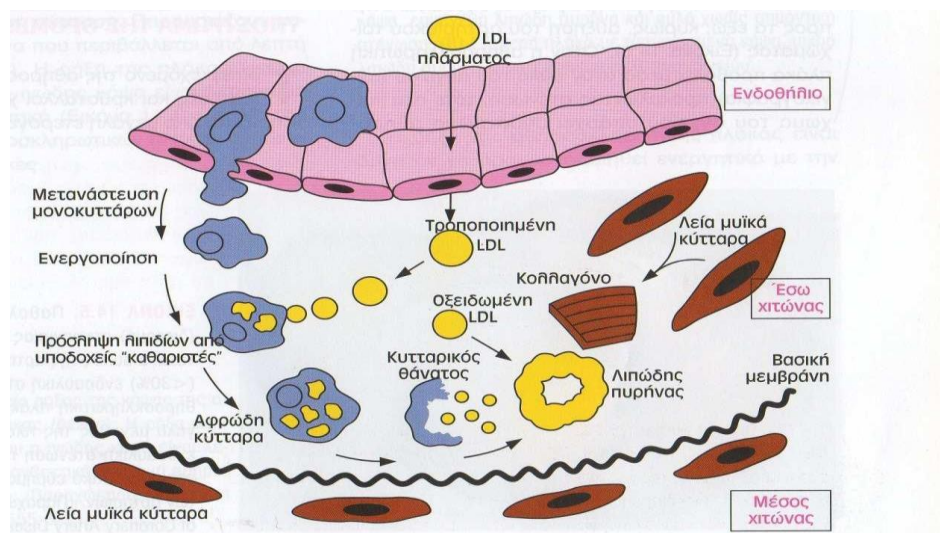
Σχηματισμός αθηροσκληρωτικής πλάκας

Όταν υπάρχει βλάβη ή δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, οι λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL) του πλάσματος εισέρχονται και εναποτίθενται στο τοίχωμα της αρτηρίας. Όταν η αντι-οξειδωτική κατάσταση του οργανισμού είναι μειωμένη είναι δυνατό να προκληθεί οξείδωση της LDL. Η οξειδωμένη LDL κινητοποιεί την ενεργοποίηση και την προσέλκυση μονοκυττάρων στην περιοχή της βλάβης. Τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα προσκολλούνται στο ενδοθήλιο και ακολούθως εισέρχονται στην υπο-ενδοθηλιακή περιοχή, όπου μετατρέπονται σε μακροφάγα. Τα μακροφάγα προσλαμβάνουν τα μόρια της οξειδωμένης LDL και με την αυξανόμενη συσσώρευση της χοληστερόλης στο εσωτερικό τους μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Τα μακροφάγα αφρώδη κύτταρα μετά τον κορεσμό τους με λιποειδή οδηγούνται στο θάνατο. Όμως , τόσο πριν όσο και μετά το θάνατό τους, απελευθερώνουν διάφορες ουσίες, όπως την οξειδωμένη LDL και τις ενεργές μορφές οξυγόνου (ROS), οι οποίες επιδεινώνουν περισσότερο την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Ταυτόχρονα, με τη βοήθεια άλλων παραγόντων που εκκρίνονται από τα μακροφάγα και από άλλα κύτταρα στην περιοχή της βλάβης, ενεργοποιείται ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων του τοιχώματος καθώς και η παραγωγή εξωκυττάριου συνδετικού ιστού. Οι διεργασίες αυτές οδηγούν στη δημιουργία και τη σταδιακή αύξηση της αθηροσκληρωτικής βλάβης (Κρεμαστινός, 2009).

Ρήξη της πλάκας

Οι αθηροσκληρωτικές πλάκες που είναι επιρρεπείς για ρήξη είναι συνήθως μικρού μεγέθους και μαλακές σε σύσταση. Παρουσιάζουν μεγάλο λιπώδη πυρήνα που περιβάλλεται από λεπτή κάψα. Η ρήξη της πλάκας γίνεται στο σημείο όπου η ινώδης κάψα είναι λεπτότερη και λιγότερο ανθεκτική. Τα 2/3 του συνόλου των αθηροσκληρωτικών πλακών ανήκουν στις ευάλωτες πλάκες.(Κρεμαστινός, 2009) Η

ρήξη της πλάκας δύναται να πραγματοποιηθεί ενεργητικά με τη δραστηριοποίηση των μικροφάγων. Τα μακροφάγα αποδιοργανώνουν την ινώδη κάψα με την φαγοκυττάρωση που προκαλούν ή με την έκκριση πρωτεολυτικών ενζύμων. Οι ουσίες αυτές αποδιοργανώνουν την ινώδη κάψα και δημιουργούν τις προϋποθέσεις ρήξης της. Όταν η πλάκα υποστεί ρήξη είναι δυνατό να δημιουργηθεί τοιχωματικός ή ενδοαυλικός θρόμβος, με αποτέλεσμα είτε την αύξηση του μεγέθους της αρχικής βλάβης ή τη θρόμβωση και απόφραξη της αρτηρίας. Έτσι, οι πλάκες και ειδικότερα οι μικρού μεγέθους εξελίσσονται κατά ώσεις είτε με τη δημιουργία ενδοτοιχωματικού θρόμβου, ο οποίος επικαλύπτεται από ενδοθήλιο και συνεπώς οδηγεί σε αύξηση της στένωσης, είτε με τη δημιουργία ενδοαυλικού θρόμβου, ο οποίος αποφράσει τον αυλό.

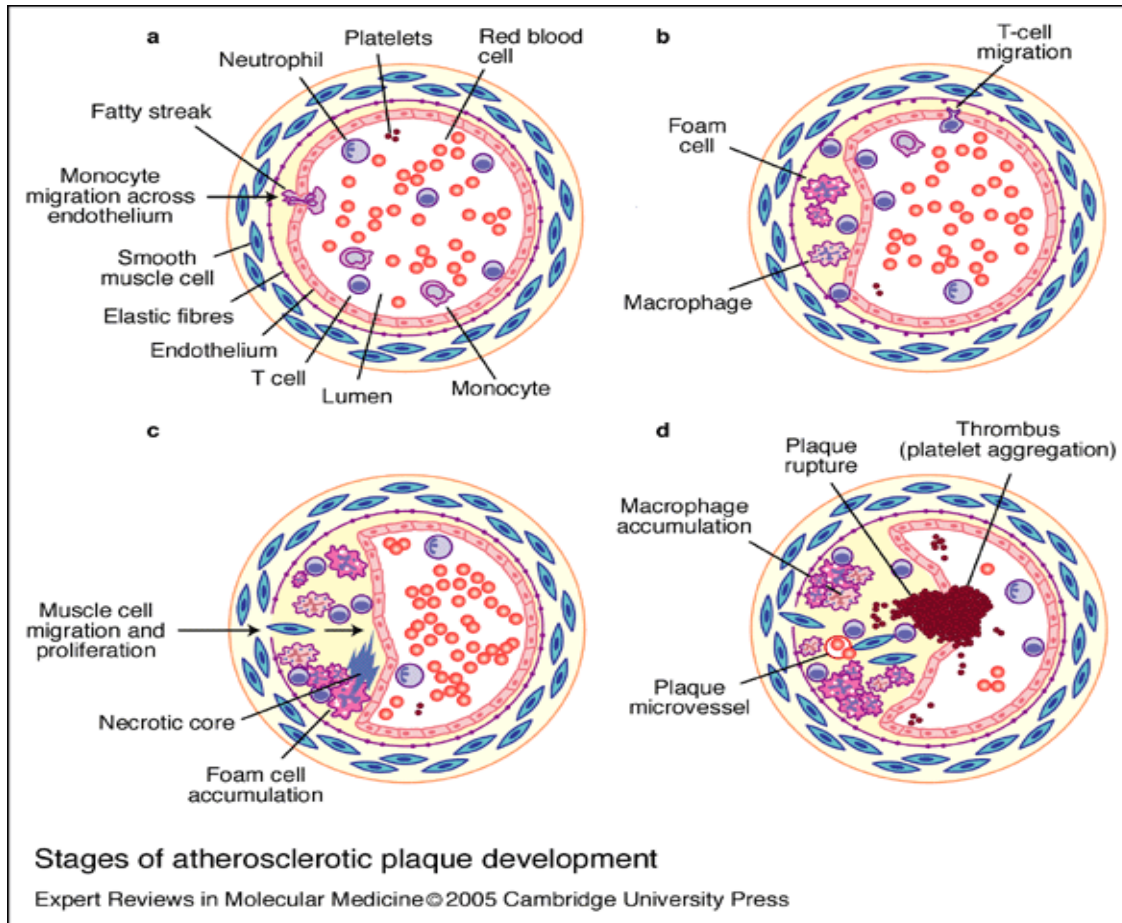


Εικόνα 1.3: Σχηματική απεικόνιση του τοιχώματος των αρτηριών όπου διακρίνονται το ενδοθήλιο, ο έσω, ο μέσος και ο έξω χιτώνας (Κρεμαστινός, 2009).

Η αθηροσκλήρωση, στη χρόνια φάση της, μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να εκδηλώνεται κλινικά ως στηθάγχη. Αντίθετα, η ρήξη της πλάκας εκδηλώνεται με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο όπως η ασταθής στηθάγχη, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ο ισχαιμικός αιφνίδιος θάνατος. Η ρήξη της πλάκας των εγκεφαλικών αγγείων εκδηλώνεται με θρομβωτικό εγκεφαλικό επεισόδιο (Κρεμαστινός, 2009).

1.3.2 Αιμόσταση

Αιμόσταση είναι η διαδικασία που προστατεύει από την εκτεταμένη αιμορραγία που ακολουθεί έναν τραυματισμό. Η θρόμβωση είναι η παθολογική διαδικασία για την δημιουργία πύγματος (θρόμβου) σε άθικτα αγγεία. Και η αιμόσταση και η θρόμβωση περιλαμβάνουν τρία στοιχεία: το αγγειακό τοίχωμα, τα αιμοπετάλια και τον καταρράκτη πήξης του αίματος.

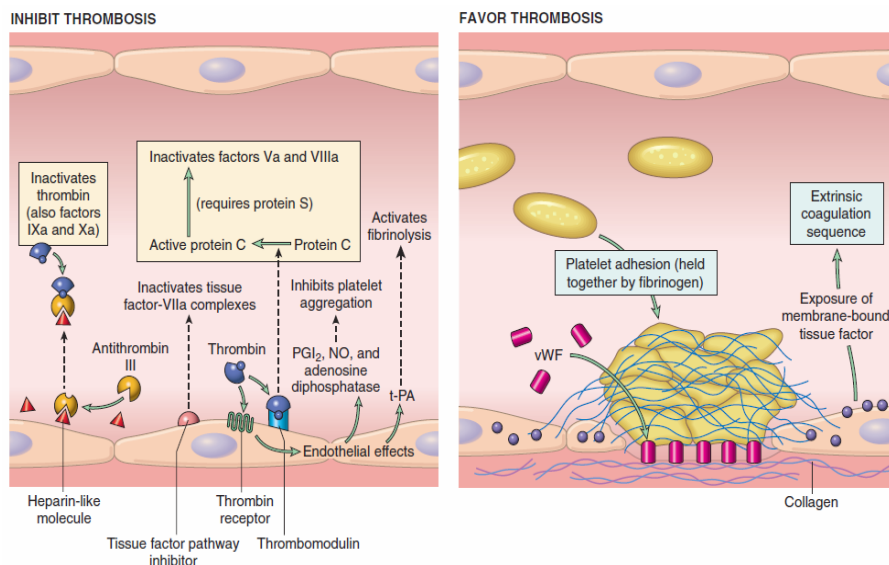


Εικόνα 1.4: Στάδια αθηρογένεσης (Robert J. Stevens, Karen M.J. Douglas, Athanasios N. Saratzis and George D. Kitas, 2012)

Η αιμόσταση ρυθμίζεται από πολυάριθμους ενεργοποιητικούς και ανασταλτικούς μηχανισμούς που επιτρέπουν την ενεργοποίηση της διαδικασίας άμεσα, αλλά όχι πάντα υπό φυσιολογικές συνθήκες. Τα αιμοφόρα αγγεία υφίστανται σπαστική συστολή ως απάντηση στο τραύμα και έτσι με τη βοήθεια της αιμόστασης μειώνεται η ροή αίματος σε μια τραυματισμένη περιοχή. Συνεπώς, η διαδικασία της αιμόστασης

χρειάζεται για τον έλεγχο της αιμορραγίας και καθίσταται αναγκαία. Ωστόσο, η αρρύθμιστη πήξη του αίματος δεν είναι επιθυμητή καθώς μπορεί να οδηγήσει σε παθήσεις που χαρακτηρίζονται από θρόμβωση, όπως και το έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Η διαδικασία περιλαμβάνει τη μετατροπή του ινωδογόνου, μιας μεγάλης, διαλυτής πρωτεΐνης πλάσματος που παράγεται στο ήπαρ, σε μονομερές ινικής. Τα μονομερή ινικής πολυμερίζονται και σχηματίζουν το ινώδες, μια μη διαλυτή πρωτεΐνη. Το ινωδογόνο μπορεί να διαρρέει και σε άλλους ιστούς κατά τη διεργασία της φλεγμονής και να σχηματίζει θρόμβους με εκκρίσεις ινικής. Οι αγγειακές παθήσεις, η ανώμαλη αιματική ροή και οι διαταραχές της πήξης είναι η "τριάδα του Virchow" και αποτελούν τους προδιαθεσικούς παράγοντες για τη δημιουργία θρόμβου. Κάποιες φορές υπάρχει βλάβη και στα τρία επίπεδα, άλλα και μία ανωμαλία σε ένα μόνο από αυτά αρκεί. Οι θρόμβοι περιέχουν ινική που συσσωρεύει ερυθρά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια. Η άναρχος θρόμβωση είναι παθογονική κατά διαφόρους τρόπους. Στα μικρά αγγεία, όταν υπάρχει κρίσιμη ή πλήρης απόφραξη αιματικής ροής, η θρόμβωση μπορεί να προκαλέσει ισχαιμική βλάβη στον ιστό που αιματώνεται από το αγγείο αυτό. Αυτός είναι ο μηχανισμός βλάβης στα εγκεφαλικά και στεφανιαία έμφρακτα (εγκεφαλικό επεισόδιο και εμφράγματα του μυοκαρδίου αντίστοιχα).



Εικόνα 1.5: Σχηματική απεικόνιση μηχανισμού αιμόστασης (Robbins, 2018)

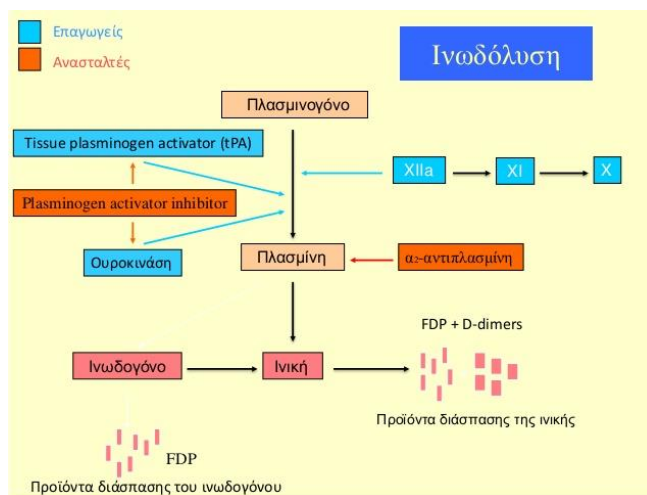
Οι θρόμβοι που συμβαίνουν σε μεγάλες αρτηρίες ή σε φλέβες συνήθως δεν προκαλούν βλάβες εξ αποφράξεως. Αντιθέτως, οι μεγάλοι θρόμβοι είναι παθογονικοί, επειδή κομμάτια τους μπορούν να σπάσουν και να ταξιδέψουν σε άλλα μέρη του σώματος. Αυτά τα κομμάτια λέγονται έμβολα. Οι θρόμβοι που σχηματίζονται στην καρδιά επί της περιοχής του εμφράγματος του μυοκαρδίου μπορούν να δημιουργήσουν έμβολα τα οποία να παρασυρθούν στη συστηματική κυκλοφορία και να ενσφηνωθούν σε μικρές αρτηρίες των νεφρών και του σπλήνα.

Όσον αφορά τις αγγειακές παθήσεις η βλάβη του ενδοθηλίου εκθέτει εξωκυττάρια μόρια στα αιμοπετάλια και στις πρωτεΐνες πήξης. Αυτές οι εξωκυττάρια ουσίες, όπως το κολλαγόνο και ο ιστικός παράγοντας, είναι ενεργοποιητές των αιμοπεταλίων και του καταρράκτη πήξης. Η βλάβη στο ενδοθήλιο είναι συνεπώς μια ισχυρή αιτία θρόμβωσης. Βλάβη στο ενδοθήλιο μπορεί να συμβεί σε σημεία εμφράγματος ή αγγειίτιδας. Το έμφραγμα είναι μια συνήθης αιτία θρομβογένεσης στην καρδιά. Όντως, η ενδοκοιλιακή θρόμβωση είναι μία από τις πιο επικίνδυνες επιπλοκές του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Η θρόμβωση μπορεί να συμβεί, επίσης, στα σημεία μιας αθηρωματικής πλάκας. Εάν συμβεί σε μικρές αρτηρίες, η απόφραξη από θρόμβο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του ιστού που αιματώνεται από αυτή την αρτηρία, μηχανισμός που συμβαίνει στην περίπτωση του εμφράγματος. Κλείνοντας, αξίζει να σημειωθεί η αντιμαχία μεταξύ των καταρρακτών πήξης και φλεγμονής, γεγονός που καθιστά τη φλεγμονή από μόνη της, δηλαδή την έκθεση ιστού στο αγγειακό τοίχωμα, ικανή να ενισχύσει την πήξη (Hart M., Loeffler A., 2014).

1.3.2.1 Ινωδόλυση και αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1)

Με τη βλάβη ενός αγγείου και την αποκάλυψη του υπο-ενδοθηλιακού κολλαγόνου ενεργοποιείται ο μηχανισμός της πήξης με αποτέλεσμα τη δημιουργία θρόμβου στην περιοχή της βλάβης, που οδηγεί στη μερική ή ολική απόφραξη του αγγείου. Παράλληλα με τη δημιουργία του θρόμβου δραστηριοποιείται το ινωδολυτικό σύστημα, που έχει σα σκοπό τη λύση του θρόμβου και την αποκατάσταση της κυκλοφορίας στο αγγείο. Βασική ουσία της ινωδόλυσης είναι μια β2-σφαιρίνη του αίματος, το πλασμινογόνο, που παράγεται στο ήπαρ και κυκλοφορεί στο αίμα

προσκολλημένο πάνω στο ινωδογόνο, πράγμα που ερμηνεύει και την παρουσία του στο εσωτερικό του θρόμβου. Για να εκδηλωθεί η δράση του πλασμινογόνου πρέπει να ενεργοποιηθεί από διάφορες ουσίες, τους ενεργοποιητές του πλασμινογόνου, και να σχηματισθεί ένα πρωτεολυτικό ένζυμο, η πλασμίνη. Η πλασμίνη αδρανοποιεί τους παράγοντες V, VII, XIII διασπώντας τους, αλλά η κύρια του δράση ασκείται στο ινωδογόνο και στο ινώδες. Ονομαστικά, στους ενεργοποιητές του πλασμινογόνου συμπεριλαμβάνονται ο ιστικός ενεργοποιητής (tPA), η ουροκινάση (uPA), βακτηριακοί ενεργοποιητές και πλασματικοί ενεργοποιητές, όπως οι παράγοντες XI, XII. Στους αναστολείς του πλασμινογόνου εντάσσονται ο αδρανοποιητής-1 του πλασμινογόνου (PAI-1), ο αδρανοποιητής-2 του πλασμινογόνου (PAI-2), η θρομβοσπονδίνη και ο αναστολέας της ινωδόλυσης μέσω ενεργοποίησης της θρομβίνης (TAFI). Στους αδρανοποιητές της πλασμίνης (αντιπλασμίνες) εντάσσονται οι φυσιολογικές αντιπλασμίνες, στις οποίες ανήκουν η α2 αντιπλασμίνη (γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ), η α1 αντιθρυψίνη και η α2 μακροσφαιρίνη (Festa et al., 2003).



Εικόνα 1.6: Σχηματική απεικόνιση μηχανισμού ινωδόλυσης (Γκιρτοβίτης, 2016)

Οι αυξημένες συγκεντρώσεις του αναστολέα του tPA και συνεπώς η διαταραχή του συστήματος της ινωδόλυσης, έχουν σχετιστεί σε πλειάδα μελετών με το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.(Collet et al., 2003) Ωστόσο, επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, η γενετική προδιάθεση και νευροορμονικοί παράγοντες. Έτσι, το PAI-1 αποτελεί έκφραση της φλεγμονής, του μεταβολικού ελέγχου και της νευροορμονικής

ενεργοποίησης, τα οποία δρουν είτε χωριστά είτε συνεργιστικά στην καρδιαγγειακή νόσο. Συνεπώς, δεν είναι ακόμα διευκρινισμένο αν μπορεί να χαρακτηριστεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης (Festa et al., 2003).

1.3.3 Οξειδωτικό στρες

Το O₂ και οι ενώσεις του είναι απαραίτητα για τη ζωή και λειτουργία των αερόβιων οργανισμών, οι οποίοι στις διάφορες μεταβολικές διεργασίες χρησιμοποιούν το O₂ για την συντήρηση των πολυάριθμων λειτουργιών του κυττάρου, των ιστών και των οργάνων. Παρόλα ταύτα το O₂ και οι ενεργές του μορφές αν και χρήσιμα μπορούν να προκαλέσουν οξειδωτικές βλάβες σε βασικά κυτταρικά βιομόρια, με αποτέλεσμα να τα αλλοιώνουν ή να τα απενεργοποιούν. Οξειδωτικό στρες σε ένα κύτταρο ή σε ένα οργανισμό ονομάζεται η παθολογική κατάσταση, η οποία προκύπτει από τη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των επιπέδων των προ-οξειδωτικών παραγόντων και των αντι-οξειδωτικών μηχανισμών. Τέτοιοι παράγοντες είναι οι ενεργές μορφές οξυγόνου, ή αλλιώς ROS, και αζώτου κάποιες από τις οποίες είναι ελεύθερες ρίζες. Η αύξηση τους προκύπτει είτε από την υπέρμετρη παραγωγή τους είτε από την μειωμένη απομάκρυνση τους. Είναι γνωστό ότι δραστικές ρίζες οξυγόνου δρουν βλαπτικά στη μεμβράνη των κυττάρων όπως και στους πυρήνες των κυττάρων. Επιπλέον προκαλούν οξείδωση των λιπιδίων, δημιουργώντας οξειδωμένη LDL που ευθύνεται για την διεργασία της αθηρωμάτωσης. Τέλος, δρουν κυτταροτοξικά στα μονοκύτταρα (Ντουνούση et al., 2009).

Όσον αφορά την αθηροσκλήρωση φαίνεται πως η παθογένεια της οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην οξειδωτική δράση των ελεύθερων ριζών, και συγκεκριμένα έρευνες καθιστούν τις οξειδωμένες χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες υπεύθυνες για τη αθηρογένεση σε επίπεδο οξειδωτικού στρες. Η διαδικασία της νόσου αρχίζει όταν η οξειδωμένη μορφή της LDL εισέρχεται στο τοίχωμα της αρτηρίας. Η υπόθεση ότι οι ενδογενείς οξειδωτικές διεργασίες οδηγούν στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης προτάθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 80 από δύο ομάδες επιστημόνων. Η πρώτη ομάδα πρότεινε ότι η υπεροξειδάση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης προάγει ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΡΙΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΚΡΑΣΙΟΥ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ/ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ

τοξικές βλάβες σε κύτταρα που αργότερα οδηγούν σε αθηροσκλήρωση (Morel et al., 1983). Η δεύτερη ομάδα ερευνητών απέδειξε πως η LDL παρουσία των ενδοθηλιακών κυττάρων, μετατρέπονται σε μορφές που μπορούν να παραληφθούν από εκκαθαριστές υποδοχείς μακροφάγων (Henriksen et al., 1981). Είναι γνωστό ότι οι πρωταρχικές αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις στις αρτηρίες χαρακτηρίζονται από την παρουσία κυττάρων που εγκλωβίζουν λιπίδια, καθώς και λιποπρωτεΐνες του αίματος που έχουν υποστεί οξειδωτικές βλάβες από ROS. Οι αθηρωματικές πλάκες που σχηματίζονται στις κύριες αρτηρίες αποτελούνται κυρίως από αφρώδη κύτταρα. Τα αφρώδη κύτταρα έχουν αναγνωριστεί ως μακροφάγα, που προήλθαν από κυκλοφορούντα στο αίμα μονοκύτταρα και λεία μυϊκά κύτταρα που πολλαπλασιάζονται στην περιοχή της αθηρωματικής πλάκας. Οι σημαντικές μεταβολές στη σύσταση τους επέρχονται με την είσοδο των λιπιδίων, τα οποία ξεπερνούν τις ελεγχόμενες διόδους των υποδοχέων στις επιφάνειες των κυττάρων. Οι βασικές λιποπρωτεΐνες που υπόκεινται σε αυτές τις μεταβολές και οδηγούν στη δημιουργία των αφρωδών κυττάρων είναι οι LDL. Νεότερες έρευνες έδειξαν πως η πιο πιθανή μεταβολή στις LDL είναι η μεταβολή τους στην απολιποπρωτεΐνη B (apo-B), καθιστώντας την τελευταία πιο ηλεκτροαρνητική και έτσι πιο αναγνωρίσιμη μόνο από τον εκκαθαριστή υποδοχέα ακέτυλο-LDL των μακροφάγων, από προϊόντα διάσπασης των λιπιδικών υπεροξειδίων, ενώ η λιπιδική υπεροξειδάση προέρχεται κυρίως από οξειδωτικούς παράγοντες στο αρτηριακό σύστημα (Ντουνούση et al., 2009). Αν η συλλογή της οξειδωμένης LDL συνεχιστεί στα αφρώδη κύτταρα στο εσωτερικό της πλάκας, η ινώδης εξωτερική επίστρωση μπορεί να αποδυναμωθεί και τελικά να επέλθει η ρήξη (AHA, 2012).

Οι μηχανισμοί που διέπουν την οξείδωση της LDL εμφανίζουν τρεις φάσεις. Στην πρώτη φάση, οι ενδογενείς αντιοξειδωτικές ουσίες (κυρίως η α-τοκοφερόλη) αντιστέκονται στις οξειδωτικές επιδράσεις των ελεύθερων οξυγονούχων ριζών και αναλώνονται σε αυτή την προσπάθεια. Στη δεύτερη φάση επικρατούν οξειδώσεις των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (polyunsaturated fatty acids, PUFA) προς λιπιδικά υπεροξείδια και με αλυσιδωτές αντιδράσεις δημιουργούνται υδρουπεροξείδια. Τα PUFA είναι βασικά συστατικά των μεμβρανών των αερόβιων οργανισμών. Προσφέρουν στη δομή τους υψηλή ευκαμψία και ρευστότητα, ωστόσο τα PUFA είναι

συγχρόνως πολύ ευάλωτα σε οξειδωτικές δράσεις, ιδιαίτερα σε υπεροξειδώσεις. Η σημαντικότερη πηγή σχηματισμού υπεροξειδίων PUFA ($\text{LOO}^\ominus$) είναι η ενδογενής αναπνευστική αλυσίδα των εσωτερικών μεμβρανών των μιτοχονδρίων. Στην τρίτη φάση, επικρατούν μηχανισμοί που αποσυνθέτουν τα λιπιδικά υδρουπεροξειδία σε δραστικές αλδεϋδικές ενώσεις, όπως η μηλονική αλδεϋδη (MDA) και η 4-υδροξυ-2-εννενάλη που είναι και οι πιο δραστικές. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν πως αυτές οι καρβονυλικές ενώσεις συμμετέχουν, λόγω της υψηλής κυτταροτοξικής τους δράσης, στη μετατροπή των LDL, στην παθοφυσιολογία της αθηρογένεσης και στην αύξηση των καρδιαγγειακών νοσημάτων.(Ντουνούση et al., 2009)

1.3.4 Φλεγμονή

Η διαδικασία της αθηροσκλήρωσης ξεκινάει με τις λιπώδεις λωρίδες που βρίσκονται στον έσω χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος και εκφράζουν εστιακά αυξημένη συγκέντρωση σε λιποπρωτεΐνες ενώ συνδέονται με στοιχεία του εξωκυττάριου δικτύου. Η ύπαρξη των λιποπρωτεϊνικών τμημάτων εντός του τοιχώματος ευνοεί την οξείδωση τους, αποτελώντας με αυτόν τον τρόπο ερέθισμα για την πυροδότηση του καταρράκτη της φλεγμονής. Αντίστοιχα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία υπό φυσιολογικές συνθήκες απωθούν την προσκόλληση των λευκοκυττάρων, σε περίπτωση ύπαρξης παραγόντων κινδύνου εκφράζουν μόρια προσκόλλησης (VCAM-1, ICAM-1) και ευνοούν την έναρξη της φλεγμονής. Τα λευκοκύτταρα υπό την επίδραση χημειοτακτικών παραγόντων (MCP-1) και με τη βοήθεια πρωτεϊνών του εξωκυττάριου δικτύου (Matrix Metalloproteinase-9, MMP9), διαπερνούν τη βασική μεμβράνη. Τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα ως μακροφάγα πια, φαγοκυττώνουν τα οξειδωμένα μέρη των λιποπρωτεϊνών και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα ενώ παράλληλα παράγουν κυτταροκίνες (TNF- α και IL-1) και ενισχύουν περαιτέρω την φλεγμονή.

Σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της αθηρογένεσης διαδραματίζουν τα T-λεμφοκύτταρα που αντιπροσωπεύουν το κυτταρικό σκέλος της επίκτητης ανοσίας, ως απάντηση στη δράση της IL-10. Τα CD-4⁺ λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν τα προαναφερθέντα οξειδωμένα μέρη της LDL ως αντιγόνα με περαιτέρω ενεργοποίηση

του μηχανισμού της φλεγμονής (Mach et al., 1999). Σε πιο προχωρημένο στάδιο της αθηροσκλήρωσης και υπό την επίδραση των κυτταροκινών, τα λεία μυϊκά κύτταρα πολλαπλασιάζονται και μεταναστεύουν από το μέσο στον έσω χιτώνα του αγγείου, προκαλώντας, μέσω της παραγωγής ειδικών ενζύμων (MMPs), την αποδόμηση της ελαστικής και του κολλαγόνου του εξωκυττάριου δικτύου. Έτσι, επεκτείνονται και η αθηρωματική πλάκα εξελίσσεται σε έναν ινώδη σχηματισμό που περικλείει έναν πυρήνα πλούσιο σε λιπίδια. Η εξέλιξη της βλάβης ευνοείται από την αγγείωσή της που εξορμάται από το δίκτυο αιμάτωσης του αγγείου. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διαφόρων κυτταρικών τύπων και των κυτταροκινών που αυτά παράγουν, σε συνδυασμό με την αιμάτωση, οδηγεί πιθανά σε μικροαιμορραγία εντός της βλάβης και σε περαιτέρω εξέλιξη της βλάβης.(Moulton et al., 2003) Υπό την επίδραση των μεσολαβητών της φλεγμονής, εμποδίζεται η παραγωγή κολλαγόνου και ευνοείται η παραγωγή και απελευθέρωση κολλαγενασών, MMP-1, MMP-8 και κυρίως της MMP-9, η οποία έχει σχετιστεί σε μελέτες με μορφολογικές αλλοιώσεις στο εξωκυττάριο δίκτυο που προκαλούν τη ρήξη της ινώδους κάψας της βλάβης.(Morishige et al., 2003, Gough et al., 2006) Με τη ρήξη της κάψας κινητοποιείται ο μηχανισμός της πήξης προκειμένου να σχηματιστεί θρόμβος. Ανάλογα με το αποτέλεσμα, εκδηλώνεται το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

1.3.4.1 Δείκτες Φλεγμονής

Αξίζει να σημειωθεί πως όλα τα προαναφερθέντα μόρια που συμμετέχουν στο μηχανισμό της οξείας και χρόνιας φλεγμονής και αποτελούν τους μεσολαβητές της φλεγμονώδους διαδικασίας δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν απαραίτητα και ως δείκτες. Ως δείκτες αναφέρονται τα μόρια που συμμετέχουν στους μηχανισμούς της φλεγμονής και βρίσκονται στον οργανισμό σε συγκεντρώσεις που επιτρέπουν την ανίχνευσή τους και δεν επηρεάζονται από την πρόσληψη τροφής και τον κερκάρδιο ρυθμό. Η μέτρηση τους γίνεται με τρόπο προσιτό οικονομικά και εργαστηριακά και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου τόσο σε υγιή πληθυσμό όσο και σε πληθυσμό με διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο.

Πρωτεϊνικής Φύσεως

❖ C- αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)

Είναι πολλές οι μελέτες που έχουν διεξαχθεί τα τελευταία χρόνια σχετικά με την αξία της CRP ως ανεξάρτητου παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Η αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αιφνίδιος καρδιακός θάνατος) ακολουθεί τη γραμμική αύξηση της συγκέντρωσης της CRP, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της LDL. Επίσης, σε άλλες μελέτες, βρέθηκε ότι η χορήγηση στατίνης πέρα από την ευεργετική της δράση στη μείωση στη των επιπέδων της LDL, επιδρά και στα επίπεδα της CRP, μειώνοντας ακόμα περισσότερο τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Νεότερες μελέτες, σε υγιή πληθυσμό με χαμηλά ή μέτρια επίπεδα LDL, απέδειξαν ότι η μείωση στη συγκέντρωση της CRP, σχετίζεται με την πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων (Ridker et al., 2003) ενώ σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο η μείωση της CRP, συνυπάρχει με αναστολή στην εξέλιξη των αθηρωματικών αλλοιώσεων.(Nissen et al., 2005) Παράλληλα, όλες οι παράμετροι του μεταβολικού συνδρόμου (κεντρικού τύπου παχυσαρκία, αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και σακχάρου ορού, χαμηλή συγκέντρωση HDL και υπέρταση) σχετίζονται με τα επίπεδα της CRP αμφίδρομα.(Ridker et al., 2003, Pitsavos et al., 2007)

❖ Ινωδογόνο

Το ινωδογόνο, η πρόδρομος ουσία της ινικής, ήταν η πρώτη ουσία του καταρράκτη της πήξης που μελετήθηκε και θεωρείται ότι έχει τόσο αιτιολογική σχέση με την καρδιαγγειακή νόσο όσο και προγνωστική. Η αιτιολογική του σχέση μπορεί να ερμηνευθεί από το γεγονός ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις ινωδογόνου συμβάλλουν στην αθηρογένεση (στην εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας αφού διεισδύουν στο αρτηριακό τοίχωμα και εκφυλίζονται σε ινική, με αποτέλεσμα την περαιτέρω εκφύλιση της πλάκας), στην θρομβογένεση (ευνοούν τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων και δυσχεραίνουν τη λύση των θρόμβων) και στο μηχανισμό της ισχαιμίας. Προσπάθειες

μείωσης της συγκέντρωσης του ινωδογόνου στο αίμα έχουν μάλλον οδηγήσει σε αμφιλεγόμενα αποτελέσματα.(Lowe, 2001)

❖ *Ιντερλευκίνη 6 (IL-6)*

Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) είναι μία κυτταροκίνη με προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και παράγεται από κύτταρα του ανοσολογικού και του καρδιαγγειακού συστήματος, όπως τα ενδοθηλιακά και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων. Εκκρίνεται ως αποτέλεσμα της φλεγμονής, της λοίμωξης, του τραύματος και διαφόρων κυτταροκινών, όπως η IL-1 και ο TNF-α και ενεργοποιεί τα T και B λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα κατά τη φλεγμονώδη διαδικασία. Όπως αναφέρθηκε, πυροδοτεί την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης, ειδικά της CRP, και λιποειδών όπως της προσταγλαδίνης PGE2 στον υποθάλαμο, με αποτέλεσμα τη δυνατότητα μεταβολής της θερμοκρασίας στον οργανισμό. Τα επίπεδά της υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι χαμηλά. Τα αυξημένα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 έχουν αποδειχθεί προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου τόσο στον υγιή πληθυσμό και σε στεφανιαίους ασθενείς όσο και σε ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως σακχαρώδη διαβήτη (Herde et al., 2011), τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια και μεταβολικό σύνδρομο. Επίσης, τα τελευταία έτη έχει βρεθεί συσχέτιση με το στάδιο της καρδιακής ανεπάρκειας.(Kubota et al., 2000)

❖ *Μεταλλοπρωτεϊνάση*

Η μεταλλοπρωτεϊνάση 9 ανήκει στην οικογένεια των μεταλλοπρωτεϊνών, των εξαρτημένων από ψευδάργυρο ενδοπεπτιδασών και μαζί με την MMP-2 απαρτίζουν τις ζελατινάσες. Το υπόστρωμα τους είναι το τύπου IV, V, VII και X κολλαγόνο και η ελαστίνη. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες συμμετέχουν στη φλεγμονώδη διαδικασία αφού ευνοούν τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων, των λείων μυϊκών κυττάρων από τον μέσο στον έσω χιτώνα κατακερματίζοντας το εξωκυττάριο δίκτυο, το κολλαγόνο και την ελαστίνη. Η δράση τους αναστέλλεται από τους αναστολείς TIMPs.

Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις της MMP-9 έχουν βρεθεί σε ασθενείς που πάσχουν από στεφανιαία νόσο (Tayebjee et al., 2005) σε σχέση με υγιείς ενώ αντίστοιχα σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, η συγκέντρωσή της αυξάνεται έως 2 – 3 φορές συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό και επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα σε μία εβδομάδα, γεγονός που φανερώνει την συμμετοχή της στη διάσπαση της πλάκας.(Inokubo et al., 2001) Η αξία της ως προγνωστικού ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, όσον αφορά τη μακροχρόνια επιβίωση τους, είναι αποδεδειγμένη (Blankenberg et al., 2003), ωστόσο ο ρόλος της στη αθηροσκλήρωση είναι αμφιλεγόμενος.

Λιποειδικής Φύσεως

❖ Παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (Platelet Activating Factor, PAF)

Τα επίπεδα του PAF στο αίμα μπορεί να αυξηθούν κάτω από παθοφυσιολογικές, φλεγμονώδεις καταστάσεις. Ο PAF και τα οξειδωμένα φωσφολιποειδή παράγονται κατά την οξείδωση της LDL και την υπεροξείδωση των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών. Ο PAF και τα οξειδωμένα φωσφολιποειδή θεωρείται ότι εμπλέκονται στην έναρξη και την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. (Demopoulos et al., 2003). Επιπλέον, έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα του σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (Detopoulou et al., 2009).

Πολυάριθμα προφλεγμονώδη κύτταρα παράγουν και εκκρίνουν μεσολαβητές φωσφολιπιδίων που συμπεριλαμβάνουν τον PAF, το φωσφατιδικό οξύ και το λυσοφωσφατιδικό οξύ. Οι μεσολαβητές φωσφολιπιδίων φαίνεται πως παίζουν βασικό ρόλο στην φλεγμονή και στην αθηροσκλήρωση και παράγονται κυρίως με αναδιαμόρφωση της προϋπάρχουσας μεμβράνης φωσφολιπιδίων από κυτταρικές φωσφολιπάσες και τρανσακυλάσες, μία διαδικασία αρκετά γρήγορη καθώς δεν απαιτείται η *de novo* σύνθεσής τους. Ο PAF, η παραγωγή του οποίου γίνεται από την πλειονότητα των προφλεγμονωδών κυττάρων μετά από ειδική διέγερση, ενεργοποιεί τα

κύτταρα του υποδοχέα μέσω ενός μοναδικού συζευγμένου υποδοχέα G-πρωτεΐνης (GPRC) (Ninio, 2005).

Αυξημένα επίπεδα PAF στο αίμα μπορεί να κινήσει την ταχεία φλεγμονώδη απόκριση στα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω αναγνώρισης από τους υποδοχείς του. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα σε αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου, η οποία, σύμφωνα με την «απόκριση σε τραυματισμό» υπόθεση είναι ένα κρίσιμο γεγονός στην έναρξη της αθηροσκλήρωσης. Τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα παράγουν ταχέως και εκφράζουν PAF στις επιφάνειές τους. Ως εκ τούτου, δρώντας ως ένα σήμα για την ενεργοποίηση και προσκόλληση των ουδετερόφιλων και μονοκυττάρων, ο PAF παίζει ένα ακόμη σημαντικό ρόλο στην έναρξη της αθηροσκλήρωσης.

1.3.4.2 Μόρια Προσκόλλησης

❖ *Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1)*

Το VCAM-1 αποτελεί ένα πολυπεπτίδιο το οποίο εκφράζεται πρώιμα στην πορεία της αθηρωματικής διεργασίας, εγκατεστημένο στα ενδοθηλιακά κύτταρα που αφορούν τη φλεγμονώδη πλάκα. Το VCAM-1 παίζει κεντρικό ρόλο στην εμφάνιση και δημιουργία επιπλοκών της αθηρωματικής πλάκας, όταν συνδεδεμένο με την ιντεγκρίνη α4β1 που βρίσκεται στα μονοκύτταρα/μακροφάγα της υπενδοθηλιακής στοιβάδας του αρτηριακού τοιχώματος δημιουργεί το πρώτο βήμα για εξαγγείωση των κυττάρων (Tousoulis et al., 2011).

Όπως προαναφέρθηκε, το VCAM-1 παίζει κυρίαρχο ρόλο κυρίως στην έναρξη της αθηροσκλήρωσης και πιθανώς τα μειωμένα επίπεδά του να αναστέλλουν τον σχηματισμό των πρώιμων αλλοιώσεων των κυττάρων. Επιπλέον, σημαντική είναι η λειτουργία του πολυπεπτιδίου στην πρόσληψη μονοκυττάρων στον έσω αρτηριακό χιτώνα (Cybulsky et al., 2001). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει ότι το VCAM-1 μπορεί να διαμεσολαβήσει και στην κυλινδρικού τύπου προσκόλληση αλλά και στη σταθερή προσκόλληση, ανάλογα με την κατάσταση φθοράς της ιντεγκρίνης.

Αν και είναι δομικά παρόμοιο με το ICAM-1 και άλλα μόρια ενδοθηλιακής προσκόλλησης, διαφέρει στο ότι δεν εκφράζεται υπό τις ίδιες συνθήκες. Η έκφραση του είναι ταχεία και προκαλείται από προαθηροσκληρωτικές συνθήκες, συμπεριλαμβανομένων των πρώιμων αλλοιώσεων. Αρχικά δεν ήταν σαφές αν το VCAM-1 ήταν απλά ένας δείκτης αθηρογένεσης ή αν έπαιζε ενεργό ρόλο στο μονοπάτι της νόσου. Μελέτες σε ποντίκια, έδειξαν ότι οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ α4β1 και VCAM-1 μπορεί να επιβραδύνουν τα κυλιόμενα μονοκύτταρα καθώς και ότι το VCAM-1 προάγει την προσκόλληση των μονοκυττάρων και τη συσσώρευση τους στο αγγειακό τοίχωμα, ιδιαιτέρως σε περιοχές με αθηρωματική βλάβη (Vogel et al., 2017).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΚΡΑΣΙ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

2.1 Αλκοόλ και Καρδιαγγειακά Νοσήματα

Παρόλο που υπάρχει μια θεωρητική βάση για την προστατευτική ενέργεια της μικρής προς μέτριας ποσότητας του αλκοόλ, αυτό είναι διαμφισβητούμενο. Μία καθολικά αποδεχόμενη θεωρία αναφέρει πως το αλκοόλ σε μικρή ποσότητα αυξάνει την ενδογενή θρομβόλυση, ελαττώνει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και αυξάνει τα κυκλοφορούντα επίπεδα της HDL αλλά η άποψη αυτή δεν υποστηρίζεται εξ ολοκλήρου στη βιβλιογραφία. Οι αυξανόμενες ποσότητες του αλκοόλ συνδέονται με μια αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας λόγω των αρρυθμιών, της συστηματικής υπέρτασης και της διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας (Γιαννακούλια, 2014).

Παρά τις σημαντικές και πολυπληθείς έρευνες που περιγράφουν τις καρδιαγγειακές επιδράσεις της συνήθους κατανάλωσης αλκοόλ, οι άμεσοι κίνδυνοι μετά τη λήψη του δεν έχουν χαρακτηριστεί πλήρως. Με βάση τις φυσιολογικές επιδράσεις του, το αλκοόλ μπορεί να έχει σημαντικά διαφορετικές επιπτώσεις στον άμεσο και μακροπρόθεσμο κίνδυνο. Το αλκοόλ παρουσιάζει μια διφασική και πολύπλοκη επίδραση που οδηγεί σε υψηλότερες και χαμηλότερες συχνότητες εμφάνισης καρδιαγγειακού κινδύνου, ανάλογα με την ποσότητα που καταναλώνεται, τη συχνότητα και το "pattern" κατανάλωσης. Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (μέχρι ένα ποτό ή 15 g αλκοόλ την ημέρα για τις γυναίκες και έως δύο ποτά ή 30 g αλκοόλης ημερησίως για τους άνδρες) έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε μία ποικιλία βιολογικών δεικτών. Για παράδειγμα, μέτρια και υψηλή κατανάλωση αλκοόλ συνδέεται με αύξηση του καρδιακού ρυθμού και διαταραχή της ινωδόλυσης μέσα σε λίγες ώρες από την πρόσληψη του. Ωστόσο, υπάρχουν μακροπρόθεσμα ευεργετικά αποτελέσματα στην αρτηριακή πίεση και στην πήξη αίματος (Brien et al., 2011).

Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ συσχετίστηκε με έναν άμεσο υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, ωστόσο μετά από 24 ώρες, αναφέρθηκε χαμηλότερος κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου και μετά από μία εβδομάδα υπήρξε μια μείωση του κινδύνου του

ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Από την άλλη μεριά, η βαριά κατανάλωση αλκοόλ συσχετίστηκε με υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο στις ακόλουθες ώρες και ημέρες. Σε γενικό πλαίσιο, αμέσως μετά την κατανάλωση αλκοόλ, υπάρχουν τόσο επιβλαβείς και όσο και προστατευτικές φυσιολογικές απαντήσεις. Εντός 1-3 ωρών, μία δόση του αλκοόλ αυξάνει τον καρδιακό ρυθμό και τα επίπεδα του αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου. Έπειτα από 12-24 ώρες, μία δόση αλκοόλ, η οποία ισοδυναμεί με δύο αλκοολούχα ποτά, προκαλεί παροδική βελτίωση της ροής αίματος, της ενδοθηλιακής λειτουργίας, των ινωδολυτικών παραγόντων και αγγειοδιαστολή. Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της τακτικής πρόσληψης δείχνουν πως μέσα σε λίγες εβδομάδες παρατηρείται βελτίωση σε δείκτες φλεγμονής, στο λιπιδαιμικό προφίλ, στις αδιποκίνες και στην ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Όσον αφορά την ποσότητα, μία συνήθης μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (1-2 ποτά την ημέρα) επιδρά ευεργετικά στην HDL χοληστερόλη, στη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού, στη ενδοθηλιακή λειτουργία, στην πήξη και κατά συνέπεια ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα μειώνεται σημαντικά. Ωστόσο, μεγάλη ποσότητα αλκοόλ (3-4 ή περισσότερα ποτά ανά ημέρα) σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη, καρδιαγγειακών παθήσεων, ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου καθώς και θνησιμότητας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Μία ανάλυση δόσης-απόκρισης δείχνει ότι μετά από 24 ώρες, μετριοπαθείς πότες μπορεί να έχουν χαμηλότερο κίνδυνο ενός καρδιαγγειακού επεισοδίου σε σύγκριση με άλλες φορές, ενώ ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται για τους βαρείς πότες. Οι επιπτώσεις στην υγεία από την κατανάλωση αλκοόλ δεν εξαρτώνται μόνο από την ποσότητα κατανάλωσης, αλλά και από τον τρόπο κατανάλωσης. Βαριά επεισοδιακή κατανάλωση αλκοόλ, που ορίζεται ως 4 ή περισσότερα αλκοολούχα ποτά μέσα σε 1-2 ώρες, έχει βλαβερές συνέπειες, ακόμη και αν τα άτομα αυτά πίνουν μόνο μία ή δύο ημέρες την εβδομάδα, με αποτέλεσμα την ίδια μέση πρόσληψη αλκοόλ την εβδομάδα που είναι γνωστό ότι αποδίδει καρδιοπροστατευτικά οφέλη. Μια μελέτη διαπίστωσε ότι ο υψηλότερος κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου που εμφανίζεται μετά από

μία ώρα από την κατανάλωση, δεν ισχύει για τους καθημερινούς πότες. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην ανοχή αλκοόλ που εμφανίζεται στα άτομα αυτά (Mostofsky et al., 2015). Συγκεκριμένα, η συνήθης πρόσληψη αλκοόλ οδηγεί σε αυξημένη ρύθμιση των ενζύμων που μεταβολίζουν το αλκοόλ, με αποτέλεσμα τη χαμηλότερη φυσιολογική απόκριση του οργανισμού σε κάθε ποτό.

Σχετικά με το αλκοόλ και τα δύο φύλα, μία συνήθης μέτρια κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιακής νόσου και στα δύο φύλα, αλλά η ποσότητα του αλκοόλ που σχετίζεται με τα καρδιαγγειακά οφέλη είναι χαμηλότερη για τις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. Μόνο μερικές από τις μελέτες ανέφεραν τα αποτελέσματα ξεχωριστά για τους άνδρες και για τις γυναίκες, έτσι δεν μπορεί να αξιολογηθεί στατιστικά το κατά πόσον το φύλο τροποποιεί το μέγεθος του κινδύνου. Παρόλα ταύτα ο υψηλότερος καρδιαγγειακός κίνδυνος μετά από υψηλότερα επίπεδα κατανάλωσης αλκοόλ ήταν εμφανής τόσο για τους άνδρες και τις γυναίκες. Δεν υπάρχουν μελέτες που εξέτασαν την τροποποίηση του άμεσου κινδύνου με βάση το ιατρικό ιστορικό, ωστόσο σε μελέτες, τα οφέλη από την μέτρια κατανάλωση ήταν παρόμοια για τα άτομα με υπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο ή διαβήτη σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (Breslow et al., 2013).

Συνοπτικά, τα αποτελέσματα μελετών υποδεικνύουν ότι η πρόσληψη αλκοόλ συσχετίζεται με έναν αμέσως υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, αλλά μετά από 24 ώρες, με έναν χαμηλότερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και αιμορραγικού επεισοδίου και μέσα σε μία εβδομάδα, με ένα χαμηλότερο κίνδυνο ισχαιμικού επεισοδίου, ενώ η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ εξακολουθεί να παρέχει υψηλότερο κίνδυνο ακόμα και μετά από 24 ώρες (Mostofsky et al., 2016).

2.2 Κρασί και Καρδιαγγειακά

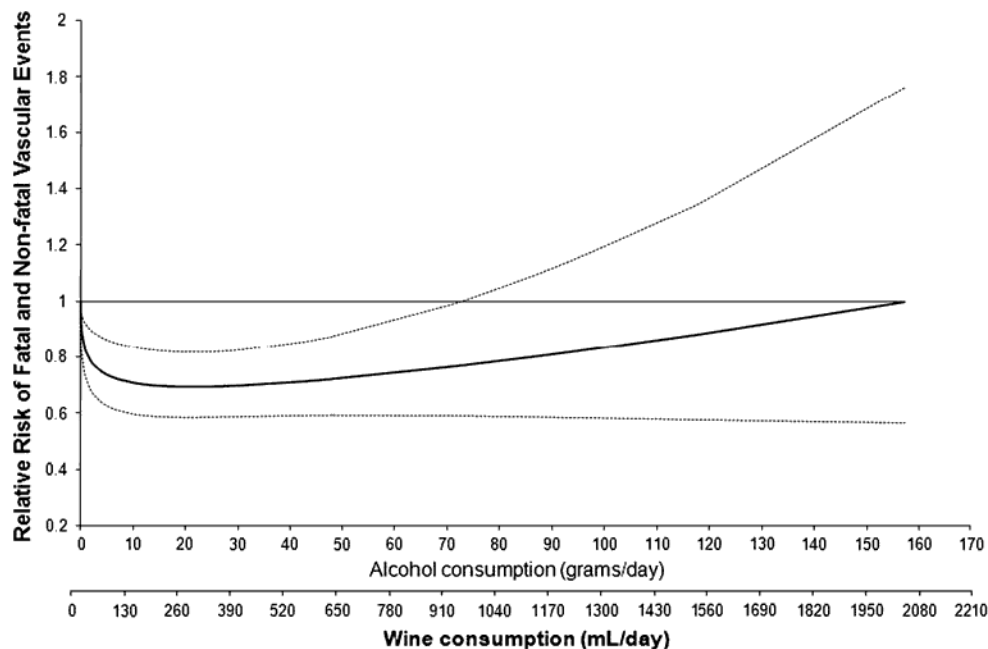
Ένας μεγάλος αριθμός από επιδημιολογικές μελέτες έχουν αξιολογήσει τις επιπτώσεις των τριών κύριων τύπων αλκοολούχων ποτών (κρασί, μπίρα και

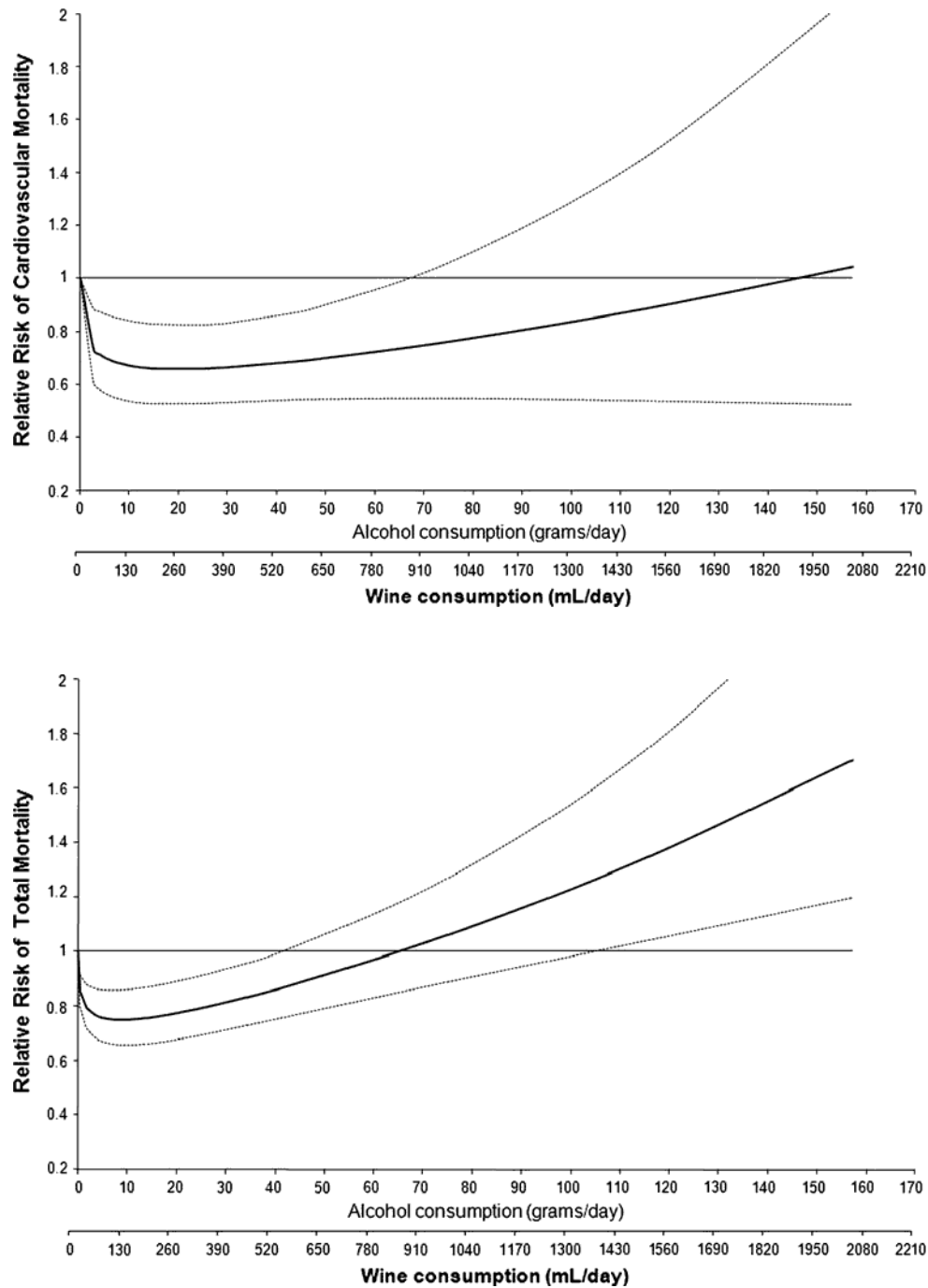
αποσταγμένα ποτά) στο καρδιαγγειακό σύστημα. Ορισμένες μελέτες, όπως Copenhagen City Heart Study, η οποία διεξήχθη στα ανατολικά της Γαλλίας, βρήκαν μια υψηλή σημαντική σχέση μεταξύ χαμηλής ή μέτριας κατανάλωσης κρασιού και χαμηλής θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα, ενώ σε πολλές άλλες μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, ειδικά εκείνων που στηρίζονται στη Nurse's Health Study ή στη Professionals Follow-up Study δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στην προστατευτική δράση μεταξύ της μέτριας κατανάλωσης των διαφόρων τύπων των ποτών που καταναλώνονται (Fuchs et al., 1995, Mukamal et al., 2005). Επιπλέον, οι Renaud et al., το 1992, στο γνωστό "γαλλικό παράδοξο", έδειξαν ένα μειωμένο κίνδυνο των Γάλλων απέναντι στα καρδιαγγειακά παρά το αυξημένο κορεσμένο λίπος που χαρακτηρίζει την δίαιτα τους. Η προστασία αυτή αποδόθηκε στην αυξημένη κατανάλωση κρασιού μαζί με το φαγητό τους (Renaud et al., 1992).

Στη μετα-ανάλυση από Di Castelnuovo et al., οι συγγραφείς ανέλυσαν τις επιπτώσεις της κατανάλωσης κρασιού και μπύρας στο καρδιαγγειακό κίνδυνο χωριστά, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι ο σχετικός κίνδυνος που συνδέει αγγειακή νόσο με την κατανάλωση κρασιού ήταν 0,68 (διάστημα εμπιστοσύνης 95% 0,59 έως 0,77) σε σύγκριση με τους μη πότες (Di Castelnuovo et al., 2009). Ωστόσο, σε άλλες προοπτικές μελέτες, έχει παρατηρηθεί ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοολούχων ποτών με υψηλό αλκοολικό βαθμό (λικέρ και αποστάγματα) έχει επίσης μια καρδιοπροστατευτική επίδραση (van der Gaag et al., 1999). Το γεγονός αυτό εξηγεί ότι μέρος από τα ευεργετικά αποτελέσματα των αλκοολούχων ποτών οφείλεται σε μεγάλο βαθμό σε αιθανόλη, και όχι στα άλλα συγκεκριμένα στοιχεία του κάθε τύπου ποτού.

Επιπρόσθετα, η ίδια ερευνητική ομάδα προχώρησε σε μεταγενέστερη μετα-ανάλυση, η οποία περιελάμβανε 10 μελέτες, επιβεβαιώνεται η σημαντική μείωση του συνολικού αγγειακού κινδύνου που συνδέεται με την κατανάλωση οίνου και φαίνεται, πιθανόν για πρώτη φορά, μια παρόμοια σχέση σχήματος J μεταξύ της πρόσληψης μπύρας και του κινδύνου για αγγειακά επεισόδια. Επιπλέον, η σύγκριση των μελετών που περιελάμβαναν μια παράλληλη χωριστή αξιολόγηση της κατανάλωσης κρασιού και μπύρας έδειξε παρόμοια προστατευτική επίδραση και των δύο ποτών κατά του

καρδιαγγειακού κινδύνου. Ωστόσο, η κατανάλωση κρασιού ήταν αποτελεσματική τόσο στην μείωση των καρδιαγγειακών όσο και της συνολικής θνησιμότητας. Η μέγιστη πρόσληψη κρασιού στην οποία η προστασία απέναντι στα θανατηφόρα και μη θανατηφόρα περιστατικά, στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα και στην ολική θνησιμότητα ήταν ακόμη εμφανής μειώθηκε σε 72g/ημέρα, σε 66g/ημέρα και σε 41 g / ημέρα, αντίστοιχα. Αντίθετα, οι ελάχιστες δόσεις οίνου, στις οποίες θα μπορούσε να ληφθεί η μέγιστη προστασία, ήταν 21, 24 και 10 g / ημέρα αντίστοιχα (εικόνα 2.1). Έτσι, ενώ οι χαμηλές-μέτριες δόσεις είναι παρομοίως προστατευτικές από οποιαδήποτε κλινική άποψη, το πιο δύσκολο τελικό σημείο είναι η χαμηλότερη ποσότητα οίνου που αρχίζει να σχετίζεται με βλάβη. Η μέγιστη προστασία που επιτυγχάνεται με την ελαφριά λήψη κρασιού μειώνεται σταδιακά σε υψηλότερες δόσεις που διαφέρουν ανάλογα με τα διαφορετικά κλινικά σημεία, πιθανώς λόγω της αύξησης των βλαβερών συνεπειών (Costanzo et al., 2011).





Εικόνα 2.1: Συσχέτιση κατανάλωσης οίνου και θανατηφόρων περιστατικών, καρδιαγγειακής και ολικής θνησιμότητας. (Costanzo et al., 2011)

Η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία προτείνει μια μέτρια κατανάλωση κρασιού, όπως και γενικότερα αλκοόλ. Ένα με δύο ποτά ημερησίως για τους άντρες και ένα για τις γυναίκες είναι μια καλή πρόσληψη που θα επιφέρει τα επιθυμητά

αποτελέσματα. Όσον αφορά το κρασί προτείνονται 4-8oz ημερησίως για το αρσενικό φύλο και περίπου 4oz για το θηλυκό (AHA, 2016).

Πολλοί ερευνητές έχουν ερευνήσει την κινητική και την έκταση της απορρόφησης των φαινολικών συστατικών με μέτρηση συγκεντρώσεων στο πλάσμα και / ή τα ούρα μεταξύ των ενηλίκων. Παρατηρήθηκε πως η υψηλότερη απορρόφηση των πολυφαινόλων συνοδεύεται από χαμηλότερες συγκεντρώσεις στον ορό των φλεγμονωδών βιοδεικτών. Τα αποτελέσματα δείχνουν σαφώς μεγάλη μεταβλητότητα της βιοδιαθεσιμότητας των διαφόρων πολυφαινόλων. Οι πολυφαινόλες που απορροφώνται καλά στον άνθρωπο, με διαφορετική κινητική, είναι οι ισοφλαβόνες και γαλλικό οξύ, που ακολουθείται από κατεχίνες, φλαβανόνες και οι γλυκοζίτες της κερκετίνης. Οι λιγότερο καλά απορρόφησες πολυφαινόλες είναι προανθοκυανιδίνες, οι γαλλουλο-κατεχίνες και οι ανθοκυανίνες (Arranz et al., 2012).

Όλα αυτά τα στοιχεία συμφωνούν απολύτως με τις επιδημιολογικές παρατηρήσεις που θέλουν τη μέτρια κατανάλωση κρασιού να μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάντα. Ωστόσο, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι, αν και η μέτρια κατανάλωση κρασιού μειώνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου, ακόμα και χαμηλή κατανάλωση αλκοόλ στις γυναίκες μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ορισμένων μορφών καρκίνου, ιδιαίτερα του καρκίνου του μαστού. Εν κατακλείδι, η μέτρια κατανάλωση κρασιού ασκεί προστατευτική επίδραση στους βιοδείκτες που σχετίζονται με την εξέλιξη και την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης, λόγω αλκοολούχου (αιθανόλη) και μη αλκοολούχου περιεχομένου (πολυφαινόλες). Να σημειωθεί πως οι γυναίκες είναι πιο ευαίσθητες στα ευεργετικά αποτελέσματα του κρασιού (Arranz et al., 2012).

Μία ακόμα μελέτη δείχνει ότι η ευκαιριακή χωρίς μέτρο κατανάλωση οينوπνεύματος, ακόμη και σε κοινωνικά αποδεκτό επίπεδο, παράγει βαθιές αλλαγές στην αιμοδυναμική ανεξάρτητα από το πολυφαινολικό περιεχόμενο του ποτού. Η ευκαιριακή αυτή κατανάλωση αύξησε τη βασική ροή στον πήχη αλλά ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση παρέμειναν σταθερά. Το πιο σημαντικό στοιχείο είναι πως η ταχεία κατανάλωση αλκοόλ μείωσε τη ροή ενώ μεσολάβησε αγγειοδιαστολή. Σε αυτό το σημείο πρέπει να σημειωθεί η τεχνική που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή τη

μελέτη. Η τεχνική της ροής με μεσολαβούμενη αγγειοδιαστολή (FMD) ελέγχει την ικανότητα μιας αρτηρίας του αντιβραχίου να διαστέλλεται σε απόκριση σε ένα ερέθισμα ροής. Η αναστολή της FMD γενικά θεωρείται να αντανακλά δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η απώλεια της αγγειοδιαστολής σχετίζεται με την έκταση της αθηροσκλήρωσης σε έναν ασθενή. Επιπλέον, η λειτουργία του ενδοθηλίου που μετράται στις αρτηρίες αντιβράχιο συσχετίζεται καλά με την ενδοθηλιακή λειτουργία της στεφανιαίας αρτηρίας. Παρά τη μεταβλητή απορρόφηση των πολυφαινολών του κόκκινου κρασιού από το έντερο έχει βρεθεί μια θετική επίδραση της κατανάλωσης οίνου στην FMD, με αποτέλεσμα το κρασί να βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία και να προλαμβάνει την δημιουργία αθηρωματικής πλάκας (Hijmering M.L et al., 2007).

Κλείνοντας με τις επιδημιολογικές μελέτες, πρέπει να ληφθούν υπόψη και άλλοι συγχυτικοί παράγοντες στη μελέτη της σχέσης μεταξύ κατανάλωσης οίνου και υγείας. Δεδομένου ότι η συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου είναι χαμηλή σε άνδρες και γυναίκες ηλικίας κάτω των 40 και 50 ετών, πρόσφατη μελέτη διερεύνησε τις διαφορές επίδρασης οίνου σε ομάδες με διαφορετική ηλικία και κατέληξε στο συμπέρασμα πως τα προστατευτικά αποτελέσματα είναι χαμηλότερα στους νεαρούς καταναλωτές από αυτά που παρατηρούνται σε ενήλικες μέσης ηλικίας ή σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας (Hvidtfeldt et al., 2010). Άλλες μελέτες έχουν επισημάνει ότι η χαμηλότερη θνησιμότητα και ο μειωμένος κίνδυνος ισχαιμικής καρδιοπάθειας, που παρατηρείται σε μέτριους πότες, μπορεί να οφείλεται σε άλλους παράγοντες, όπως η διατήρηση μιας μεσογειακής δίαιτας ή οι γενετικοί παράγοντες που παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στα καρδιαγγειακά νοσήματα (Lindberg et al., 2008). Αυτές οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν ελέγξει τόσο τους κλασικούς παράγοντες αγγειακού κινδύνου όσο και άλλους παράγοντες που προκαλούν σύγχυση, όπως η διατροφή, η άσκηση και ορισμένα δημογραφικά και ψυχοκοινωνικά χαρακτηριστικά, αφήνοντας ελάχιστες αμφιβολίες ως προς την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων από επιδημιολογική άποψη. Επομένως, προκειμένου ο ρόλος της κατανάλωσης του οίνου να διερευνηθεί στην έναρξη και την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, θα πρέπει να

αναλυθεί η επίδραση του αλκοόλ σε όλους τους παράγοντες που συμμετέχουν στα διάφορα στάδια αυτής της διαδικασίας.

2.3 Το Κρασί και τα Συστατικά του

Σύμφωνα με την Ελληνική Νομοθεσία, «Οίνος καλείται το ποτό που προέρχεται αποκλειστικά από ολική ή μερική αλκοολική ζύμωση νωπών σταφυλιών ή γλεύκους εν νωπών σταφυλιών». Ο ίδιος ορισμός με κάποιες επιπλέον διευκρινήσεις εγκρίνεται από την νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης «Οίνος ή κρασί καλείται το προϊόν που παράγεται αποκλειστικά με αλκοολική ζύμωση, ολική ή μερική, νωπών σταφυλιών, σπασμένων ή όχι γλεύκους σταφυλιών» (Τσακίρης, 2008).

Η σύσταση του οίνου παρουσιάζει μεταβολές οι οποίες είναι αποτέλεσμα της αλκοολικής ζύμωσης και των επεξεργασιών που υφίσταται κατά τη διάρκεια της οινοποίησης. Το νερό, τα ανόργανα και οργανικά συστατικά αποτελούν τις τρεις βασικές ομάδες στις οποίες κατατάσσονται τα επιμέρους συστατικά. Το νερό αποτελεί το 60-80 % του οίνου, ποσοστό που εξαρτάται από την ωριμότητα, τις κλιματολογικές συνθήκες, την περιοχή και την ποικιλία. Στα ανόργανα συστατικά ανήκουν τα ανόργανα ιόντα που βρίσκονται κυρίως στα στερεά μέρη του σταφυλιού. Χαρακτηριστικό είναι ότι τόσο στο γλεύκος(προϊόν που προκύπτει από νωπά σταφύλια) όσο και στον οίνο δεν απαντώνται ανόργανα οξέα καθώς η ύπαρξη βάσεων σε υψηλή συγκέντρωση οδηγεί στην εξουδετέρωσή τους. Τα οργανικά συστατικά του γλεύκους και του οίνου είναι εκείνες οι χημικές ενώσεις που θεωρούνται υπεύθυνες για τα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά του παραγόμενου οίνου. Πρόκειται, δηλαδή, για τις αρωματικές και φαινολικές ενώσεις, τις αζωτούχες ενώσεις, τα σάκχαρα και τους πολυσακχαρίτες, τα οργανικά οξέα καθώς επίσης τα ένζυμα και τις βιταμίνες (Νακοπούλου, 2005). Να σημειωθεί πως η αιθανόλη, δηλαδή το αλκοόλ στο κρασί αντιπροσωπεύει το 12-15% της περιεκτικότητας του συνολικού όγκου (Fragopoulou et al., 2009).

2.3.1 Φαινολικά Συστατικά

Μετά τους υδατάνθρακες και τα οξέα, τα φαινολικά συστατικά αποτελούν την μεγαλύτερη ομάδα συστατικών στα σταφύλια. Στον οίνο τα φαινολικά συστατικά βρίσκονται σε διάφορες συγκεντρώσεις. Έχουν στο μόριο τους ένα τουλάχιστον αρωματικό δακτύλιο υποκατεστημένο με ένα ή περισσότερα υδροξύλια. Οι φαινολικές ενώσεις τείνουν να είναι υδατοδιαλυτές δεδομένου ότι εμφανίζονται πολύ συχνά συνδεδεμένες με σάκχαρα ως γλυκοζίτες, αλλά υπάρχουν και λιποδιαλυτές. Χωρίζονται στις εξής κατηγορίες: απλές φαινόλες ή μη φλαβονοειδή (π.χ. φαινολικά οξέα) και τις πολυφαινόλες ή φλαβονοειδή (π.χ. Φλαβονόλες). Τα κόκκινα κρασιά παρασκευάζονται συνήθως σε επαφή με τη φλούδα των σταφυλιών, σε αντίθεση με τα λευκά κρασιά που γίνονται συνήθως με "ελεύθερο τρέξιμο του χυμού", έχοντας καμία επαφή με την φλούδα των σταφυλιών. Αυτός είναι ο κύριος λόγος για τον οποίο η συγκέντρωση των φαινολικών ενώσεων στα λευκά κρασιά είναι χαμηλότερη από εκείνη στα κόκκινα (Fragopoulou et al., 2009).

Τα φαινολικά συστατικά κατατάσσονται σε δυο μεγάλες κατηγορίες: τις φλαβονοειδείς φαινόλες και τις μη φλαβονοειδείς φαινόλες.

2.3.1.1 Μη φλαβονοειδείς Φαινόλες

Περιλαμβάνει τα φαινολικά οξέα (βενζοϊκά, κινναμωνικά), η συγκέντρωση των οποίων στους ερυθρούς οίνους είναι της τάξεως των 100-200 mg/l, ενώ στους λευκούς οίνους κυμαίνεται από 10 έως 20 mg/l. Τα υδρο-αλκοολικά διαλύματα των φαινολικών οξέων είναι άχρωμα αλλά με οξείδωση γίνονται κίτρινα. Από οργανοληπτικής πλευράς δεν παρουσιάζουν ούτε ιδιαίτερη γεύση ούτε οσμή. Υπό την δράση όμως ορισμένων μικροοργανισμών, δίνουν πτητικές φαινόλες όπως για παράδειγμα την 4-αιθύλ-φαινόλη στους ερυθρούς οίνους που δίνει οσμή ζώου και την 4-αιθύλ-γουαϊακόλη. Στους λευκούς οίνους η 4-βινύλφαινόλη που θυμίζει την οσμή του ασβού και συνοδεύεται από την 4-βινύλγουαϊακόλη. Διακρίνονται σε:

-Βενζοϊκά οξέα: Είναι γνωστά 7 οξέα με τον βενζοϊκό τύπο C 6-C1. Στη σταφυλή κυρίως βρίσκεται το γαλλικό οξύ υπό τη μορφή εστέρων των φλαβονολών-3 (κατεχίνες). Στην ίδια κατηγορία ανήκουν το πρωτοκατεχινικό οξύ, το βινιλικό και το συριγγικό.

-Κινναμωνικά οξέα: του τύπου C6-C3. Στη σταφυλή (κυρίως στο φλοιό και στη σάρκα), απαντούν τα υδροξυκινναμωμικά οξέα υπό μορφή εστέρων με το τρυγικό οξύ (καφεοτρυγικό, π-κουμαροτρυγικό, φελουροτρυγικό). Το καφεοτρυγικό είναι υπόστρωμα των πολυφαινολοξειδωσών, υπεύθυνων για το καφέτισμα του γλεύκους.

Στα μη φλαβονοειδή ανήκουν και τα στιλβένια: το σημαντικότερο που βρίσκεται στους φλοιούς της σταφυλής είναι η ρεσβερατρόλη με τη μορφή trans και το παράγωγό της με την γλυκόζη. Η περιεκτικότητά της στα σταφύλια είναι της τάξης των 20 μg/g νωπού βάρους σταφυλής ενώ στους ερυθρούς οίνους είναι περίπου 1 με 3 mg/l. Η ρεσβερατρόλη έχει θεραπευτικές ιδιότητες για τον άνθρωπο ενώ στα σταφύλια ενισχύει την αντίσταση έναντι ορισμένων κρυπτογραφικών ασθενειών π.χ. Botrytis cinerea.

2.3.1.2 Φλαβονοειδείς Φαινόλες

Στην κατηγορία των φλαβονοειδών φαινολών περιλαμβάνονται οι πολυφαινόλες με 15 άτομα C (C6-C3-C6) του τύπου 2-φαινύλ-βενζοϋρρόνη. Διακρίνονται σε:

Φλαβονόλες: Βρίσκονται στους φλοιούς της σταφυλής υπό μορφή γλυκοζιτών. Στις λευκές ποικιλίες έχουν βρεθεί καϊμπφερόλη και μυρικετίνη, ενώ στις ερυθρές ποικιλίες ανευρίσκεται επιπλέον και η κερκετίνη. Έχουν ξανθοκίτρινο χρώμα και αποκαλούνται και ανθοξανθίνες. Στους ερυθρούς οίνους η περιεκτικότητά τους είναι 100 mg/l, ενώ στους λευκούς είναι πολύ χαμηλή 1-3 mg/l.

Φλαβανονόλες και Φλαβόνες: είναι γλυκοζίτες που ταυτοποιήθηκαν σε φλοιούς λευκών ποικιλιών και έχουν χρώμα κίτρινο πολύ ανοιχτό. Έχουν ταυτοποιηθεί η διυδροκερκετίνη (περιεκτικότητα 9 mg/Kg νωπού βάρους) και η διυδροκαϊμπφερόλη

με πολύ μικρή περιεκτικότητα (0,6 mg/Kg νωπού βάρους). Οι φλαβανονόλες απαντούν και στους βοστρύχους, ενώ οι φλαβόνες απαντούν στα φύλλα της *Vitis Vinifera*.

Ανθοκυάνες, Ταννίνες: Αποτελούν τις δυο μεγάλες τάξεις των φαινολικών παραγώγων και γίνεται μια εκτενέστερη αναφορά.

Ανθοκυάνες: Το ερυθρό και το κυανό χρώμα στο φυτικό βασίλειο οφείλεται, σε χρωστικές ενώσεις που καλούνται ανθοκυάνες. Οι χημικές αυτές ενώσεις είναι γλυκοζίτες των οποίων το άγλυκο μέρος έχει τη δομή του φλαβυλίου. Στα σταφύλια και τους οίνους απαντούν, ανάλογα με την υποκατάσταση του πλευρικού δακτυλίου, πέντε είδη ανθοκυανών. Αυτά τα μόρια είναι πολύ πιο σταθερά υπό μορφή γλυκοζιτών (ανθοκυάνες) απ' ό τι υπό μορφή άγλυκου (ανθοκυανιδίνες). Στις σταφυλές του *Vitis Vinifera* και άρα στους οίνους, βρίσκονται μόνο μονογλυκοζίτες των ανθοκυανιδών καθώς και οι ακυλιωμένες τους μορφές, με τα οξέα π-κουμαρικό καφεϊκό και οξικό. Ο αριθμός των υδροξυλίων και των μεθοξυλίων του άγλυκου μέρους των ανθοκυανών, επηρεάζει τις αποχρώσεις του. Έτσι, όταν αυξάνει ο αριθμός των $-OH$ μεταβάλλεται η απόχρωση από ερυθρή προς κυανή, ενώ η αύξηση του αριθμού των $-OCH_3$ μεταβάλλει την απόχρωση προς το ερυθρό. Αυτό είναι συνάρτηση του pH, έτσι με την αύξηση της οξύτητας, έχουμε πιο έντονο ερυθρό χρωματισμό. Οι ανθοκυάνες είναι ευαίσθητες σε οξειδωτικές αντιδράσεις, οι οποίες οδηγούν σε σχηματισμό πολυμερισμένων μορφών. Τα μόρια των ανθοκυανών έχουν την ικανότητα να συμπυκνώνονται και να πολυμερίζονται. Έτσι, στους οίνους οι ανθοκυάνες βρίσκονται υπό τρεις μορφές: ελεύθερες, συμπυκνωμένες και πολυμερισμένες. Στους νέους οίνους οι ανθοκυάνες απαντούν κατά το μεγαλύτερο μέρος ως ελεύθερες, ενώ κατά την παλαίωση εμφανίζονται ως:

- Συμπυκνωμένες με κατεχίνες και προκυανιδίνες, ενώσεις με M.B. <1000, όσο και με ταννίνες μικρού M.B. από 1000 έως 2000. - Πολυμερισμένες με ταννίνες μεγάλου M.B. από 2000 έως 5000.

Ταννίνες: Είναι μια ομάδα πολυφαινολικών ενώσεων η οποία διαδραματίζει μαζί με τις ανθοκυάνες σημαντικό ρόλο στους οίνους. Είναι ουσίες φυτικής προέλευσης. Στη σταφυλή βρίσκονται στους φλοιούς, στα γίγαρτα και στους βόστρυχους. Εξ' ορισμού

είναι ουσίες ικανές να σχηματίσουν σταθερές ενώσεις με πρωτεΐνες και πολυσακχαρίτες. Για να δώσουν σταθερές ενώσεις με τις πρωτεΐνες, θα πρέπει να είναι αρκούντως ογκώδεις, όχι όμως υπερβολικά, γιατί σ' αυτήν την περίπτωση ενδέχεται να μην μπορούν να πλησιάσουν τις δραστικές θέσεις των πρωτεϊνών για ν' αντιδράσουν. Από χημικής πλευράς, είναι μεγαλομοριακές ενώσεις, προερχόμενες από τον πολυμερισμό μονομερών φαινολικών μορίων, με μοριακό βάρος που κυμαίνεται από 600 έως 3500. Στη φύση απαντούν δυο ομάδες ταννινών, ανάλογα με τη φύση της βασικής μονάδας: οι υδρολυόμενες και οι συμπυκνωμένες.

Υδρολυόμενες Ταννίνες: Αποτελούνται από ένα μόριο σακχάρου, κυρίως γλυκόζης ή ένα μόριο πολυσακχαρίτη του οποίου πολλά $-OH$ είναι εστεροποιημένα με διάφορα φαινολικά οξέα όπως το γαλλικό το διγαλλικό ή ταννικό οξύ και το ελλαγικό. Τέτοιες ταννίνες αφθονούν στο ξύλο ορισμένων δένδρων (δρυς, καστανιά), στα φύλλα και στους καρπούς τους. Στο ξύλο της δρυός απαντούν δυο ισομερή ελλαγικών ταννινών, η βεσκαλαγίνη και η κασταλαγίνη. Είναι υδατοδιαλυτά μόρια και περνούν εύκολα στους οίνους. Ο οίνος περιέχει φυσικώς μόνο συμπυκνωμένες ταννίνες. Μπορεί όμως να περιέχει μικρή ποσότητα υδρολυόμενης ταννίνης, εάν έχει παλαιώσει σε δρύινο βαρέλι ή εάν έχει χρησιμοποιηθεί εμπορικό σκεύασμα οινολογικής ταννίνης.

Συμπυκνωμένες Ταννίνες: Είναι πιο διαδεδομένες ουσίες στη φύση σε σχέση με τις υδρολυόμενες ταννίνες. Οι συμπυκνωμένες ταννίνες προέρχονται από αντιδράσεις πολυμερισμού των φλαβανολών -3 (κατεχινών) και των φλαβανοδιολών -3,4. Βασικές μονομερείς μονάδες των συμπυκνωμένων ταννινών είναι η (+) – κατεχίνη και η (-) – επικατεχίνη. Οι συμπυκνωμένες ταννίνες αντιπροσωπεύουν το 30-60% των ολικών φαινολικών παραγώγων του οίνου και το ποσοστό τους αυξάνεται με την ηλικία του. Στα σταφύλια και τους οίνους, ανευρίσκονται τα εξής μόρια: (+) – κατεχίνη, γαλλοκατεχίνη, (-) –επικατεχίνη, επιγαλλοκατεχίνη, επικατεχίνη -3Ο-γαλλική, οι διμερείς, τριμερείς, ολιγομερείς, προκυανιδίνες, και οι συμπυκνωμένες προανθοκυανιδίνες. Οι κατεχίνες, δεν θεωρούνται ως ταννίνες, καθότι έχουν μικρό μοριακό βάρος και η αντίδρασή τους με τις πρωτεΐνες είναι μειωμένη. Οι διμερείς προκυανιδίνες, διακρίνονται σε δυο κατηγορίες: τις προκυανιδίνες Β και τις

προκυανιδίνες A , ακολουθούμενες από έναν αριθμό (π.χ. B1, B2). Ομοίως, οι τριμερείς προκυανιδίνες διακρίνονται σε δυο κατηγορίες: τις προκυανιδίνες C και τις προκυανιδίνες D. Οι олиγομερείς προκυανιδίνες είναι πολυμερή από μονάδες φλαβανολών -3.

Συμπυκνωμένες προκυανιδίνες: είναι μονάδες με M.B. >3000. Στους ερυθρούς οίνους, η συγκέντρωση των συμπυκνωμένων ταννινών κυμαίνεται από 1 έως 4g/l και εξαρτάται κυρίως από την ποικιλία και τον τρόπο οινοποίησης. Στους λευκούς ξηρούς οίνους, η συγκέντρωση κυμαίνεται από 100-300 mg/l. Οι φλαβανόλες, καθώς είναι ιδιαίτερα δραστικές, ενώνονται μεταξύ τους. Δεν υπάρχουν υπό γλυκοζιλιωμένη μορφή, αλλά ενωμένες με πολυσακχαρίτες στα σταφύλια και με αυτή τη μορφή περνούν στους οίνους. (Τσακίρης, 2008)

2.4 Επίδραση συστατικών κρασιού σε μηχανισμούς Αθηροσκλήρωσης

Εκτός από αιθανόλη, υπάρχουν μερικά άλλα συστατικά σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις στο κρασί που ασκούν επίσης προστατευτική δράση στην γέννηση και την εξέλιξη της νόσου. Σε αυτές τις βιοδραστικές ενώσεις αποδίδεται η επιπλέον επίδραση του κρασιού σε σχέση με άλλα αλκοολούχα ποτά. Τις τελευταίες δεκαετίες, έγινε προσπάθεια για την απομόνωση και τον προσδιορισμό των βιολογικά δραστικών ενώσεων που είναι υπεύθυνες για την προστασία αυτή, καθώς και για τη διαλεύκανση του μηχανισμού δράσης τους. Η κύρια κατηγορία αυτών των ενώσεων σε κρασί είναι η φαινολική που περιέχει ένα ευρύ φάσμα μορίων με επιθυμητές βιολογικές ιδιότητες.

Αντιοξειδωτική δράση

Η περιεκτικότητα του κρασιού σε φαινολικά συστατικά εξαρτάται άμεσα από τις τεχνικές οινοποίησης και από την ποιότητα των σταφυλιών που χρησιμοποιήθηκαν. Σε μια πρόσφατη έρευνα αναλύθηκαν 5 ερυθρά και 8 λευκά ελληνικά κρασιά του εμπορίου με τη μέθοδο RP-HPLC. Τα κύρια φαινολικά συστατικά των κόκκινων και των λευκών κρασιών ήταν το γαλλικό οξύ, η κατεχίνη, η υδροξυτυροσόλη, το καφεϊκό οξύ, το βανιλικό οξύ, η επικατεχίνη, το φερουλικό οξύ, το p-κουμαρικό οξύ, και η

κερκετίνη (Proestos et al., 2005). Το ερώτημα που δημιουργείται είναι σε πιο από όλα τα συστατικά μπορεί να αποδοθεί ισχυρή αντιοξειδωτική δράση. Σύμφωνα με μια άλλη έρευνα των το 60% της αντιοξειδωτικής δράσης των κόκκινων κρασιών που μελετήθηκαν μπορεί να αποδοθεί στην (+) – κατεχίνη, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τα λευκά κρασιά ήταν μόλις το 24%.(Katalinic et al., 2006) Σε μια διαφορετική έρευνα προσδιορίστηκε το ολικό πολυφαινολικό περιεχόμενο 34 κόκκινων και 18 λευκών κρασιών που καταναλώνονται συχνά στη Γαλλία με τη μέθοδο Follin-Ciocalteau. Οι συγκεντρώσεις των πολυφαινολών κυμαίνονταν από 1018 έως 3545 mg ισοδυνάμων γαλλικού οξέος/L στα λευκά κρασιά, λιγότερων από το κόκκινο (Landrault et al., 2001) Στο ίδιο συμπέρασμα ότι δηλαδή τα λευκά κρασιά περιέχουν μικρότερες συγκεντρώσεις αντιοξειδωτικών, σε σχέση με τα ερυθρά έχουν καταλήξει και πολλές άλλες μελέτες (Proestos et al., 2005, Katalinic et al., 2006).

Οι φαινολικές ενώσεις θα μπορούσαν να προστατεύσουν από την οξείδωση της LDL, και ως εκ τούτου να μειώσουν το ποσό του PAF και των οξειδωμένων φωσφολιπιδίων, μέσω των παρακάτω μηχανισμών: α) θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ως εκκαθαριστές ελεύθερων ριζών και να αντιδράσουν ως αναγωγικά μέσα μορίων άτομο, β) θα μπορούσαν να επιτύχουν τη χηλικοποίηση ιόντων μετάλλων μετάπτωσης, η οποία μειώνει την ικανότητα του μετάλλου να δημιουργήσει ελεύθερες ρίζες, γ) θα μπορούσαν να προστατεύσουν από την οξείδωση από ενδογενείς αντιοξειδωτικά όπως η βιταμίνη Ε και καροτενοειδή στο σωματίδιο LDL, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων και την επακόλουθη ενισχυμένη αντιοξειδωτική δράση ή δ) με μεταβολή της δραστηριότητας διαφόρων ενζύμων, όπως παραοξονάσης ορού, που υδrolύουν υπεροξειδία λιπιδίων των αρτηριακών κυττάρων και / ή LDL που συνδέονται ή μέσω αναστολής της κυτταρικής οξυγενάσης όπως οξειδάση NADPH, 15-λιποξυγενάση του κυτοχρώματος P450, και μυελουπεροξειδάση. Η διαφορά στο συνολικό φαινολικό περιεχόμενο μεταξύ λευκών και κόκκινων κρασιών είναι η αιτία για την υπόθεση ότι το κόκκινο έχει σημαντικά περισσότερες αντιοξειδωτικές ιδιότητες (Dell' Agli et al., 2004, Cordova et al., 2005).

Ενδοθηλιακή λειτουργία

Σε έρευνα φάνηκε ότι η ρεσβερατρόλη παρεμποδίζει την ενδοθηλιακή απόπτωση που προκαλείται από την oxLDL (Ou et al., 2006). Είναι γνωστό πως ένας ισχυρός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας είναι το μονοξείδιο του αζώτου (NO), το οποίο παράγεται και εκκρίνεται από το ενδοθήλιο υπό φυσιολογικές συνθήκες. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός πως το NO θεωρείται εμπλεκόμενο στην ενδοθηλιακή παραγωγή του PAF. Ο PAF φαίνεται πως αυξάνει την ενδοθηλιακή διαπερατότητα με επαγωγή της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO (eNOS). Μια πληθώρα μελετών έχει δείξει την ικανότητα του κόκκινου κρασιού να προκαλέσει την παραγωγή του NO. Η αγγειοδιασταλτική επίδραση του κρασιού φαίνεται να συσχετίζεται με το είδος των φαινολών. Πιο συγκεκριμένα οι μονομερείς κατεχίνες και οι απλές φαινόλες (βενζοϊκό οξύ, γαλλικό οξύ, και υδροξυκιναμωμικά οξέα) δεν έχουν καμία επίδραση, ενώ οι ανθοκυανίνες, ολιγομερείς προανθοκυανιδίνες ασκούν επίδραση (Cordova et al., 2005, Stoclet et al., 1999). Ωστόσο, το λευκό κρασί πλούσιο σε τυροσόλη και υδροξυτυροσόλη, καθώς και η ρεσβερατρόλη μπορεί να διεγείρει την έκφραση της eNOS και κατά συνέπεια την αύξηση της eNOS. Ως εκ τούτου, η αγγειοδιασταλτική επίδραση δεν ισχύει για όλα τα κρασιά και είναι συνάρτηση της μεταβλητότητας των συστατικών του οίνου (Dudley et al., 2009, Wallerath et al., 2002).

Αντι-φλεγμονώδη δράση

Η αθηροσκλήρωση είναι μία πολυπαραγοντική ασθένεια και θεωρείται η σημαντικότερη αιτία πολλών καρδιαγγειακών ασθενειών. Παρά το γεγονός ότι οι βασικοί μηχανισμοί έχουν αναγνωριστεί, οι λεπτομέρειες που κωδικοποιούν τον καθένα δεν έχουν ακόμη πλήρως διευκρινιστεί. Ωστόσο, είναι ευρέως αποδεκτό ότι μερικοί μεσολαβητές παίζουν κρίσιμο ρόλο στην έναρξη και την πρόοδο της αθηρογένεσης. Μεταξύ αυτών, ο προαναφερθείσας PAF και τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στην έναρξη και στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης (Demopoulos et al., 2003). Ο PAF και τα επίπεδα οξειδωμένων φωσφολιπιδίων στο αίμα μπορεί να αυξηθούν κάτω από παθοφυσιολογικές συνθήκες (Honda et al., 1991).

Γενικά, η προστατευτική επίδραση των βιοδραστικών ενώσεων του οίνου αποδίδεται στις αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες, αλλά σήμερα είναι γενικά αποδεκτό ότι και αυτοί ασκούν ισχυρές αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις. Τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια και ο PAF, που παράγονται κατά τη διάρκεια της οξείδωσης της LDL, είναι οι ωθήσεις για πολλές από τις ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις αναπτυσσόμενες αλλοιώσεις (Fragopoulou et al., 2009).

Ωστόσο, κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών κατέστη σαφές ότι οι διακυμάνσεις στη συγκέντρωση αυτών των στοιχείων μεταξύ κόκκινων κρασιών μπορεί να είναι υπεύθυνες για το εύρος των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων που παρουσιάζονται σε διαφορετικά κόκκινα κρασιά και ότι υπάρχουν επίσης ορισμένα λευκά κρασιά τα οποία θα μπορούσαν να έχουν αντιοξειδωτικές ικανότητες παρόμοιες με εκείνες των κόκκινων.

Ανάμεσα στις ήδη γνωστές και καλά χαρακτηρισμένες βιολογικές επιδράσεις των ενώσεων του κρασιού, θα πρέπει να επισημανθεί η συνύπαρξη των ενώσεων που θα μπορούσαν να ρυθμίσουν την παραγωγή και τις δράσεις του PAF. Ο PAF είναι ικανός να προκαλέσει αυξημένη διαπερατότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων και είναι ένας ουσιαστικός μεσολαβητής για την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο υποενδοθηλιακό διάστημα. Οι φαινολικές ενώσεις μειώνουν την οξείδωση των σωματιδίων της LDL και επομένως την παραγωγή PAF. Επιπλέον φαινολικά στοιχεία όπως η ρεσβερατρόλη και τα φλαβονοειδή έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την ενζυμική παραγωγή PAF και ως εκ τούτου οδηγούν σε χαμηλότερα επίπεδα PAF. Επίσης, η ρεσβερατρόλη εμποδίζει την προκαλούμενη από τον PAF στρατολόγηση λευκοκυττάρων και την ενδοθηλιακή διάσπαση του φραγμού. Λαμβάνοντας υπόψη τον κρίσιμο ρόλο του PAF στην έναρξη και την παράταση της φλεγμονής, η κατανάλωση μιας διατροφής πλούσιας σε ενώσεις που μειώνουν την παραγωγή του PAF και αναστέλλουν τις δράσεις του, θα είναι ευεργετική για την υγεία (Fragopoulou et al., 2009).

Τα ενισχυμένης προσκόλλησης λευκοκύτταρα είναι επίσης ένα κρίσιμο βήμα στην ανάπτυξη της βλάβης. Η ρεσβερατρόλη αναστέλλει την παραγωγή του PAF. Επιπλέον, αρκετές φαινολικές ενώσεις όπως η ρεσβερατρόλη, η βαλανοκετόνη και το μεθυγαλλικό οξύ (ένας κύριος μεταβολίτης του γαλλικού οξέος) και οι εστέρες του γαλλικού οξέος αναστέλλουν τον TNF- α και / ή τη θρομβίνης και / ή IL-1 την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων (Shigematsu et al., 2003) . Με τη σειρά του, αυτό το αποτέλεσμα θα μπορούσε να οδηγήσει στη μείωση των επιπέδων του PAP αφού ο TNF- α , ο IL-1, και η θρομβίνη επάγουν την ενδοθηλιακή παραγωγή του PAF (Csiszar et al., 2006, Lee et al., 2006, Kaneider et al., 2004). Τέλος τα φλαβονοειδή, η κερκετίνη και άλλες ενώσεις που περιέχονται στους οίνους προλαμβάνουν την ενδοθηλιακή έκκριση των μορίων που επάγουν την προσκόλληση και την ενδοθηλιακή πρόσληψη της οξειδωμένης LDL (Sneddon et al., 2006, Jeong et al., 2007).

Δεδομένου ότι ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων (VSMC) στον αρτηριακό χιτώνα είναι ένα βασικό βήμα στον σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας, η αναστολή αυτών των διαδικασιών θα πρέπει να επιβραδύνει ή να αναστέλλει την εμφάνιση της αρτηριοσκλήρυνσης. Έχει αναφερθεί ότι το κόκκινο κρασί και οι πολυφαινόλες του αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό του SMC με δόσοεξαρτώμενο τρόπο (Araim et al., 2002). Επιπλέον, ο αυξητικός παράγοντας αιμοπεταλίων (PDGF) είναι από τους πιο ισχυρούς μιτογόνους και χημειοτακτικούς παράγοντες για τα VSMC και απελευθερώνεται από τα αιμοπετάλια, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, καθώς και τα ίδια τα VSMC. Ο PDGF επάγει την κυτταρική κινητικότητα μέσω της ενεργοποίησης της φωσφατιδυλινοσιτόλης 3-κινάσης (PI3-K) και των οδών p38MAPK ενώ η αναστολή της ρύθμισης της κυκλίνης A της γονιδιακής έκφρασης εμπλέκεται στην αντιπολλαπλασιαστική δράση του SMC (Imai et al., 1999, Hedjes et al., 1999). Ο PAF είναι επίσης ένα μιτογόνο για τα VSMC που έχει συνεργιστική δράση με τον PDGF με την ίδια επίδραση μπορεί να είναι σημαντική για τη μετανάστευσή τους από το μέσο εντός του σχηματισμού χιτώνα και αθηροσκληρωτικών πλακών (Stengel et al., 2006, Wara et al., 2008). Η οξειδωμένη LDL, επίσης, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των VSMC και των ανταγωνιστών του

PAF-R.8182 Η ανωτέρω δράση της οξειδωμένης LDL έχει αναφερθεί ότι οφείλεται στην ενεργοποίηση των αυτοκρινών ή παρακρινών βρόχων του PDGF (Stiko et al., 1992). Οι πολυφαινόλες του ερυθρού οίνου έχει αποδειχθεί να αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση SMC μέσω της μείωσης έκφρασης της κυκλίνης A και της αναστολής των μονοπατιών PI3-K και p38MAPK (Iijima et al., 2000, Iijima et al., 1992). Επιπλέον, τα φαινολικά συστατικά του κόκκινου κρασιού μειώνουν την υπερέκφραση του VEGF που επάγεται από τον PDGF και άλλους αυξητικούς παράγοντες όπως θρομβίνη και αυξητικός παράγοντας-1, με την πρόληψη της ενεργοποίησης του μονοπατιού της p38 MAPK στα VSMC (Oak et al., 2003)

Επίδραση στην αιμόσταση

Όπως έχει ήδη αναφερθεί σε αυτό το κεφάλαιο, η αθηροσκλήρωση ως μια πολυπαραγοντική διαδικασία περιλαμβάνει τόσο μοριακές όσο και κυτταρικές μεταβολές, με την αιμόσταση να παίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη της νόσου. Χαρακτηρίζεται από μια ευαίσθητη ισορροπία μεταξύ τεσσάρων κύριων συνιστωσών: το αγγειακό ενδοθήλιο, τα αιμοπετάλια, την πήξη του αίματος και την ινωδόλυση. Πολλές *in vitro* μελέτες έχουν εκτιμήσει τη βιολογική δράση των φαινολικών ενώσεων του κρασιού στο αιμοστατικό σύστημα. Αυτές οι μελέτες χρησιμοποιούν εκχυλίσματα κρασιού ή πρότυπες φαινολικές ενώσεις, προκειμένου να εξεταστεί η βιολογική δράση των βιοδραστικών ενώσεων του κρασιού στη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων, την πήξη και την ινωδόλυση (Demopoulos et al., 2003). Ανάμεσα στην ποικιλία των φαινολικών ενώσεων του οίνου η ρεσβερατρόλη και η κερκετίνη είναι οι πιο καλά μελετημένες όσον αφορά τη συμβολή τους στο σύστημα της αιμόστασης.

Αρκετές φαινολικές ενώσεις, συμπεριλαμβανομένων αυτών η ρεσβερατρόλη και τα εκχυλίσματα του κρασιού, αναστέλλουν την συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τον PAF (Argyrou et al., 2014).

Αντι-αιμοπεταλιακή δράση

Ένας άλλος παράγοντας που οδηγεί στην πρόοδο της αθηροσκληρωτικής βλάβης είναι η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων η οποία μπορεί να συμβεί από την θρομβίνη, το ADP, το TXA₂, τον PAF και πολλούς προφλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως σεροτονίνη, αυξητικός παράγοντας κ.α. Πολλές μελέτες έχουν ερευνήσει την επίδραση των φλαβονοειδών στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και της συσσωμάτωσης έναντι αρκετών αγωνιστών όπως του ADP και της θρομβίνης. Μελέτες, λοιπόν, έδειξαν ότι η ρεσβερατρόλη και η τυροσόλη αναστέλλουν την συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τον PAF και ότι τα ακετυλιωμένα παράγωγά τους εμφανίζουν υψηλότερη ή την ίδια δράση. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι το κρασί ή τα εκχυλίσματα του κρασιού είναι επίσης σε θέση να αναστείλουν την συνάθροιση των αιμοπεταλίων σε σημαντικό βαθμό. Μερικές από αυτές τις μελέτες παρουσίασαν στοιχεία ότι το κόκκινο και λευκό κρασί έχουν παρόμοιες επιδράσεις στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

Επιπλέον, η ρεσβερατρόλη αναστέλλει την θρομβοξάνη B₂, η οποία προκαλεί τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω της αναστολής της δράσης πρωτεϊνικής κινάσης C.

Η κερκετίνη έχει επίσης αναφερθεί ότι αναστέλλει τη θρομβίνη και την ADP-επαγόμενη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και καταστέλλει τις κύριες οδούς που εμπλέκονται στην δημιουργία πλάκας μέσω της αναστολής της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, της κινητοποίησης του [Ca²⁺], της έκκρισης κόκκων και την δέσμευση του ινωδογόνου (Oh et al., 2012). Επιπροσθέτως, η κερκετίνη προκαλεί αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και διέγερση της συσσωματώσεως των αιμοπεταλίων μέσω οδών σήματος γλυκοπρωτεΐνης VI. Διαπιστώθηκε, επιπλέον, ότι το εκχύλισμα πολυφαινολικών ενώσεων στο κόκκινο κρασί και τα κλάσματα κατεχίνη-ανθοκυανιδίνη ασκούν σημαντική επίδραση στην *in vitro* συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από το ADP. Όσον αφορά τις ποικιλίες κρασιού αποτελέσματα μελετών έδειξαν ότι το εκχύλισμα όλων των οίνων ανέστειλε τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τον PAF, και ότι η

διακύμανση των σταφυλιών ήταν ο κύριος παράγοντας για την παρατηρούμενη βιολογική δραστικότητα και όχι το χρώμα των σταφυλιών (Jansen et al., 1998, Fan et al., 2001).

Επίδραση στην πήξη

Οι μελέτες που εξέτασαν *in vitro* την αποτελεσματικότητα των ενώσεων του οίνου στις οδούς πήξεως επικεντρώθηκαν κυρίως στην έκφραση και στη δράση του TF. Οι Kaur et al, χρησιμοποίησαν ένα κοκτέιλ που περιείχε πέντε φαινολικά συστατικά προερχόμενα από κόκκινο κρασί και ένα κοκτέιλ στο οποίο έλειπε ένα ή περισσότερα από τα συστατικά, και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κερσετίνη, και όχι η ρεσβερατρόλη, είναι το κύριο δραστικό συστατικό μεταξύ των φαινολικών ενώσεων στο κόκκινο κρασί που αναστέλλει την επαγωγή TF στα μονοκύτταρα. Ωστόσο, οι Di Santo et al, διερεύνησαν το ρόλο της ρεσβερατρόλης και της κερκετίνης στην έκφραση του TF από τα ενδοθηλιακά και τα μονοπύρρηνα κύτταρα. Αποδείχθηκε ότι η δραστηριότητα του TF που προκαλείται από οποιοδήποτε αγωνιστή (διέγερση με βακτηριακές LPS-, IL-1β ή TNFa) μειώθηκε σημαντικά τόσο από τη ρεσβερατρόλη και όσο και από την κερσετίνη (Bijak et al., 2013).

Επίδραση στην ινωδόλυση

Η καρδιοπροστατευτική επίδραση του κρασιού μπορεί να οφείλεται, εν μέρει, στη ρύθμιση της έκφρασης των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην ινωδόλυση. Ωστόσο, δεν υπάρχουν πολλές μελέτες σχετικά με την επίδραση των φαινολικών ενώσεων του κρασιού στην ινωδολυτική δραστηριότητα, και δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την επίδραση των εκχυλισμάτων κρασιού. Ωστόσο, η κερκετίνη και η ρεσβερατρόλη αυξάνουν τα επίπεδα αντιγόνου t-PA και u-PA και mRNA σε καλλιέργειες ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων (Abou Agag et al., 2001).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ

Μερικές μελέτες διερεύνησαν τη μακροπρόθεσμη επίδραση της κατανάλωσης οίνου σε παράγοντες φλεγμονής (πίνακας 1). Οι περισσότερες από αυτές έχουν διεξαχθεί σε υγιή άτομα και μόνο τρεις μελέτες αφορούσαν ασθενείς. Οι δύο από αυτές περιελάμβαναν εθελοντές με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και η μία υπερχοληστερολαιμικά άτομα. Η ηλικία του πληθυσμού της μελέτης κυμαινόταν μεταξύ 20 και 70 ετών, καλύπτοντας έτσι ένα ευρύ φάσμα εθελοντών και παραγόντων που σχετίζονται με την ηλικία και την διακύμανση των δεικτών φλεγμονής.

Η ομάδα ελέγχου απέφευγε συνήθως το αλκοόλ και στις περισσότερες μελέτες φαίνεται πως χρησιμοποιείται το τζιν ως πηγή καθαρής αιθανόλης σε συνδυασμό με το κόκκινο κρασί, το χυμό σταφυλιών και το λευκό κρασί σε κάποιες μελέτες. Η περίοδος παρέμβασης διήρκεσε από 6 μέρες έως 12 μήνες και η ποσότητα κρασιού, η οποία καταναλωνόταν συνήθως με τα γεύματα, κυμαινόταν μεταξύ 118-500mL σε άνδρες και γυναίκες. Στις περισσότερες περιπτώσεις για να περιοριστεί ο παράγοντας συγχύσεως της διατροφής, παρακολουθήθηκαν προσεκτικά οι αντιοξειδωτικές ουσίες στη διατροφή, κυρίως η ποσότητα συγκεκριμένων φρούτων, λαχανικών και άλλων τροφών πλούσιων σε τέτοιες ουσίες, όπως το μαύρο και το πράσινο τσάι, καθώς και ο καφές, το κακάο και η σοκολάτα έτσι ώστε η πρόσληψη θρεπτικών ουσιών από όλους τους εθελοντές να έχει το ίδιο περιεχόμενο αντιοξειδωτικών και πολυφαινόλων. Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι η 12ωρη νηστεία πριν τη συλλογή αίματος αποκλείει τη περίπτωση των άμεσων επιδράσεων του οίνου, καθώς οι πολυφαινόλες και η αιθανόλη έχουν απομακρυνθεί (μετά την απορρόφηση) από το αίμα.

Όσον αφορά τους δείκτες φλεγμονής και ενδοθηλιακής λειτουργίας, η πλειονότητα των μελετών έδειξε μείωση των επιπέδων τους μετά την κατανάλωση αλκοόλ. Η πλειονότητα των μελετών έδειξε μείωση των επιπέδων sVCAM-1 και ICAM-1 μετά την κατανάλωση μη αλκοολωμένου κρασιού ή κρασιού ή τζιν, ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΡΙΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΚΡΑΣΙΟΥ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ/ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ

υποδεικνύοντας ότι αυτές οι επιδράσεις μπορεί να αποδοθούν τόσο σε αιθανόλη όσο και σε φαινολικές ενώσεις. Αξίζει να σημειωθεί πως μία μελέτη που εξέτασε δύο κρασιά έδειξε πως το κόκκινο κρασί μειώνει τα επίπεδα και των δύο αυτών μορίων ενώ το λευκό μόνο τα επίπεδα του ICAM-1.(Sacanella et al., 2007) Επίσης, σχεδόν όλες οι μελέτες έδειξαν ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, η οποία μετρήθηκε μετά από όλες σχεδόν τις παρεμβάσεις και τα αποτελέσματα την ήθελαν να μειώνεται μετά την κατανάλωση αλκοόλ γενικά και να βαίνει στην πιο σημαντική της μείωση συνήθως μετά την κατανάλωση κρασιού. Δεύτερος σε ενδιαφέρον δείκτης φλεγμονής έρχεται ο TNF-α, ο οποίος και αυτός φαίνεται να επηρεάζεται αρνητικά από την κατανάλωση κόκκινου κρασιού καθώς στις περισσότερες μελέτες παρατηρούνται μειωμένα επίπεδα του. Σε αρκετές μελέτες παρέμβασης έχει αξιολογηθεί και το ινωδογόνο, που και σε αυτήν την περίπτωση, το κόκκινο κρασί επηρεάζει αρνητικά την συγκέντρωση του. Φαίνεται πως κυρίως οι πολυφαινόλες και τα αντιοξειδωτικά παίζουν σημαντικό ρόλο σε αυτό, διότι ακόμα και το κρασί από εκχύλισμα κρεμμυδιού, που χρησιμοποιήθηκε σε μία μελέτη μείωσε, τα επίπεδα του όπως και το κόκκινο κρασί (Chiu et al., 2015). Επιπλέον, μία ακόμη παρέμβαση σε υγιείς έδειξε την κατανάλωση τζιν να έχει παρόμοια αποτελέσματα στην μείωση του ινωδογόνου με το κόκκινο κρασί, γεγονός που δείχνει πως πιθανόν αυτή την ευεργετική επίδραση οφείλεται στην αιθανόλη (Estruch et al., 2004). Τέλος, αρκετές μελέτες έχουν ασχοληθεί και με την μεταβολή στα επίπεδα των κυτταροκινών και συγκεκριμένα της ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και της ιντερλευκίνης 10 (IL-10), τα οποία φαίνεται να μειώνονται μετά από την κατανάλωση καθαρής αιθανόλης, κόκκινου κρασιού, λευκού κρασιού αλλά και κόκκινου κρασιού χωρίς αλκοόλ (Chiva- Blanch et al., 2012, Sacanella et al., 2007). Επίσης, η κατανάλωση κόκκινου κρασιού επέφερε μείωση και στην ιντερλευκίνη 18 (IL-18) αλλά και στις ιντερλευκίνες 2, 8 και 1β (IL-2, IL-8 και IL-1β) (Marfella et al., 2006, Munoz-Gonzalez et al., 2014).

Τα παραπάνω αποτελέσματα υποστηρίζουν ένα πιθανό αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμα των ενώσεων οίνου που θα μπορούσαν να συμμετάσχουν στην προστασία από καρδιαγγειακές παθήσεις. Οι μελέτες μακροπρόθεσμης παρέμβασης αποδεικνύουν ότι η κατανάλωση κρασιού θα μπορούσε να επηρεάσει το αιμοστατικό σύστημα καθώς

και να προστατεύσει τον οργανισμό από φλεγμονώδεις διεργασίες. Το πιο σαφές αποτέλεσμα είναι τα χαμηλότερα επίπεδα ινωδογόνου, αποτέλεσμα που φαίνεται να αποδίδεται κυρίως στην αιθανόλη, και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, αποτέλεσμα που δεν είναι ξεκάθαρο αν αποδίδεται κυρίως στην αιθανόλη ή στις πολυφαινόλες του οίνου. Η έναρξη της φλεγμονώδους διεργασίας είναι μια πιο περίπλοκη διαδικασία και δεν είναι εύκολο να ολοκληρωθεί ένα ασφαλές αποτέλεσμα καθώς εμπλέκεται και το οξειδωτικό στρες αλλά και η αιμόσταση στην διαδικασία αυτή. Ωστόσο, τα μικρο-συστατικά του κρασιού φαίνεται να ευθύνονται κυρίως για αυτό το ευνοϊκό αποτέλεσμα, αλλά χωρίς να αποκλείουν εύκολα την παρέμβαση του οινοπνεύματος. Ίσως το πρόβλημα αυτό έγκειται στο γεγονός ότι οι περισσότερες μελέτες επίδρασης οίνου σε φλεγμονώδεις δείκτες δεν διεξάγονται σε ασθενείς ή σε άτομα με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου για να έχουμε πιο ξεκάθαρη εικόνα.

Πίνακας 1: Μελέτες παρέμβασης σε εθελοντές για την επίδραση του κρασιού σε δείκτες φλεγμονής

Εθελοντές	Σχεδιασμός μελέτης	Δίαιτα	Χαρακτηριστικά Εθελοντών	Χρόνος Παρέμβασης	Παρέμβαση	Μετρήσεις	Αποτελέσματα	Αναφορές
20 άντρες (34±9)	Cross-over	Συνήθης	Υγιείς με πρόσληψη αλκοόλ 10-30g τα τελευταία 5 χρόνια	4 εβδομάδες	1. 0,3L/μέρα R.W 2. 0,1L/μέρα gin	sVCAM-1, CRP, IL-6, ICAM-1, E-selectin, P-selectin	R.W: sVCAM-1, CRP, IL-6, ICAM-1, E-selectin, P-selectin: ↓ Gin: VCAM-1, E-selectin, P-selectin: ↓	Vazquez-Agell, 2007
67 άντρες υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά (55-75)	Cross-over	Συνήθης	Υγιείς με >3 παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου	4 εβδομάδες	1. 272mL/μέρα R.W 2. 272mL/μέρα DRW	CRP, E-selectin, ICAM-1, IL-6, TNF-a, sVCAM-	E-selectin, ICAM-1, IL-10, IL-6, MDC: ↓	Chiva-Blanch, 2012

					3. 100mL/ μέρα gin	1, IL- 10,MDC	sVCAM- 1, TNF-a, CRP: NS	
10 άντρες (48±2)	Cross- over	Συνήθης	Υγιείς	20 μέρες	1. 272mL/ μέρα R.W 2. 272mL/ μέρα DRW 3. 100mL/ μέρα gin	CRP	CRP:↓	Queip o- Ortun o, 2012
8 άντρες (30-50)	Cross- over	Ισοθερμιδική αλλά χωρίς τρόφιμα πλούσια σε πολυφαινόλες (ελαιόλαδο, κρεμμύδι, πράσινο και μαύρο τσάι, σοκολάτα, κακάο, ορισμένα λαχανικά και φρούτα)	Υγιείς, μη καπνιστές	28 μέρες	1. 320mL/ μέρα RW 2. 100mL/ μέρα gin	TNF-a LFA-1 Mac-1 VLA-4 MCP-1	TNF-a: ↓ μετά από το RW VLA-4: ↓ μετά από το RW	Badia, 2004
87 άντρες (35-70 χρονών)	Cross- over	Συνήθης	Υγιείς , μη καπνιστές	3 εβδομά δες	1. 150mL/ μέρα RW 2. αποχή από αλκοόλ	CRP, Fibrino gen	Fibrinoge n:↓	Retter stol, 2005
115 άντρες (<70 χρονών)	Two arm control	Μεσογειακή δίαιτα	Διαβητικοί τύπου 2 με ισχαιμικό επεισόδιο στο ιστορικό τους	12 μήνες	118mL/ μέρα RW 2. αποχή από κρασί	TNF-a, IL-6, IL- 18, CRP	TNF-a, IL- 6, IL-18, CRP:↓	Marfe lla, 2006
18	Two		Διαβητικοί	30	1.	CRP	NS	Bantle

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΡΙΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΚΡΑΣΙΟΥ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ/ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ

άντρες και γυναίκες (≥40 χρονών)	arm control	-	τύπου 2 μη ινσουλινοεξαρτώμενοι	μέρες	240mL/μέρα RW 2. αποχή από το αλκοόλ			, 2009
23 άντρες και γυναίκες	Rando mized double clinical trial	-	Υπερχοληστ ερολαιμικοί με ολική χοληστερόλ η> 180mg/dL	10 εβδομάδες	1. 250mL/μέρα RW 2. 250mL/μέρα RO	fibrinog en	Fibrinoge n: ↓	Chiu, 2015
40 άντρες (μέση ηλικία 37,6)	Cross-over	Ισοθερμιδική	Υγιείς	28 μέρες	1. 320mL/μέρα RW 2. 100mL/μέρα gin	LFA-1, Mac-1, VLA-4, MCP-1, sVCAM-1, ICAM-1, hs-CRP, fibrinog en, IL-1alpha	Fibrinoge n, IL-1alpha: ↓ από RW και Gin Hs-CRP, LFA-1, VLA-4, MCP-1: ↓ από RW	Estruc h, 2004
35 γυναίκες (20-50 χρονών)	Cross-over	Αποθάρρυνση για τρόφιμα πλούσια σε πολυφαινόλες (ελαιόλαδο, κρεμμύδι, πράσινο και μαύρο τσάι, σοκολάτα, κακάο, ορισμένα λαχανικά και φρούτα)	Υγιείς	4 εβδομάδες	1. 200mL/μέρα RW 2. 200mL/μέρα WW	LFA-1,VLA-4, CD40, LFA-1, Mac-1, MCP-1, sVCAM-1, ICAM-1, IL-6, E-selectin	LFA-1, ICAM-1, IL-6: ↓ και στο RW και στο WW, sVCAM-1, E-selectin: ↓ μόνο στο RW	Sacan ella, 2007
42 άντρες και γυναίκες (20-65 χρονών)	Cross-over	Χαμηλή σε πολυφαινόλες	Υγιείς	4 εβδομάδες	1. 250mL/μέρα RW 2. Αποχή	TNF-a, MCP-1, IL-10, IL-8, IL-6, IL-2, IL-1β	TNF-a, MCP-1, IL-10, IL-8, IL-6, IL-2, IL-1β: ↓	Muno z- Gonza lez, 2014

					από το αλκοόλ			
57 άντρες (20-29 ετών)	Cross- over	Συνήθης	Υγιείς μη καπνιστές και μη πότες αλκοόλ	5 μέρες	1. 300mL/ μέρα RW 2. 300mL/ μέρα WW 3. 300mL/ μέρα Blackcu rrant juice 4. 300mL/ μέρα Water	Fibrino gen, hsCRP, E-1,	E-1:↓ από RW και WW	Banac h, 2013
24 άντρες (μέσης ηλικίας 30,6 ετών)	Cross- over	Συνήθης αποφυγή τροφίμων πλούσιων σε ανθοκυανί νες και πολυφαιν όλες	Υγιείς μη καπνιστές, με μέτρια κατανάλωση αλκοόλ και normal βάρος	14 μέρες	1. 500mL/ μέρα RW 2 500mL/ μέρα DRW 3. 500mL/ μέρα ETOH (12% v/v) 4. 500mL/ μέρα red grape juice	TNF-a, IL-2, IL- 4, lympho cyte profirel ation, lytic activity of natural killer cells	NS	Watzl, 2004
42 άντρες (22±3,4 ετών)	Cross over	Μεσογεια κή δίαιτα και υψηλή σε λίπος δίαιτα	Υγιείς μη καπνιστές	30 μέρες	1. 240mL/ μέρα RW	CRP	NS	Mezza no, 2001

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξετασθούν οι μακροχρόνιες επιδράσεις της ελαφριάς προς μέτριας κατανάλωσης κρασιού σε άντρες με στεφανιαία νόσο, καλύπτοντας έτσι ένα ερευνητικό κενό που υπάρχει καθώς, παρά την πληθώρα μελετών σε υγιή πληθυσμό, ελάχιστες είναι οι μελέτες σε παθολογικό πληθυσμό και σε συνάρτηση με τις διαιτητικές του συνήθειες. Συγκεκριμένα, η μελέτη περιλαμβάνει την κλινική παρέμβαση σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και την μελέτη α) της επίδρασης της κατανάλωσης κρασιού στα επίπεδα του VCAM-1 ως δείκτη φλεγμονής και ενδοθηλιακής λειτουργίας και β) των διατροφικών συνηθειών των εθελοντών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

5.1 Σχεδιασμός Μελέτης

Οι εθελοντές που λαμβάνουν μέρος στην έρευνα είναι άντρες με στεφανιαία νόσο. Κριτήρια ένταξης στην έρευνα είναι η ύπαρξη στεφανιαίας νόσου, εξακριβωμένη με αγγειογραφία και η συνήθεια να καταναλώνουν 10-28gr αλκοόλ την εβδομάδα. Κριτήρια αποκλεισμού είναι ο αλκοολισμός, το ιστορικό οποιασδήποτε άλλης φλεγμονώδους ασθένειας, η παρουσία κρυώματος ή γρίπης, οξείας αναπνευστικής μόλυνσης, προβλήματα στα δόντια και νεφρικές/ηπατικές παθήσεις. Όσον αφορά την διαιτητική τους αξιολόγηση και την εκτίμηση της φυσικής τους δραστηριότητας, οι συμμετέχοντες κλίνονται να συμπληρώσουν ένα ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων (FFQ), 9 ανακλήσεις 24ώρου και ένα ερωτηματολόγιο καταγραφής φυσικής δραστηριότητας.

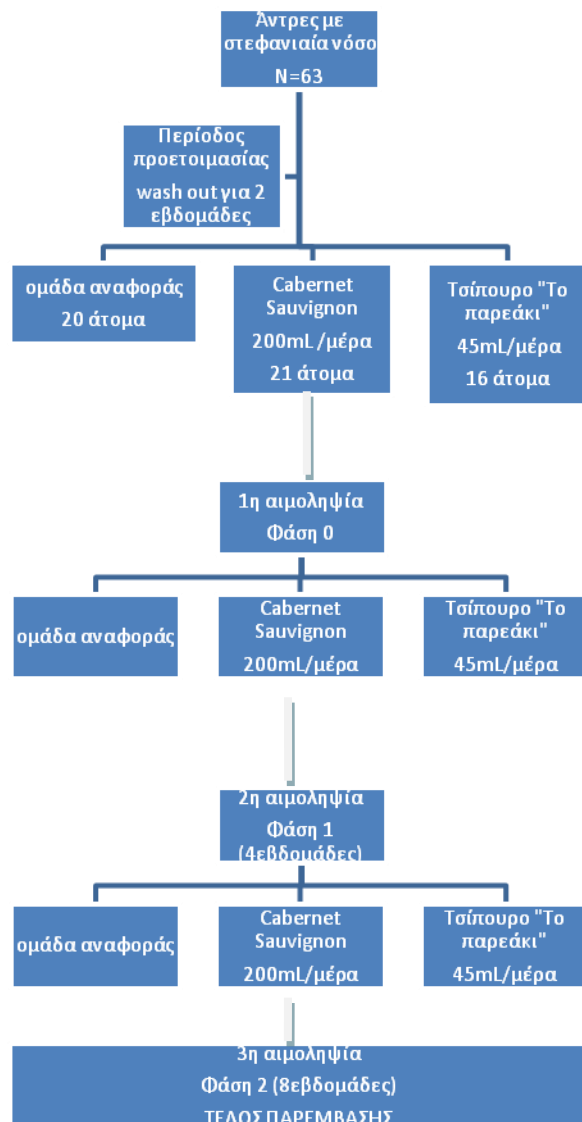
Σε όλη την διάρκεια της μελέτης, συνολικά 10 εβδομάδες, οι εθελοντές λαμβάνουν κανονικά την φαρμακευτική τους αγωγή και κλίνονται να διατηρήσουν τις διατροφικές του συνήθειες και το σωματικό τους βάρος. Μετά την ένταξη τους στην μελέτη, οι εθελοντές ενημερώνονται λεπτομερώς για την διαδικασία που θα ακολουθηθεί, η οποία περιλαμβάνει: αποχή από την κατανάλωση οποιουδήποτε αλκοολούχου ποτού για διάστημα 2 εβδομάδων (0 εβδομάδα), αιμοληψία και έναρξη της παρέμβασης όπου τους παρέχονται δωρεάν τα αλκοολούχα ποτά που θα καταναλώσουν για τις επόμενες 8 εβδομάδες. Συγκεκριμένα, χωρίζονται τυχαία σε 3 ομάδες με την πρώτη ομάδα να κάνει πλήρη αποχή από το αλκοόλ για 8 εβδομάδες (ομάδα αναφοράς), την δεύτερη ομάδα να καταναλώνει 200mL κρασί για 8 εβδομάδες και την 3η ομάδα που καταναλώνει τσίπουρο (ομάδα για την δράση της αιθανόλης) για 8 εβδομάδες. Όσον αφορά τα ποτά που παρέχονται στους εθελοντές, το κρασί είναι Cabernet Sauvignon κτήμα Χατζημιχάλη με περιεκτικότητα σε αλκοόλη 13,5%v/v και το τσίπουρο " Το παρεάκι " ποτοποιία: Camari με περιεκτικότητα σε αλκοόλη 38%v/v. Η ημερήσια ποσότητα αλκοόλ ανέρχεται στα 26 γραμμάρια, η οποία αντιστοιχεί σε 200mL κρασί και σε 45mL τσίπουρο, και συστήνεται να καταναλώνεται μαζί με τα γεύματα (σχήμα 1.2). Η ποσότητα αυτή είναι σύμφωνη με τις συστάσεις του

Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Στο διάστημα της μελέτης οι εθελοντές δεν πρέπει να καταναλώσουν άλλα αλκοολούχα ποτά εκτός από αυτά που παρέχονται. Τροφές πλούσιες σε αντιοξειδωτικά όπως φρούτα και λαχανικά, θα καταναλώνονται ελεγχόμενα, έτσι ώστε η διατροφή του κάθε ατόμου να περιέχει παρόμοια ποσότητα αντιοξειδωτικών σε όλη τη διάρκεια της παρέμβασης. Σε διάστημα 0, 4 και 8 εβδομάδων πραγματοποιούνται αιμοληψίες και ανά τακτά χρονικά διαστήματα καταγράφονται αναλυτικά οι τροφές που καταναλώθηκαν το προηγούμενο 24ωρο από εξειδικευμένο διαιτολόγο.

5.2 Μετρήσεις και Επεξεργασία Βιολογικών Δειγμάτων

5.2.1 Ανθρωπομετρία

Το σωματικό βάρος των εθελοντών μετρήθηκε με τη βοήθεια ζυγού Seca ακριβείας 0,1 kg λαμβάνοντας υπόψη την παρουσία οιδήματος, αν είναι ορατή ή αν δηλωθεί από τον ασθενή. Το ύψος μετρήθηκε σε αναστημόμετρο με ακρίβεια 0,1 cm μετά από εκπνοή. Με τη χρήση των 2 αυτών τιμών υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (BMI). Ως δείκτης κεντρικής εναπόθεσης λίπους αξιολογήθηκε η περιφέρεια μέσης. Η περιφέρεια μέσης μετρήθηκε ως η ελάχιστη περιφέρεια μεταξύ της κατώτερης πλευράς και της λαγόνιας ακρολοφίας με ακρίβεια 0,1 cm με τη βοήθεια μη ελαστικής μεζούρας. Τέλος, πραγματοποιήθηκε την πρώτη φορά αιμοληψίας μέτρηση σύστασης σώματος με την μέθοδο βιοηλεκτρικής εμπέδισης (BIA).



Σχήμα 1.2 Σχεδιάγραμμα ροής της παρέμβασης

5.2.2 Επεξεργασία Βιολογικών Δειγμάτων

1) Συλλογή ολικού αίματος και απομόνωση ορού και πλάσματος

Κατάλληλη ποσότητα αίματος συλλέγεται σε vacutainers ορού ή πλάσματος (με αντιπηκτικό EDTA). Το vacutainer ορού παραμένει σε θερμοκρασία δωματίου για 30min και ο ορός παραλαμβάνεται με φυγοκέντρηση στα 1500 x g για 10min σε θερμοκρασία δωματίου. Ο ορός μοιράζεται σε σωλήνες eppendorfs και φυλάσσεται

στους -80°C . Το vacutainer με αντιπηκτικό EDTA φυγοκεντρείται άμεσα στα 1500 x g για 10 min σε θερμοκρασία δωματίου, αφού χρησιμοποιηθεί για γενική αίματος. Το πλάσμα μοιράζεται σε σωλήνες errendorfs και φυλάσσεται στους -80°C .

5.3 Αξιολόγηση Διαιτητικής Πρόσληψης

Η αξιολόγηση της διαιτητικής πρόσληψης έγινε με τα ακόλουθα κριτήρια:

- ανακλήσεις 24ώρου
- ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (FFQ)

5.3.1 Ανακλήσεις 24ώρου

Αποτελούν καταγραφή τροφής των ημερών από Δευτέρα έως Παρασκευή και/ή καταγραφή Σαββάτου ή Κυριακής μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας κάθε εβδομάδα, για τον τακτικό έλεγχο της διατροφικής τους πρόσληψης και της κατανάλωσης του ποτού της παρέμβασης. Εξειδικευμένος διαιτολόγος καλούσε τους εθελοντές ανά τακτά χρονικά διαστήματα και κατέγραφε τις τροφές και τις ποσότητες που κατανάλωναν την προηγούμενη μέρα λεπτομερώς. Οι ανακλήσεις γίνονταν από την πρώτη εβδομάδα έναρξης της παρέμβασης έως και την τελευταία και αφορούσαν, όπως προαναφέρθηκε, καθημερινές αλλά και το σαββατοκύριακο. Συγκεκριμένα, κατά την 1η εβδομάδα παρέμβασης καταγράφονταν μία καθημερινή και μία Σάββατο/Κυριακή, κατά την 2η εβδομάδα 2 καθημερινές, κατά την 4η εβδομάδα μία καθημερινή και μία Σάββατο/Κυριακή, κατά την 6η εβδομάδα μία καθημερινή και κατά την 8η εβδομάδα μία καθημερινή και μία Σάββατο/Κυριακή.

Τα στοιχεία που συλλέχτηκαν από τις ανακλήσεις εισάχθηκαν στον πρόγραμμα Nutritionist Pro καθώς και στο Diet Analysis και στηριζόμενοι στις αναλύσεις των μακρο- και μικροσυστατικών που προέκυψαν δημιουργήθηκε ένα αρχείο με το διατροφικό προφίλ του κάθε εθελοντή. Τέλος, αυτός ο τρόπος αξιολόγησης πέρα από την διαιτητική πρόσληψη του κάθε εθελοντή, έδωσε την δυνατότητα στον ερευνητή να ελέγχει και αν το ποτό καταναλώνεται όπως πρέπει και στην ποσότητα που συστήθηκε αλλά και να συζητά τυχόν προβλήματα που δημιουργήθηκαν.

Ομάδες Τροφίμων

Η κατηγοριοποίηση των τροφίμων σε ομάδες αποτελεί τη βάση για μια κοινή γλώσσα στα θέματα διατροφής, διευκολύνει τη γνωριμία με τα τρόφιμα και τη θρεπτική τους αξία, και εξυπηρετεί τη διαμόρφωση ενός ισορροπημένου διαιτολογίου στην καθημερινή πράξη. Ένας από τους κύριους τρόπους κατηγοριοποίησης των τροφίμων σε ομάδες βασίζεται στην περιεκτικότητα των τροφίμων σε κάποια κύρια θρεπτικά συστατικά. Τρόφιμα της ίδιας ομάδας έχουν σε μεγάλο βαθμό κοινά χαρακτηριστικά από άποψη θρεπτικής αξίας, και για αυτό μπορούν να «ανταλλάγουν» μεταξύ τους ως «ισάξια».

Για την συλλογή των δεδομένων για κάθε εθελοντή χρησιμοποιήθηκαν οι 9 ανακλήσεις του από διαιτολόγο, ο οποίος μετέτρεψε τα ποιοτικά στοιχεία που υπήρχαν για τις διατροφικές συνήθειες του σε ποσοτικά. Οι ομάδες τροφίμων ήταν οι εξής: επεξεργασμένα δημητριακά, μη επεξεργασμένα δημητριακά, φρούτα, λαχανικά, πουλικά, κόκκινο κρέας, πατάτες, όσπρια, ψάρια/θαλασσινά, αλλαντικά, αυγά, ελαιόλαδο, γλυκά, γλυκαντικά, spread and sauces, ελιές, αναψυκτικά/χυμοί, αναψυκτικά light, ροφήματα, ξηροί καρποί, πλήρη γαλακτοκομικά, light γαλακτοκομικά, τυριά με λίπος < 20%, τυριά με λίπος >20%, αλμυρά σνακ, junk food και αλκοόλ. Αρχικά, ο διαιτολόγος σκόραρε σε κάθε ομάδα ανάλογα την διαιτητική πρόσληψη του εθελοντή για 9 μέρες ξεχωριστά, και ύστερα υπολογίστηκε ο μέσος όρος κατανάλωσης της κάθε ομάδας για τον κάθε εθελοντή.

5.3.2 Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων

Με τα ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων επιδιώκεται ο προσδιορισμός της συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και ποτών για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα, το οποίο στη συγκεκριμένη περίπτωση ήταν ένας μήνας. Αποτελείται από 2 μέρη: α) μία λίστα τροφίμων και β) μία σειρά από απαντήσεις που αφορούν την συχνότητα κατανάλωσης των τροφίμων που αναφέρονται στη λίστα. Το

FFQ που χρησιμοποιήθηκε ήταν ποσοτικό. Είναι κατεξοχήν μία ποιοτική μέθοδος ανίχνευσης διατροφικών συνηθειών η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί υπό ορισμένες συνθήκες για την εκτίμηση πρόσληψης συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών.

Οι εθελοντές κλίθηκαν να συμπληρώσουν, πάντα με την καθοδήγηση διαιτολόγου, το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων την χρονική στιγμή 0 εβδομάδα, δηλαδή στην πρώτη αιμοληψία, και την χρονική στιγμή 8η εβδομάδα, δηλαδή στην τρίτη και τελευταία αιμοληψία.

5.4 Προσδιορισμός VCAM-1

Τα επίπεδα του μορίου προσκόλλησης VCAM-1, μετρήθηκαν με ανοσοενζυμική μέθοδος (ELISA) με χρήση εμπορικά διαθέσιμου κιτ (Human VCAM-1/CD106, R&D Systems).

- 1ο αντίσωμα το οποίο αναγνωρίζει το προς ανίχνευση αντιγόνο (Human VCAM-1 Capture Antibody): ανασύσταση 1mL με PBS. Αραίωση σε PBS χωρίς πρωτεΐνη-φορέα.
- 2ο αντίσωμα το οποίο αναγνωρίζει το προς ανίχνευση αντιγόνο σε διαφορετική περιοχή (Human VCAM-1 Detection Antibody): ανασύσταση 1mL αραιωτικού αντιδραστηρίου
- 3ο αντίσωμα το οποίο είναι συνδεδεμένο με το ένζυμο ανίχνευσης (Streptavidin- HRP: Horse Radish Peroxidase). 0,05mL αραιώνεται με την συγκέντρωση που καθορίζεται στην ετικέτα του φιαλιδίου με τη χρήση διαλυτικού μέσου.
- Πρότυπο VCAM-1 (Recombinant Human VCAM-1 Standard): ανασύσταση του κάθε φιαλιδίου με 0,5mL αραιωτικού αντιδραστηρίου. Απαιτείται πρότυπη καμπύλη επτά σημείων με την χρήση διπλών στη σειρά αραιώσεων. Διάλυμα υποστρώματος: 1: 1 μίγμα χρωστικού αντιδραστηρίου A (H₂O₂) και αντιδραστηρίου χρώματος B (τετραμεθυλοβενζιδίνης), διάλυμα διακοπής αντίδρασης: 2 N H₂SO₄.

Για την προετοιμασία των αντιδραστηρίων, αρχικά, αναγκαίο καθίσταται να βρίσκονται σε θερμοκρασία δωματίου και να καθίσουν για τουλάχιστον 15λεπτά με ήπια ανάδευση μετά την αρχική ανασύσταση. Έπειτα ακολουθούν οι αραιώσεις των αντιδραστηρίων, που πρέπει να προετοιμάζονται και να χρησιμοποιούνται άμεσα

Επίσης χρειάζονται:

- plates 96 θέσεων,
- κάλυμμα πλαστικό πλακιδίων,
- PBS: 137mM NaCl, 2,7mM KCl, 8,1mM Na₂HPO₄, 1,5mM KH₂P0₄, pH 7.2-7.4, 0,2μm, διάλυμα πλύσης (wash buffer): 0,05% Tween® 20 σε PBS(500mL PBS και 250μL tween), pH 7.2-7.4, αραιωτικό διάλυμα αντιδραστηρίου
- Wash Buffer
- Αντιδραστήριο RD: 1% BSA σε PBS, pH 7.2-7.4, 0.2 μm (σημαντική είναι η ποιότητα της BSA),
- Διάλυμα τερματισμού: θειικό οξύ

Για την παρασκευή των πλακών ακολουθούνται τα παρακάτω βήματα:

1) Αραίωση 100μL αντιδραστηρίου Capture σε 10mL διάλυμα PBS χωρίς πρωτεΐνη-φορέα και επικάλυψη του plate 96 θέσεων με 100μL ανά θέση από το αραιωμένο Capture

2) Πλύσιμο του plate με Wash Buffer 5 επαναλαμβανόμενες φορές. Η πλήρης απομάκρυνση του υγρού σε κάθε πλύση είναι απαραίτητη για να υπάρχει η βέλτιστη απόδοση. Μετά την τελευταία πλύση χρειάζεται η πλήρης αφαίρεση του απομείναντος υγρού ανατρέποντας αρκετές φορές το plate και ελέγχοντας πολύ προσεκτικά τις θέσεις

3) Πρόσθεση σε όλες τις θέσεις του plate από 300μL RD και επώαση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου

4) Με το πέρας της 1 ώρας ακολουθεί πλύση 5 φορές όπως στο βήμα 2

Το plate πλέον είναι έτοιμο για την προσθήκη των δειγμάτων.

Πριν ξεκινήσει η διαδικασία ανάλυσης γίνονται κάποια βήματα προετοιμασίας των δειγμάτων:

1) Δημιουργία πρότυπων δειγμάτων για την κατασκευή της πρότυπης καμπύλης. Αυτή η διαδικασία ακολουθείται για κάθε plate το οποίο θα χρησιμοποιηθεί για ELISA. Δημιουργούνται 7 πρότυπα δείγματα και στην έβδομη θέση βρίσκεται το πρότυπο με την μεγαλύτερη συγκέντρωση και στην πρώτη θέση αυτό που προκύπτει από τις συνεχείς ακόλουθες αραιώσεις των προηγούμενων δειγμάτων. Αναλυτικότερα, χρησιμοποιούνται 7 erppendorfs και αριθμούνται από το 1 έως το 7. Στο erppendorf 7 προστίθενται 975μL RD και 25μL standard. Αναδεύεται καλά και έπειτα στο erppendorf 6 προστίθενται 500μL RD και 500μL από το erppendorf 7 και ούτω καθεξής.

2) Παρασκευή των αραιώσεων των δειγμάτων. Αρχικά γίνεται αραιώση 1/50, δηλαδή προστίθενται 245μL RD σε όλες τις θέσεις του plate (εκτός της πρώτης σειράς) και ύστερα 5μL από κάθε δείγμα στην αντίστοιχη θέση. Τέλος για να δημιουργηθεί η αραιώση 1/1500, προστίθενται 145μL RD σε ένα δεύτερο plate και 5μL από κάθε δείγμα του plate με την αραιώση 1/50 με πολυπιπέτα και αναδεύοντας για 30 φορές.

Συνεπώς, εφόσον έχουν γίνει οι απαραίτητες αραιώσεις και η κατασκευή των προτύπων δειγμάτων, μπορεί να ξεκινήσει η διαδικασία ανάλυσης για την οποία ακολουθούνται τα εξής βήματα:

1) Προσθήκη 100μL προτύπων και δειγμάτων (από το plate στο οποίο έγινε η αραιώση 1/1500) στις αντίστοιχες θέσεις του plate.

2) Κάλυψη του plate με ταινία και επώαση για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου

3) Πλύση του plate 5 φορές όπως στο βήμα 2 της προετοιμασίας της πλάκας

4) Αραίωση 100μL Detection Antibody σε 10mL RD και προσθήκη 100μL σε όλες τις θέσεις του plate

- 5) Κάλυψη του plate με την ταινία και επώαση για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου
- 6) Επανάληψη πλύσης 5 φορές
- 7) Κατασκευή αραιωμένου αντιδραστηρίου Streptavidin-HRP προσθέτοντας 50μL από το ίδιο σε 10mL RD και καλή ανάδευση του διαλύματος. Προσθήκη 100μL από το διάλυμα σε όλες τις θέσεις του plate
- 8) Κάλυψη με ταινία και επώαση για 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου αποφεύγοντας το άμεσο φως και τοποθετώντας το plate σε ένα σκοτεινό μέρος
- 9) Δημιουργία διαλύματος προσθέτοντας 50mL Color A και 50mL Color B και αναδεύοντας το καλά. Προσθήκη 100μL από αυτό το διάλυμα σε όλες τις θέσεις του plate
- 10) Κάλυψη με ταινία και επώαση για 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου αποφεύγοντας το άμεσο φως και τοποθετώντας το plate σε ένα σκοτεινό μέρος
- 11) Προσθήκη 50μL διαλύματος τερματισμού για διακοπή της αντίδρασης σε όλες τις θέσεις του plate
- 12) Φωτομέτρηση στα 450nm και 570nm

5.5 Στατιστική Επεξεργασία

Κατά την έναρξη της μελέτης, διεξήχθη έλεγχος για να βεβαιωθεί πως δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του δείγματος. Πρωτίστως, έγινε έλεγχος κανονικότητας με το Kolmogorov-Smirnov τεστ και φάνηκε πως όλες οι παρακάτω μεταβλητές είναι κανονικές. Για τον έλεγχο αυτό χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο ANOVA μεταξύ των εξής χαρακτηριστικών: ηλικία, διαστολική πίεση, συστολική πίεση, σωματικό βάρος και δείκτης μάζας σώματος. Στη

συνέχεια πραγματοποιήθηκε έλεγχος ANOVA και για κλασικούς βιοχημικούς δείκτες και κύτταρα των εθελοντών στην έναρξη της μελέτης, δηλαδή των δεδομένων που συλλέχτηκαν από την πρώτη αιμοληψία τους. Το ίδιο έγινε και για το sVCAM-1. Ακολουθώντας την ίδια τακτική και για τις ομάδες τροφίμων, θέλοντας να πραγματοποιηθεί ο ίδιος έλεγχος και για αυτές, έγινε αρχικά test κανονικότητας Kolmogorov-Smirnov. Η πλειονότητα αυτών δεν ήταν κανονικές μεταβλητές, με εξαίρεση ελάχιστες. Θεωρώντας πως όλες είναι μη κανονικές συνεχίστηκε ο έλεγχος με το εργαλείο Kruskal-Wallis Test.

Σκοπός της παρούσας, όπως και κάθε μελέτης, είναι ο έλεγχος της διαφοροποίησης των αποτελεσμάτων ανάμεσα στις διαφορετικές ομάδες παρέμβασης και η διαφοροποίηση των ομάδων αυτών και κατά την διάρκεια της παρέμβασης. Όσον αφορά το sVCAM-1, τους κλασικούς βιοχημικούς δείκτες (GLU, HDL, LDL, CHOL, UA, TG) και τον δείκτη μάζας σώματος, τα οποία αποτελούν κανονικές μεταβλητές, η σύγκριση αυτή γίνεται με την βοήθεια του Greenhouse-Geisser τεστ και 3 τιμών p: το p_{trial} , p_{time} και $p_{\text{time} \times \text{trial}}$. Το p_{trial} εκφράζει την διαφοροποίηση μεταξύ των 3 διαφορετικών ομάδων παρέμβασης, δηλαδή πώς το είδος του αλκοόλ ή η αποχή από αυτό μπορεί να επηρεάσει κάποια ανθρωπομετρικά ή βιοχημικά χαρακτηριστικά των εθελοντών. Από την άλλη μεριά, το p_{time} εκφράζει την διαφοροποίηση των χαρακτηριστικών του πληθυσμού στο χρόνο και στις 3 διαφορετικές ομάδες, δηλαδή τον τρόπο επιρροής των 8 εβδομάδων στα χαρακτηριστικά του πληθυσμού. Τέλος, το $p_{\text{time} \times \text{trial}}$ εκφράζει την αλληλεπίδραση του χρόνου και της παρέμβασης, δηλαδή το διαφορετικό μοτίβο των παρεμβάσεων στο χρόνο. Η ίδια σύγκριση έγινε για τις ομάδες τροφίμων με το Kruskal-Wallis τεστ διότι δεν αποτελούν κανονικές μεταβλητές. Τέλος, για τον έλεγχο συσχέτισης του sVCAM-1 και των κλασικών βιοχημικών δεικτών αλλά και των ομάδων τροφίμων χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Spearman.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Χαρακτηριστικά πληθυσμού στην έναρξη της μελέτης

Η παρούσα μελέτη ασχολήθηκε με 63 άντρες εθελοντές με στεφανιαία νόσο, οι οποίοι κλήθηκαν στο χώρο του Πανεπιστημίου και έδωσαν τουλάχιστον μία φορά αίμα κατά την έναρξη της παρέμβασης (φάση 0). Για την στρατολόγηση των εθελοντών έγινε πρώτα έλεγχος τυχαιοποίησης με σκοπό να αποφευχθεί η ύπαρξη ενός συνόλου εθελοντών με κοινά χαρακτηριστικά όπως το σωματικό βάρος και η ηλικία. Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα οι εθελοντές εντάχθηκαν τυχαία σε καθεμία από τις ομάδες παρέμβασης. Η ομάδα αναφοράς περιείχε 23 εθελοντές από τους οποίους οι 3 ήταν drop out. Η ομάδα 1, της οποίας οι εθελοντές κατανάλωναν κρασί, αποτελούταν από 22 εθελοντές με τους 1 από αυτούς να είναι drop out. Τέλος, στην ομάδα κατανάλωσης τσίπουρου (ομάδα 3) από τα 19 άτομα από τους οποίους οι 3 ήταν drop out.

Ξεκινώντας την στατιστική ανάλυση του δείγματός, είναι απαραίτητο να διεξαχθεί ο έλεγχος του δείγματος στην έναρξη της μελέτης για να βεβαιωθεί ότι δεν υπήρχε κάποια σημαντική διαφορά των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών ανάμεσα στις 3 ομάδες παρέμβασης (πίνακας 2). Ο έλεγχος αυτός πραγματοποιήθηκε με την χρήση ANOVA μεταξύ των εξής ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών του δείγματος: ηλικία, διαστολική πίεση, συστολική πίεση, σωματικό βάρος και δείκτης μάζας σώματος. Για όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά ο συντελεστής στατιστικής σημαντικότητας (pvalue) δείχνει πως δεν υπάρχει καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 3 ομάδες παρέμβασης, καθώς και για τα πέντε χαρακτηριστικά ισχύει ότι $pvalue > 0,05$.

Επιπρόσθετα, έγινε έλεγχος ANOVA σε κλασικούς βιοχημικούς δείκτες και κύτταρα των εθελοντών. Τα δεδομένα συλλέχτηκαν από την αιμοληψία κατά την έναρξη της παρέμβασης οπότε είχαν προηγηθεί δύο εβδομάδες αποχής από το αλκοόλ (πίνακας 3 και 4). Κανένα από τα παραπάνω δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους εθελοντές στην αρχή της μελέτης.

**Πίνακας 2: Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των εθελοντών στην έναρξη της μελέτης.
*ANOVA**

	ΟΜΑΔΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ	ΟΜΑΔΑ ΚΡΑΣΙΟΥ	ΟΜΑΔΑ ΤΣΙΠΟΥΡΟΥ	P
ΗΛΙΚΙΑ(έτη)	63.9±10.8	60.8±11.8	62±12.3	0.650
ΔΙΑΣΤ/ΠΙΕΣΗ(mmHg)	130.9±16.5	137.7±17.9	144.9±14.4	0.370
ΣΥΣΤ/ΠΙΕΣΗ(mmHg)	68.8±17.4	75.7±13.7	78.7±11	0.910
ΒΑΡΟΣ(Kg)	94.1±19.1	85.1±12	87.4±17	0.170
ΔΜΣ(Kg/m ²)	31±5.1	29.1±3.6	29.3±4.1	0.340

**Πίνακας 3: Υπο-κυτταρικά χαρακτηριστικά των εθελοντών στην έναρξη της μελέτης
*ANOVA**

	ΟΜΑΔΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ	ΟΜΑΔΑ ΚΡΑΣΙΟΥ	ΟΜΑΔΑ ΤΣΙΠΟΥΡΟΥ	P
WBC	7.2±1.8	6.7±2.3	7.1±2.3	0.763
LYMPH	1.9±0.6	2±0.7	2±0.6	0.772
MID	0.5±0.2	0.4±0.3	0.5±0.3	0.927
GRAN	4.7±1.4	4.2±1.4	4.5±1.4	0.503
RBC	4.6±0.7	4.8±0.3	4.7±0.3	0.397
HGB	13.8±1.5	14.3±1.3	14.5±1.3	0.271
HC	41.5±4.7	43.1±1.8	43.6±4	0.257
MCV	85±5.9	85.6±6	87.8±3.8	0.261
PLT	254.5±87.6	232.5±43.4	234.3±45.6	0.450
MPV	8.1±0.6	8.2±0.7	8±0.6	0.545

(wbc:λευκά αιμοσφαίρια, lymph: λεμφοκύτταρα, mid: μονοπύρηνια, gran: ουδετερόφιλα, rbc:ερυθρά αιμοσφαίρια, hgb:αιμοσφαιρίνη, hc: αιματοκρίτης, mcv: μέσος όγκος ερυθρών, plt: αιμοπετάλια, mpv: μέσος όγκος αιμοπεταλίων)

**Πίνακας 4: Κλασικά Βιοχημικά χαρακτηριστικά των εθελοντών στην έναρξη της μελέτης
*ANOVA**

	ΟΜΑΔΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ	ΟΜΑΔΑ ΚΡΑΣΙΟΥ	ΟΜΑΔΑ ΤΣΙΠΟΥΡΟΥ	P
GLU(mg/dl)	112.8±26.9	124.9±41.6	107.7±24.7	0.258
TG(mg/dl)	132.7±62.4	130.1±81.6	157.1±126.8	0.633
Chol(mg/dl)	157.9±39.0	168.1±31.2	170±36.6	0.538
HDL(mg/dl)	43.2±10.2	46.6±13.2	46.6±11.8	0.600
LDL(mg/dl)	88.1±34.7	95.6±30.7	91.6±21.8	0.736
UA(mg/dl)	6.1±1.5	5.8±1	6.36±1.3	0.539

(Glu:γλυκόζη, Tg:τριγλυκερίδια, Chol:χοληστερόλη, HDL:υψηλής περιεκτικότητας λιποπρωτεΐνες, LDL: χαμηλής περιεκτικότητας λιποπρωτεΐνες, UA: ουρικό οξύ)

Προχωρώντας στην στατιστική ανάλυση των χαρακτηριστικών του δείγματος, και έχοντας γνώση της πολύπλοκης λειτουργίας του μορίου προσκόλλησης sVCAM-1 στην έναρξη της αθηροσκλήρωσης και στην αλλοίωση των πρώιμων κυττάρων, έγινε αρχικά έλεγχος της κανονικότητας του με τη χρήση του Kolmogorov-Smirnov Test, όπου αποδείχθηκε κανονική μεταβλητή με $p=0,2$. Η μέση τιμή συγκέντρωσης του διαλυτού VCAM-1 στο πλάσμα, δηλαδή το sVCAM-1, την χρονική στιγμή 0 (φάση 0) για την ομάδα control είναι $670,3 \pm 156,2$ ng/mL. Η ομάδα του κρασιού ξεκίνησε την παρέμβαση με τη μέση τιμή συγκέντρωσης sVCAM-1 να φτάνει τα $663,6 \pm 230,7$ ng/mL και οι εθελοντές της ομάδας του τσίπουρου είχαν μέση συγκέντρωση $578,1 \pm 236,4$ ng/mL. Η διαφορά των επιπέδων του sVCAM-1 μεταξύ των τριών ομάδων δεν είναι σημαντική, καθώς το $p=0,333$, γεγονός που δείχνει πως οι εθελοντές των 3 ομάδων παρέμβασης ξεκίνησαν στην μελέτη με παρόμοιες συγκεντρώσεις στο πλάσμα τους.

Διατροφικές συνήθειες πληθυσμού στην έναρξη της μελέτης

Τέλος, ολοκληρώνοντας τον έλεγχο των συνθηκών υπό των οποίων οι εθελοντές ξεκίνησαν την εκάστοτε παρέμβαση, διεξήχθη και έλεγχος κανονικότητας των διατροφικών συνηθειών. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή την περίπτωση δεν μπορούν να αντληθούν από την πρώτη αιμοληψία, όπως έγινε στα υπόλοιπα χαρακτηριστικά, και για αυτό το λόγο χρησιμοποιήθηκαν οι 3 πρώτες ανακλήσεις 24ώρου, μέσω των ομάδων τροφίμων. Η πρώτη τριάδα ανακλήσεων απεικονίζει λεπτομερώς τις συνήθειες των ατόμων και δίνει μια εικόνα για το διατροφικό τους πρότυπο ακόμα και αν αυτές έχουν ληφθεί μετά την έναρξη της παρέμβασης. Το γεγονός αυτό στηρίζεται στο ότι η λήψη των πληροφοριών αυτών έγινε τόσο σύντομα μετά την φάση 0 με αποτέλεσμα οι συνήθειες της διατροφής των εθελοντών να μην έχουν επηρεαστεί. Συγκεκριμένα οι 2 πρώτες ανακλήσεις λαμβάνονται την πρώτη εβδομάδα μετά την έναρξη της παρέμβασης και η τρίτη το πρώτο τριήμερο της δεύτερης εβδομάδας χωρίς να αφήνεται αρκετό περιθώριο να εμφανιστούν αλλαγές λόγω της λήψης του εκάστοτε αλκοολούχου ποτού ή της αποχής από το αλκοόλ. Εφόσον έγινε ο επιθυμητός έλεγχος με το Kolmogorov-Smirnov Test,

διαπιστώθηκε πως όλες οι ομάδες τροφίμων δεν αποτελούν κανονικές μεταβλητές, επομένως στον Πίνακα 5 φαίνεται η διάμεσος με τεταρτημόρια 25%-75%. Επιπλέον, δεν υπάρχουν δεδομένα για τους χυμούς/αναψυκτικά, χυμούς/αναψυκτικά τύπου light, ξηρούς καρπούς και για τα αλμυρά snacks διότι κανείς εθελοντής δεν κατανάλωσε τίποτα από τα τρία αυτό το διάστημα.

Για μη κανονικά μεγέθη χρησιμοποιείται το Kruskal-Wallis Test και σύμφωνα με αυτό δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις 3 ομάδες. Το αλκοόλ δεν συμπεριελήφθη στον Πίνακα 5 διότι δεν αντικατοπτρίζει την συνηθισμένη πρόσληψη των εθελοντών πριν από την έναρξη της παρέμβασης καθώς ζητήθηκε από αυτούς να τηρήσουν 2 εβδομάδες αποχή από αυτό πριν την φάση 0 και αποτελεί μέρος της παρέμβασης.

Πίνακας 5: Διατροφικές συνήθειες των εθελοντών στην έναρξη της μελέτης (3 πρώτες ανακλήσεις 24ώρου)

	ΟΜΑΔΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ 2.6(1.2-4.7)	ΟΜΑΔΑ ΚΡΑΣΙΟΥ 3(1.3-4.2)	ΟΜΑΔΑ ΤΣΙΠΟΥΡΟΥ 2.5(0.85-3.5)	P 0.471
ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΜΕΝΑ ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΑ ΜΗ	0.0(0.0-1)	0.0(0.0-0.4)	0.0(0.0-0.7)	0.520
ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΜΕΝΑ ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΑ				
ΠΑΤΑΤΑ	0.0(0.0-0.5)	0.0(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.3)	0.885
ΦΡΟΥΤΑ	1.0(0.3-1.7)	0.7(0.0-1.3)	0.0(0.0-1.1)	0.166
ΛΑΧΑΝΙΚΑ	1.7(0.3-2.8)	2.0(0.3-2.3)	1.3(0.3-2.3)	0.757
ΟΣΠΡΙΑ	0.0(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.9)	0.0(0.0-0.8)	0.830
ΨΑΡΙΑ/ΘΑΛΛΑΣΙΝΑ	0.0(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.6)	0.0(0.0-0.2)	0.263
ΚΟΤΟΠΟΥΛΟ	0.3(0.0-1.0)	0.0(0.0-1.0)	0.7(0.0-0.8)	0.808
ΚΟΚΚΙΝΟ ΚΡΕΑΣ	0.5(0.0-1.0)	0.6(0.0-1.1)	0.0(0.0-1.0)	0.380
ΑΛΛΑΝΤΙΚΑ	0.0(0.0-0.0)	0.0(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.3)	0.082
ΑΥΓΑ	0.0(0.0-0.0)	0.0(0.0-0.3)	0.0(0.0-0.0)	0.194
ΕΛΑΙΟΛΑΔΟ	1.3(0.9-1.4)	1.0(0.7-1.3)	1.3(0.1-1.7)	0.516
ΓΛΥΚΑ	0.3(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.3)	0.0(0.0-0.7)	0.713
ΓΛΥΚΑΝΤΙΚΑ	0.7(0.0-1.0)	0.7(0.0-2.2)	0.0(0.0-0.7)	0.138
SAUSES/SPREAD	0.0(0.0-0.3)	0.3(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.5)	0.149
ΕΛΙΕΣ	0.0(0.0-0.1)	0.0(0.0-0.0)	0.0(0.0-0.2)	0.539
ΡΟΦΗΜΑΤΑ	1.0(0.9-1.4)	1.0(1.0-2.2)	1.0(0.0-1.8)	0.437
ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ	0.0(0.0-0.3)	0.0(0.0-0.2)	0.0(0.0-0.0)	0.114
LIGHT				

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΡΙΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΚΡΑΣΙΟΥ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ/ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ

ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ	0.0(0.0-0.4)	0.0(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.2)	0.999
ΠΛΗΡΗ				
ΤΥΡΙΑ <20% ΛΙΠΟΣ	0.0(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.0)	0.0(0.0-0.0)	0.954
ΤΥΡΙΑ >20% ΛΙΠΟΣ	1.0(0.0-1.7)	0.7(0.0-1.7)	0.7(0.0-1.3)	0.954
JUNK FOOD	0.0(0.0-0.4)	0.0(0.0-0.3)	0.0(0.0-0.0)	0.642

μονάδα μέτρησης ομάδων τροφίμων: μερίδα/ημέρα

Μεταβολές στα επίπεδα του VCAM-1 κατά τη διάρκεια της παρέμβασης

Αναφορικά με τον Πίνακα 6, αξίζει να τονιστεί η διαφοροποίηση που παρατηρείται στην συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων καθώς το $p_{\text{time} \times \text{trial}} < 0.05$. Στους υπόλοιπους βιοχημικούς δείκτες δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στο είδος της παρέμβασης ή στην διάρκεια της.

Πίνακας 6: Έλεγχος διαφοροποίησης παρέμβασης σε χαρακτηριστικά των εθελοντών

	ΟΜΑΔΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ	ΟΜΑΔΑ ΚΡΑΣΙΟΥ	ΟΜΑΔΑ ΤΣΙΠΟΥΡΟΥ	P _{trial} P _{time} P _{trial*time}
ΔΜΣ 0	30.9 ± 5	29.4±8.5	27.6±10.6	0.322
4	29.1±3.9	29.2±3.9	29.2±3.8	0.280
8	29.1±4.8	25±4.8	25±10.3	0.302
GLU 0	112.8±26.9	124.9±41.6	107.6±24.6	0.277
4	110.2±25.5	126.2±38.4	109.4±28.3	0.545
8	106.2±15.8	126.9±41.4	109.3±20.4	0.312
TG 0	132.7±62.4	130.2±81.6	157.1±126.8	0.737
4	114.0±41.0	126.4±87.9	169.8±154.7	0.127
8	111.7±48.2	146.0±91.1	139.3±101.1	0.046
CHOL 0	157.9±39	168.1±31.2	170±36.7	0.236
4	147.8±41	166.3±28.7	176±45.8	0.708
8	150.5±37.1	170.9±30.7	171.5±29.3	0.673
HDL 0	43.2±10.2	46.5±13.2	46.6±11.8	0.335
4	42.4±10.2	47±11.5	46.5±11.1	0.835
8	43.2±10.2	46.3±13.9	48.4±12.7	0.808

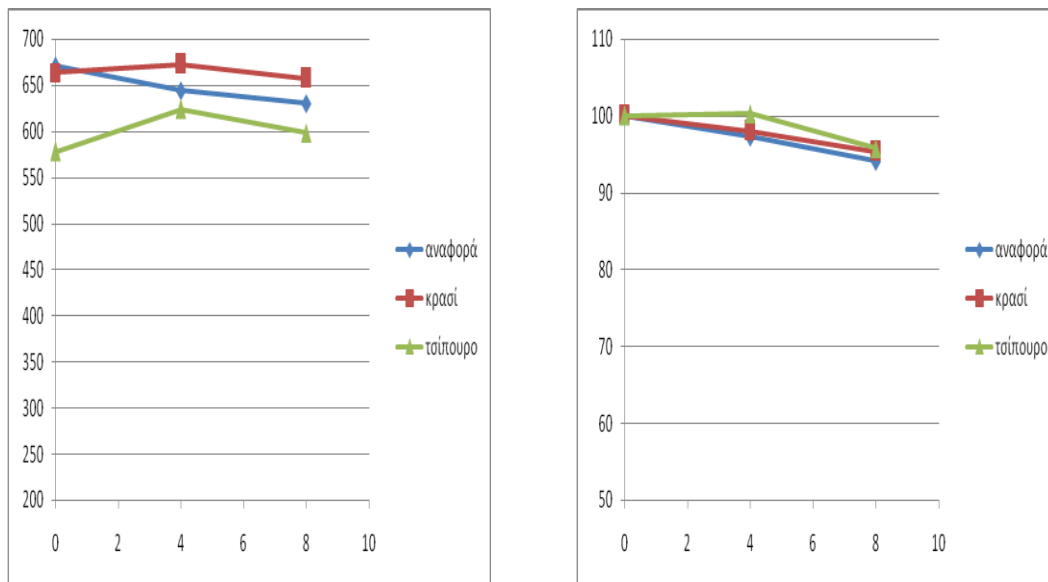
LDL	0	88.1±34.7	95.5±30.6	91.9±21.7	0.239
	4	82.6±37.2	93.9±23.3	95.5±35.2	0.067
	8	71.4±43.6	95.4±22.7	82.5±40.7	0.471
UA	0	6.2±1.5	5.8±1	6.3±1.3	0.526
	4	5.9±1.8	6.1±1.2	6.3±1.1	0.550
	8	5.6±1.5	6.2±1.1	6±1.3	0.357

Σύμφωνα με τον Πίνακα 7, δεν βρέθηκε καμία σημαντική διαφοροποίηση ανάμεσα στις 3 ομάδες ούτε και στις χρονικές στιγμές στα επίπεδα του sVCAM-1. Να σημειωθεί πως το % sVCAM-1, το οποίο εκφράζει την % μεταβολή της συγκέντρωσης του μορίου προσκόλλησης που μελετάται από την έναρξη της μελέτης, υπολογίστηκε με σκοπό να μελετηθεί η % αλλαγή που παρουσίασε ο κάθε εθελοντής και να αποκλειστούν τυχόν διαφοροποιήσεις στα επίπεδα έναρξης παρόλο που δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική διαφορά των επιπέδων ανάμεσα στις ομάδες στην έναρξη. Και στις δύο περιπτώσεις το p_{trial} είναι μεγαλύτερο του 0.05, γεγονός που σημαίνει ότι δεν υπάρχει διαφοροποίηση στα επίπεδα του VCAM-1 ανάλογα με την παρέμβαση. Επιπλέον, το p_{time} είναι και αυτό μεγαλύτερο του 0.05 με αποτέλεσμα να μην επηρεάζονται τα επίπεδα του VCAM-1 στο χρόνο. Μη στατιστικά σημαντική χαρακτηρίζεται και η αλληλεπίδραση αυτών των δύο στα επίπεδα του VCAM-1.

Πίνακας 7: Έλεγχος διαφοροποίησης παρέμβασης στο sVCAM-1

		ΟΜΑΔΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ	ΟΜΑΔΑ ΚΡΑΣΙΟΥ	ΟΜΑΔΑ ΤΣΙΠΟΥΡΟΥ	P_{trial} P_{time} $P_{trial*time}$
sVCAM*	0	670.3±156.3	663.6±230.7	578.1±236.4	0.621
	4	644.4±154.4	673±214.9	624.2±190	0.080
	8	630.4±181.9	657.1±201.2	598.1±210.9	0.991
% sVCAM_EP	0	100±0.0	100±0.0	100±0.0	0.892
σε σχέση με	4	97.3±16	98±16.5	100.3±16.8	0.113
την έναρξη**	8	94.1±16.4	95.4±14.9	95.8±22.2	0.988

*sVCAM:ng/mL, **sVCAM_EP:% μεταβολή από την αρχική συγκέντρωση για κάθε ομάδα



Σχήμα 1.3: Διαγραμματική απεικόνιση αποτελεσμάτων sVCAM-1 σε συνάρτηση με τον χρόνο

Διατροφικές συνήθειες κατά τη διάρκεια της παρέμβασης

Στον Πίνακα 8 παρουσιάζονται όλες οι ομάδες τροφίμων, για τις οποίες υπήρχαν δεδομένα, και το p_{time} που δηλώνει την μεταβολή της κατανάλωσης κατά την διάρκεια των 3 φάσεων. Για τις περισσότερες ομάδες το p_{time} είναι μικρότερο του 0,05 και συνεπώς δεν παρατηρείται κάποια σημαντική διαφορά στις διατροφικές συνήθειες ανάμεσα στους εθελοντές, η οποία να ευθύνεται στην διάρκεια της παρέμβασης. Ωστόσο, η κατανάλωση των μη επεξεργασμένων δημητριακών φαίνεται να διαφέρει ανάμεσα στις 3 φάσεις στην ομάδα αναφοράς με $p=0.022$. Επίσης, σημαντική διαφορά παρατηρείται και στην κατανάλωση των λαχανικών για την ομάδα του κρασιού με $p=0,033$. Η ίδια ομάδα φαίνεται πως μείωσε σημαντικά την πρόσληψη των αυγών με $p=0,008$ και την πόση ροφημάτων όπως καφέ, τσάι με $p=0,038$.

Πίνακας 8: Έλεγχος διαφοροποίησης παρέμβασης στις ομάδες τροφίμων

ΟΜΑΔΕΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ		ΟΜΑΔΑ ΑΝΑΦΟΡΑΣ	ΟΜΑΔΑ ΚΡΑΣΙΟΥ	ΟΜΑΔΑ ΤΣΙΠΟΥΡΟΥ
ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΜΕΝΑ	0	2.6(1.2-4.7)	3.0(1.3-4.2)	2.5(0.85-3.5)
ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΑ	4	3.4(0.2-5.0)	3.1(1.7-3.7)	2.7(1.0-3.7)
	8	2.0(0.0-4.5)	2.7(1.4-4.4)	2.3(0.0-3.6)
p_{time}		0.112	0.744	0.666

ΜΗ	0	0.0(0.0-1.0)	3.0(1.3-4.2)	2.5(0.8-3.5)
ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΜΕΝΑ	4	0.1(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.6)	0.0(0.0-0.8)
ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΑ	8	0.0(0.0-0.3)	0.0(0.0-0.3)	0.0(0.0-0.6)
p _{time}		0.022	0.190	0.407
	0	0.0(0.0-0.5)	0.0(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.3)
ΠΑΤΑΤΑ	4	0.2(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.9)	0.2(0.0-0.7)
	8	0.0(0.0-0.4)	0.0(0.0-0.9)	0.0(0.0-0.5)
p _{time}		0.168	0.801	0.505
	0	1.0(0.3-1.7)	0.7(0.0-1.3)	0.0(0.0-1.1)
ΦΡΟΥΤΑ	4	1.0(0.0-1.7)	1.1(0.1-1.9)	0.0(0.0-1.7)
	8	1.1(0.0-2.0)	0.8(0.0-1.5)	0.3(0.0-1.3)
P _{time}		0.455	0.311	0.529
	0	1.7(0.3-2.8)	2.0(0.3-2.3)	1.3(0.3-2.3)
ΛΑΧΑΝΙΚΑ	4	1.4(0.7-2.0)	2.0(1.0-3.3)	1.0(0.3-1.8)
	8	1.6(0.2-2.4)	1.7(0.4-3.0)	1.3(0.0-2.3)
P _{time}		0.806	0.033	0.451
	0	0.0(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.9)	0.0(0.0-0.8)
ΟΣΠΡΙΑ	4	0.0(0.0-1.3)	0.0(0.0-1.3)	0.0(0.0-1.3)
	8	0.0(0.0-0.1)	0.0(0.0-1.1)	0.0(0.0-0.7)
P _{time}		0.486	0.463	0.507
	0	0.0(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.6)	0.0(0.0-0.2)
ΨΑΡΙΑ/ΘΑΛΑΣΣΙΝΑ	4	0.0(0.0-0.8)	0.0(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.8)
	8	0.0(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.1)
P _{time}		0.390	0.197	0.354
	0	0.3(0.0-1.0)	0.0(0.0-1.0)	0.7(0.0-0.8)
ΠΟΥΛΕΡΙΚΑ	4	0.0(0.0-0.8)	0.0(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.1)
	8	0.0(0.0-1.4)	0.2(0.0-0.8)	0.5(0.0-1.3)
p _{time}		0.895	0.595	0.920
	0	0.5(0.0-1.0)	0.6(0.0-1.1)	0.0(0.0-1.0)
ΚΟΚΚΙΝΟ ΚΡΕΑΣ	4	0.6(0.0-1.2)	0.6(0.0-1.4)	0.0(0.0-0.9)
	8	0.4(0.0-1.2)	0.4(0.0-1.4)	0.0(0.0-0.7)
P _{time}		0.901	0.942	0.934
	0	0.0(0.0-0.0)	0.0(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.3)
ΑΛΛΑΝΤΙΚΑ	4	0.0(0.0-0.3)	0.1(0.0-0.3)	0.0(0.0-0.5)
	8	0.0(0.0-0.0)	0.0(0.0-0.3)	0.0(0.0-0.3)
p _{time}		0.648	0.813	0.358
	0	0.0(0.0-0.0)	0.0(0.0-0.3)	0.0(0.0-0.0)
ΑΥΓΑ	4	0.0(0.0-0.0)	0.0(0.0-0.0)	0.0(0.0-0.1)
	8	0.0(0.0-0.0)	0.0(0.0-0.0)	0.0(0.0-0.3)
p _{time}		0.401	0.008	0.651

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΡΙΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΚΡΑΣΙΟΥ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ/ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ

ΕΛΑΙΟΛΑΔΟ	0	1.3(0.9-1.4)	1.0(0.7-1.4)	1.3(0.1-1.7)
	4	1.3(1.0-1.7)	1.0(0.7-1.7)	1.7(0.1-2.0)
	8	1.0(0.0-1.7)	1.1(0.4-1.9)	0.7(0.0-1.7)
	p _{time}	0.071	0.756	0.039
ΓΛΥΚΑ	0	0.3(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.3)	0.0(0.0-0.7)
	4	0.0(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.5)	0.0(0.0-0.7)
	8	0.0(0.0-0.3)	0.0(0.0-0.9)	0.0(0.0-0.3)
	p _{time}	0.717	0.977	0.679
ΓΛΥΚΑΝΤΙΚΑ	0	0.7(0.0-1.0)	0.7(0.0-2.2)	0.0(0.0-0.7)
	4	0.3(0.0-1.0)	0.8(0.0-2.7)	0.3(0.0-1.0)
	8	0.0(0.0-1.0)	0.1(0.0-2.0)	0.0(0.0-0.7)
	p _{time}	0.198	0.321	0.326
SPREAD AND SAUSES	0	0.0(0.0-0.3)	0.3(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.5)
	4	0.0(0.0-0.3)	0.1(0.0-1.0)	0.0(0.0-0.0)
	8	0.0(0.0-0.4)	0.0(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.3)
	p _{time}	0.856	0.538	0.956
ΕΛΙΕΣ	0	0.0(0.0-0.1)	0.0(0.0-0.0)	0.0(0.0-0.2)
	4	0.0(0.0-0.0)	0.0(0.0-0.0)	0.0(0.0-0.0)
	8	0.0(0.0-0.0)	0.0(0.0-0.0)	0.0(0.0-0.0)
	p _{time}	0.337	0.115	0.049
ΡΟΦΗΜΑΤΑ	0	1.0(0.9-1.4)	1.0(1.0-2.2)	1.0(0.0-1.8)
	4	1.0(0.0-1.7)	1.0(0.7-1.7)	1.0(0.0-1.8)
	8	0.8(0.0-1.0)	1.0(0.3-1.7)	0.7(0.0-1.3)
	p _{time}	0.138	0.038	0.469
ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ LIGHT	0	0.0(0.0-0.3)	0.0(0.0-0.2)	0.0(0.0-0.0)
	4	0.0(0.0-0.3)	0.0(0.0-0.3)	0.0(0.0-0.0)
	8	0.0(0.0-0.3)	0.0(0.0-0.2)	0.0(0.0-0.0)
	p _{time}	0.648	0.875	0.368
ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ ΠΛΗΡΗ	0	0.0(0.0-0.4)	0.0(0.0-0.2)	0.0(0.0-0.2)
	4	0.0(0.0-0.3)	0.0(0.0-0.2)	0.0(0.0-0.2)
	8	0.0(0.0-0.2)	0.0(0.0-0.2)	0.0(0.0-0.0)
	p _{time}	0.273	0.846	0.112
ΤΥΡΙΑ <20%ΛΙΠΟΣ	0	0.0(0.0-0.7)	0.0(0.0-0.0)	0.0(0.0-0.0)
	4	0.0(0.0-0.1)	0.0(0.0-0.0)	0.0(0.0-0.6)
	8	0.0(0.0-0.3)	0.0(0.0-0.2)	0.0(0.0-0.0)
	p _{time}	0.957	0.250	0.104

	0	1.0(0.0-1.7)	0.7(0.0-1.7)	0.790(0.0-1.3)
ΤΥΡΙΑ >20%ΛΙΠΟΣ	4	0.5(0.0-1.2)	1.0(0.0-1.6)	1.0(0.1-1.7)
	8	0.3(0.0-1.4)	1.0(0.0-1.9)	0.4(0.0-0.8)
p _{time}		0.455	0.424	0.056
	0	0.0(0.0-0.4)	0.0(0.0-0.3)	0.0(0.0-0.0)
JUNK FOOD	4	0.0(0.0-0.0)	0.0(0.0-0.3)	0.0(0.0-0.4)
	8	0.0(0.0-0.3)	0.0(0.0-0.3)	0.0(0.0-0.2)
p _{time}		0.226	0.338	0.459

μονάδα μέτρησης ομάδων τροφίμων: μερίδα/ημέρα

Προχωρώντας στην επεξεργασία των αποτελεσμάτων, έγινε έλεγχος συσχέτισης κάποιων κλασικών βιοχημικών δεικτών, της ηλικίας και του δείκτη μάζας σώματος με τα επίπεδα συγκέντρωσης του VCAM κατά την έναρξη της μελέτης. Συγκεκριμένα, εξετάστηκε η συσχέτιση μεταξύ του VCAM, ηλικίας του εθελοντή, δείκτης μάζας σώματος, γλυκόζης, τριγλυκεριδίων, χοληστερόλης, HDL, LDL και UA. Αξίζει να σημειωθεί η θετική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και των επιπέδων VCAM στην φάση 0, η οποία είναι στατιστικά σημαντική με συντελεστή συσχέτισης ίσο με 0.279. Επίσης, με $P < 0.05$, ο δείκτης μάζας σώματος σχετίζεται αρνητικά με το μόριο προσκόλλησης VCAM με συντελεστή συσχέτισης ίσο με -0.364. Επιπρόσθετα, αρνητικά συσχετίζονται και το sVCAM-1 με τα τριγλυκερίδια με συντελεστή συσχέτισης ίσο με -0,260. Κλείνοντας, έγινε και η συσχέτιση της συγκέντρωσης του VCAM στην φάση 0 με τις διατροφικές συνήθειες των εθελοντών κατά την έναρξη της μελέτης και πιο συγκεκριμένα με τις εξής ομάδες τροφίμων: επεξεργασμένα δημητριακά, μη επεξεργασμένα δημητριακά, φρούτα, λαχανικά, πατάτα, όσπρια, θαλασσινά/ψάρια, κοτόπουλο, κόκκινο κρέας, αλλαντικά, ελαιόλαδο, αυγά, γλυκά, γλυκαντικά, spread and sauses, ελιές, αναψυκτικά/χυμοί, αναψυκτικά light, ροφήματα, ξηροί καρποί, πλήρη γαλακτοκομικά, light γαλακτοκομικά, τυριά με λίπος < 20%, τυριά με λίπος >20%, αλμυρά σνακ, junk food και το αλκοόλ. Βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση των επιπέδων συγκέντρωσης του στο πλάσμα με την κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, θαλασσινών, αυγών, ελαιολάδου, γλυκών και τυριών χαμηλά σε λιπαρά με συντελεστή συσχέτισης ίσο με 0,315, 0,341, 0,322, 0,365, 0,324, 0,253 και 0,355 αντίστοιχα. Τέλος, έγινε έλεγχος συσχέτισης του sVCAM-1 με τις ομάδες τροφίμων ελέγχοντας παράλληλα τον δείκτη μάζας σώματος και την ηλικία. Την

σημαντική διαφοροποίηση τους κράτησαν τα φρούτα με $p=0.057$ και συντελεστή συσχέτισης ίσο με 0,247, τα λαχανικά με $p=0.03$ και συντελεστή συσχέτισης ίσο με 0,280 και τέλος το ελαιόλαδο με $p=0.008$ και συντελεστή συσχέτισης ίσο με 0,342.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Είναι ευρέως γνωστό, πλέον, και μετά από την καθημερινή πληροφόρηση από φορείς υγείας, πως η στεφανιαία νόσος αποτελεί μέγιστο και πολύπλευρο πρόβλημα που ευθύνεται για το 1/3 των θανάτων παγκοσμίως. Η συχνότητα αυτή αυξάνεται δραματικά με τα χρόνια και το 2020 εκτιμάται ότι θα ευθύνεται για τον θάνατο σχεδόν 25 εκατομμυρίων ατόμων στον κόσμο. Η νόσος αυτή, δημιουργείται από την προοδευτική συσσώρευση αθηρωματικού υλικού, το οποίο μειώνει την διάμετρο του αυλού των στεφανιαίων αρτηριών με αποτέλεσμα την ισχαιμία του μυοκαρδίου. Η διαδικασία "σκλήρυνσης των αρτηριών" ονομάζεται αθηροσκλήρωση. Στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας συμβάλλουν και αλληλεπιδρούν τρεις μηχανισμοί: της αιμόστασης, του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής. Πρόκειται για ένα σύνδρομο που επηρεάζει τις αρτηρίες, με χρόνια φλεγμονώδη απόκριση στα τοιχώματα των αρτηριών, η οποία προκαλείται σε μεγάλο βαθμό από τη συσσώρευση των μακροφάγων και των λευκών αιμοσφαιρίων και προωθείται από τις χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL, πρωτεΐνες του πλάσματος που μεταφέρουν τη χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια) χωρίς επαρκή απομάκρυνση των λιπών και της χοληστερόλης από τα μακροφάγα με τις λειτουργικές υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL). Συνεπώς, αυτό οδηγεί σε σχηματισμό πολλαπλών πλακών στο εσωτερικό των αρτηριών. (Κρεμαστινός, 2009)

Η σχέση της στεφανιαίας νόσου και της κατανάλωσης οίνου έχει μελετηθεί σε πολυάριθμες μελέτες με το "γαλλικό παράδοξο" να έχει αποτελέσει ίσως το κίνητρο όλης αυτής της μακροχρόνιας συζήτησης γύρω από το θέμα του κρασιού. Η ευεργετική ιδιότητα του κρασιού στην καρδιά και στην φλεγμονή οφείλεται, ίσως, στην μεγάλη του περιεκτικότητα σε πολυφαινόλες. Οι έρευνες μέχρι σήμερα που εξέτασαν τη σχέση του κρασιού και άλλων αλκοολούχων ποτών με καθαρή αιθανόλη από τη μια και του καρδιαγγειακού συστήματος από την άλλη, έδειξαν πως και τα δύο συμβάλουν θετικά στην αθηροσκλήρωση. Σε κάποιες από αυτές το καθαρό αλκοόλ ήταν ο λόγος μείωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου μη αναγνωρίζοντας την συμβολή των πολυφαινολών σημαντική. Ωστόσο, κάποιες άλλες κατέληξαν στο συμπέρασμα πως οι πολυφαινόλες

και τα άλλα μοναδικά συστατικά του κρασιού το ξεχωρίζουν από τα υπόλοιπα αλκοολούχα ποτά. Τα αποτελέσματα ήταν αντιφατικά αλλά παρά το γεγονός αυτό καμία μελέτη δεν έκρινε την κατανάλωση κρασιού ακατάλληλη για την πρωτογενή πρόληψη αλλά ούτε και για την δευτερογενή πρόληψη του κινδύνου στεφανιαίας νόσου.

Όπως φαίνεται, οι περισσότερες μελέτες μιλούν για την πρωτογενή πρόληψη έναντι της στεφανιαίας νόσου αφού σχεδόν όλες οι έρευνες που μιλούν για την επίδραση του οίνου στην φλεγμονή αφορούν υγιή πληθυσμό. Ελάχιστες μιλούν για πληθυσμό με σακχαρώδη διαβήτη ή ήδη εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο. Η παρούσα μελέτη, συνεπώς, προσπαθεί να καλύψει το ερευνητικό κενό που υπάρχει στην βιβλιογραφία σε αυτό το ζήτημα. Εξετάζει την επίδραση του οίνου σε σύγκριση με την αποχή από το αλκοόλ και την καθαρή αιθανόλη σε έναν παθολογικό πληθυσμό με μέση ημερήσια κατανάλωση 10-20 γραμμάρια αιθανόλης. Σε αυτούς τους άντρες, εκτός των βιοχημικών δεικτών, αξιολογήθηκαν και οι διαιτητικές τους συνήθειες. Βέβαια, ενώ άλλες μελέτες ζητούσαν από τους εθελοντές να περιορίσουν την κατανάλωση των φρούτων, κάποιων αφεψημάτων και οσπρίων λόγω των περιεχομένων πολυφαινόλων, στην παρούσα μελέτη ζητήθηκε να μην μεταβάλουν την διατροφική τους ρουτίνα. Αυτό εξετάσθηκε στο τέλος με την σύγκριση των FFQs που συμπλήρωσαν στην αρχή και στο τέλος της παρέμβασης. Συνεπώς, οι πολυφαινόλες που προέρχονται από τα τρόφιμα δεν επηρέασαν τα αποτελέσματα μας καθώς, ιδανικά, δεν μεταβλήθηκε η κατανάλωση τους. Έχει τεράστιο ενδιαφέρον, ωστόσο, η μη εσκεμμένη επιρροή της πρόσληψης οίνου ή καθαρής αιθανόλης σε καθημερινή βάση στην κατανάλωση κάποιας ομάδας τροφίμων. Γι αυτό το λόγο, ακολουθήθηκε μια τακτική που δεν συνηθίζεται στην πλειοψηφία των υπόλοιπων μελετών, και η οποία περιλαμβάνει την καταγραφή των 24ωρων ανακλήσεων σχεδόν κάθε εβδομάδα της παρέμβασης και η μετατροπή αυτής της πληροφορίας σε ομάδες τροφίμων.

Από την επεξεργασία των ομάδων τροφίμων κατά την έναρξη της μελέτης, δεν φάνηκε καμία σημαντική διαφορά στις διαιτητικές συνήθειες των εθελοντών. Το γεγονός αυτό, σαφώς, και ήταν επιθυμητό αφού το ιδανικό είναι όλοι οι εθελοντές να ξεκινήσουν στην μελέτη με μη διαφορετικές συνήθειες στην διατροφή ώστε να μην επηρεαστεί κάποιος δείκτης από την διατροφή, αλλά μοναχά από την παρέμβαση. Συνεχίζοντας αυτή την διαδικασία σύγκρισης, ελέγχθηκαν και τα βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού όπου δεν υπήρχαν και πάλι σημαντικές διαφορές.

Το VCAM-1, όπως και τα υπόλοιπα μόρια προσκόλλησης, αποτελούν ένα σημαντικό παράγοντα στην έναρξη της αθηρογένεσης. Το γεγονός, ωστόσο, ότι η έκφραση του είναι ταχεία και γίνεται από προαθηροσκληρωτικές συνθήκες, συμπεριλαμβανομένων των πρώιμων αλλοιώσεων, φαίνεται να αντλεί το ενδιαφέρον των ερευνητών και αρκετές μελέτες έχουν ασχοληθεί με αυτό και την επίδραση του οίνου σε αυτό. Αρκετές μελέτες δείχνουν μείωση του sVCAM-1, και γενικώς και δεικτών φλεγμονής, με την κατανάλωση του οίνου σε σχέση με την κατανάλωση καθαρής αιθανόλης (πχ. βότκας, τζιν). Βέβαια, ο πληθυσμός που εξετάσθηκε στην πλειονότητα των μελετών, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, ήταν υγιής. Ακόμα και στην παρούσα μελέτη, όπου οι εθελοντές έχουν ήδη εγκατεστημένη νόσο και ανήκουν σε ένα παθολογικό πληθυσμό, τα επίπεδα του sVCAM-1 παρουσίασαν μία μείωση και στις τρεις ομάδες αλλά μη σημαντική. Θα είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον να συγκριθούν αυτά τα αποτελέσματα με τα αντίστοιχα κάποιας μελέτης με παρόμοια χαρακτηριστικά εθελοντών, ωστόσο δεν υπάρχει μέχρι στιγμής κάποια τέτοια μελέτη. Μόνο οι Marfella et al., και οι Bantle et al., ασχολήθηκαν με παθολογικό πληθυσμό, συγκεκριμένα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αλλά δεν ασχολήθηκαν με τα επίπεδα sVCAM-1 (Marfella et al., 2005, Bantle et al., 2009).

Αρκετοί συγγραφείς έχουν προτείνει ότι οι βιοδείκτες φλεγμονώδους και ενδοθηλιακής ενεργοποίησης sICAM-1 και sVCAM-1 έχουν σημαντικό ρόλο στην αθηρογόνο διαδικασία. Η υπερ-έκφραση αυτών των διαλυτών μορίων προσκόλλησης

των κυττάρων συμβαίνει όταν το ενδοθήλιο αποκρίνεται σε φλεγμονώδη ερεθίσματα. Οι ασθενείς με καρδιαγγειακό κίνδυνο παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα sICAM-1 και τα επίπεδα του sICAM-1 στο πλάσμα είναι προγνωστικοί παράγοντες του εμφράγματος του μυοκαρδίου σε υγιείς άνδρες. Το sVCAM-1 φαίνεται να αποτελεί δείκτη για προχωρημένη αθηροσκλήρωση, καθώς εκφράζεται κυρίως σε αρτηριοσκληρωτικές πλάκες (Canales et al., 2011). Συνδιάζοντας τις πληροφορίες αυτές με το γεγονός πως υπάρχουν κάποιοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, τροποποιήσιμοι ή μη, είναι απολύτως αναμενόμενο το γεγονός πως σύμφωνα και με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης η συγκέντρωση του sVCAM-1 στο πλάσμα σχετίζεται θετικά με την ηλικία. Τα έτη ζωής αποτελούν ένα μη τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου και για τους άντρες η επικίνδυνη ηλικία ξεκινά από τα 45 χρόνια ζωής ενώ για τις γυναίκες από τα 55 έτη (WHO, 2016).

Αν και ως τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου θεωρείται το σωματικό βάρος με την αύξηση του ενδοκοιλιακού λίπους να επηρεάζει θετικά τον κίνδυνο (WHO, 2016), από τα παρόντα αποτελέσματα φάνηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ δείκτη μάζας σώματος και sVCAM-1. Το γεγονός αυτό είναι πιθανόν να οφείλεται στην ήδη εγκατεστημένη νόσο και στην προσπάθεια των παθόντων να χάσουν το περιττό βάρος τους. Ο πληθυσμός της μελέτης αυτής έχει ήδη νοσήσει τουλάχιστον μία φορά και έχει μπει στην διαδικασία απώλειας βάρους στο πλαίσιο της δευτερογενούς πρόληψης με αποτέλεσμα ο δείκτης μάζας σώματος να μην αντικατοπτρίζει πλέον τον συνήθη και κυρίως αυτόν που είχαν πριν οδηγηθούν στη στεφανιαία νόσο. Ο WHO και όλοι οι παρόμοιοι οργανισμοί κάνουν λόγο για το επιπλέον βάρος, το οποίο συμμετέχει στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, και όχι για το βάρος μετά από ένα τέτοιο περιστατικό. Κατά συνέπεια, το μόριο προσκόλλησης VCAM-1 είναι αυξημένο λόγω εγκατάστασης στεφανιαίας νόσου, ενώ, από την άλλη μεριά, το σωματικό βάρος είναι μειωμένο λόγω της εσκεμμένης απώλειας βάρους.

Αρνητική συσχέτιση, επιπλέον, παρατηρήθηκε μεταξύ των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και του sVCAM-1. Το γεγονός αυτό πιθανός να οφείλεται στην φαρμακευτική αγωγή που ακολουθούν οι εθελοντές στην παρούσα μελέτη η οποία

επηρεάζει αρνητικά τα επίπεδα των TAG στο πλάσμα. Έτσι, συμβαίνει κάτι παρόμοιο με τον δείκτη μάζας σώματος, το μόριο προσκόλλησης VCAM-1 είναι αυξημένο λόγω εγκατάστασης στεφανιαίας νόσου, ενώ, από την άλλη μεριά, τα τριγλυκερίδια μειώνονται λόγω της φαρμακευτικής αγωγής.

Τα επίπεδα του sVCAM-1 φαίνεται επίσης πως επηρεάζονται και από την διατροφή και συγκεκριμένα από κάποιες ομάδες τροφίμων. Λίγες είναι οι μελέτες που έχουν ασχοληθεί με αυτό το θέμα αλλά τα αποτελέσματα τους είναι αξιόλογα. Μία από αυτές, η οποία έγινε σε 22 άτομα με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ερεύνησε την επίδραση των ω-3 λιπαρών στα επίπεδα του sVCAM-1. Συγκεκριμένα, οι εθελοντές χωρίστηκαν σε 2 ομάδες. Η μία από αυτές κατάλωνε κρέας με σκόνη καρυδιού και η άλλη κρέας χαμηλού λίπους. Η μείωση του VCAM-1 ήταν μεγαλύτερη και στατιστικά σημαντική στην ομάδα που κατανάλωνε τα καρύδια και ευθύνεται σύμφωνα με τους συγγραφείς στην υψηλή περιεκτικότητα τους σε ω-3 λιπαρά οξέα, η οποία με τη σειρά της επηρεάζει την δραστικότητα του ενζύμου PON-1 και κυρίως την HDL-χοληστερόλη. Το συμπέρασμα είναι πως, για την μείωση των επιπέδων sVCAM του πλάσματος, μεγάλο ρόλο παίζει σαφώς η μείωση του κορεσμένου λίπους αλλά μεγαλύτερο ρόλο παίζει η αύξηση των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων (Canales et al., 2011). Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία θα περιμέναμε και μία αρνητική συσχέτιση των ψαριών/θαλασσινών με την συγκέντρωση του sVCAM-1. Αντίθετα όμως, στην παρούσα μελέτη βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ τους.

Στην ίδια κατεύθυνση βρίσκεται και η επόμενη μελέτη, η οποία σύγκρινε την επίδραση της μεσογειακής δίαιτας και των ω-3 λιπαρών οξέων στην συγκέντρωση του VCAM-1 αυτή τη φορά σε υγιείς εθελοντές. Οι ερευνητές μελέτησαν την επιρροή που έχουν στο VCAM-1 τρία διαφορετικά πρότυπα διατροφής: η μεσογειακή δίαιτα (<10% κορεσμένο λίπος), η δυτικού τύπου δίαιτα (κορεσμένο λίπος 22%) και μία δίαιτα χαμηλή σε λίπος και πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα (<10% κορεσμένο λίπος και 2% α-λινολενικό οξύ). Τα αποτελέσματα διαφέρουν από αυτά της μελέτης μας, εφόσον και σε αυτή φαίνεται πως το αυξημένο κορεσμένο λίπος αυξάνει σημαντικά το VCAM-1 και τα ω-3 λιπαρά οξέα το μειώνουν. Ανάμεσα στο μεσογειακό πρότυπο διατροφής και

στην δίαιτα με αυξημένα ω-3 λιπαρά οξέα δεν βρέθηκαν διαφορές στην μείωση του VCAM-1. Το δυτικό πρότυπο διατροφής, ωστόσο, έδειξε μία μεγάλη αύξηση της φλεγμονής σε υγιή πληθυσμό (Martinez-Perez et al., 2007). Σε αυτό το σημείο, η παρούσα μελέτη δείχνει θετική συσχέτιση με τα περισσότερα τρόφιμα που απαρτίζουν την μεσογειακή διατροφή, όπως είναι τα φρούτα, τα λαχανικά, τα ψάρια, τα αυγά και κυρίως με το ελαιόλαδο αλλά και με τα γλυκά. Η θετική συσχέτιση του sVCAM-1 με τα γλυκά, που είναι πλούσια σε κορεσμένο λίπος, δικαιολογείται και από τις παραπάνω μελέτες.

Όσον αφορά τα τυριά χαμηλά σε λίπος, βρέθηκε θετική συσχέτιση της κατανάλωσης τους με το μόριο προσκόλλησης από την παρούσα μελέτη. Το γεγονός αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης, δεδομένου ότι τα light τυριά περιέχουν μικρό ποσοστό κορεσμένων λιπαρών οξέων. Ωστόσο, το κορεσμένο λίπος των γαλακτοκομικών διαφέρει από αυτό του κρέατος και των επεξεργασμένων τροφίμων, τα οποία απαρτίζουν κυρίως μία Δυτικού τύπου δίαιτα. Είναι σημαντικό, επίσης, να τονιστεί πως δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής μελέτες που να ερευνούν συγκεκριμένα την συσχέτιση του VCAM-1 με τα γαλακτοκομικά και τα τυριά. Δύο μελέτες, οι οποίες εξέτασαν την επίδραση των γαλακτοκομικών στην φλεγμονή και την αθηρογένεση έδειξαν πως δεν υπάρχει κάποια συσχέτιση του λίπους των γαλακτοκομικών με αυτές. Συγκεκριμένα η μία από αυτές κατέληξε στο συμπέρασμα πως τα μεμονωμένα γεύματα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, που περιέχουν τέσσερα διαφορετικά πλήρους λίπους γαλακτοκομικά προϊόντα, δεν αύξησαν τους δείκτες φλεγμονής και αθηρογένεσης (Nestel et al., 2012). Η δεύτερη μελέτη σύγκρινε μία δίαιτα βασισμένη σε light γαλακτοκομικά σε σχέση με μία δίαιτα βασισμένη σε πλήρη γαλακτοκομικά και έδειξε πως δεν υπάρχει καμία διαφοροποίηση στους δείκτες φλεγμονής και αθηρογένεσης ανάμεσα στους δύο τύπους γαλακτοκομικών (Nestel et al., 2013). Βέβαια σε καμία από τις δύο αυτές μελέτες ανάμεσα στους δείκτες που ερευνήθηκαν δεν υπήρχε το μόριο προσκόλλησης VCAM-1.

Τέλος, είναι αναγκαίο να σημειωθεί πως πολυφαινόλες, πέραν του κρασιού, βρίσκονται και σε διάφορες ομάδες τροφίμων, κυρίως στα φρούτα, στα λαχανικά, όσπρια και ψάρια/θαλασσινά, και είναι πολύ ενδιαφέρον να εξετασθεί και η επίδραση αυτών στα επίπεδα του sVCAM-1. Στην παρούσα μελέτη φαίνεται η σημαντική θετική συσχέτιση των ομάδων των λαχανικών, των φρούτων και των ψαριών/θαλασσινών με την συγκέντρωση του sVCAM-1 στο πλάσμα των εθελοντών. Από την άλλη μεριά, η μελέτη των Martinez-Lopez et al., κινήθηκε σε παρόμοιο πλαίσιο προσπαθώντας να διερευνήσει την σχέση του κακάο και των επιπέδων sVCAM-1 σε υγιείς μέτρια υπερχοληστερολαιμικούς εθελοντές. Το κακάο είναι μια τροφή πλούσια σε πολυφαινόλες και συγκεκριμένα φλαβονοειδή και πολλοί το θεωρούν υπεύθυνο για την αύξηση της HDL-χοληστερόλης. Η επίδραση του όμως στο sVCAM-1 δεν είναι σημαντική (Martinez-Lopez et al., 2013).

Οι μελέτες που εξετάζουν την επίδραση των ομάδων τροφίμων πλούσιων σε πολυφαινόλες στο sVCAM-1 είναι ελάχιστες. Ωστόσο, μιλώντας γενικά για την επίδραση τους στην ενδοθηλιακή λειτουργία οι Horn et al., εξέτασαν την επίδραση των φλαβονοειδών του κακάο σε ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Συγκεκριμένα, παρατήρησαν την επίδραση των φλαβονοειδών σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και συνέκριναν τα αποτελέσματά τους με αυτά υγιών αντίστοιχης ηλικίας και δείκτη μάζας σώματος και με υγιών μικρών σε ηλικία. Έδειξαν πως τα επίπεδα των κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών μορίων ($CD31^{+}/41^{-}$ και $CD144^{+}$) μειώνονται και η ενδοθηλιακή λειτουργία βελτιώνεται μετά από μηνιαία κατανάλωση ενός ροφήματος που περιείχε 375mg φλαβονοειδή το οποίο και κατανάλωναν 2 φορές την μέρα. Βέβαια, τα αποτελέσματα δεν ήταν ίδια όταν κατανάλωναν το ρόφημα των 9mg (Horn et al., 2013). Η συγκεκριμένη μελέτη είχε αρκετά μικρό αριθμό εθελοντών, μόλις 16, και η ποσότητα των 375mg είναι αρκετά μεγάλη. Να σημειωθεί πως σε 100 γραμμάρια μπρόκολου περιέχονται περίπου 10mg φλαβονοειδή, σε 100 γραμμάρια πορτοκάλι η ποσότητα τους ανέρχεται στα 32mg και σε 100 γραμμάρια κόκκινου μήλου φτάνει τα 127mg (Bhagwat et al., 2013). Κατά συνεπεία, είναι δύσκολο κάποιος να επιτύχει να καταναλώνει 750mg φλαβονοειδών την ημέρα ακόμα και αν η διατροφή

του είναι πλούσια σε πηγές φλαβονοειδών όπως το κακάο, τα μήλα και τα εσπεριδοειδή.

Το γεγονός πως τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έρχονται σε αντίθεση με την βιβλιογραφία είναι πολύ πιθανό να οφείλεται στο είδος του πληθυσμού της. Εθελοντές που ήδη έχουν περάσει ένα περιστατικό εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι βέβαιο πως πλέον λαμβάνουν την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή και η πλειονότητα αυτών έχει μεταβάλει τις διατροφικές της συνήθειες, οι οποίες σαφώς και επηρεάζουν και το σωματικό βάρος. Τα επίπεδα του μορίου προσκόλλησης sVCAM-1 είναι αυξημένα στον συγκεκριμένο πληθυσμό σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό λόγω υποκείμενης φλεγμονής και αθηροσκλήρωσης. Από την άλλη μεριά, ο τρόπος ζωής και η διαίτα τους έχει υποστεί αλλαγές ως προς το καλύτερο. Είναι ένας πληθυσμός που έχει αυξήσει την κατανάλωση των φρούτων, των λαχανικών, των ψαριών, του ελαιολάδου και οπωσδήποτε καταναλώνει γαλακτοκομικά χαμηλά σε λιπαρά. Η υιοθέτηση ενός διατροφικού πλάνου κοντά στο Μεσογειακό πρότυπο σε συνδυασμό με την επιδείνωση των ενδοθηλιακής λειτουργίας οδηγεί στα αποτελέσματα αυτής της μελέτης.

Ανακεφαλαιώνοντας, στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκε επίδραση της ελαφριάς προς μέτριας κατανάλωσης κρασιού ή αλκοόλ με τη μορφή του τσίπουρου στα επίπεδα του sVCAM-1. Επίσης, βρέθηκε αρνητική συσχέτιση του μορίου προσκόλλησης με τον δείκτη μάζας σώματος και θετική συσχέτιση με την ηλικία, τα φρούτα, τα λαχανικά, τα ψάρια/θαλασσινά, τα αυγά, το ελαιόλαδο, τα γλυκά και τα τυριά χαμηλά σε λιπαρά. Σαφώς και σε αυτήν την μελέτη ερευνήθηκε μόνο ένας δείκτης φλεγμονής / ενδοθηλιακής λειτουργίας και τα παραπάνω αποτελέσματα αφορούν μόνο αυτόν. Μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον θα είχε και η μελέτη συσχέτισης των παραπάνω διατροφικών παραγόντων και με άλλους δείκτες φλεγμονής ή μόρια προσκόλλησης ώστε να αναπτυχθεί μία πιο ολοκληρωμένη εικόνα για την επίδραση συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων στην φλεγμονώδη διαδικασία και στην ενδοθηλιακή λειτουργία, τα οποία αποτελούν ένα μεγάλο κεφάλαιο της αθηροσκλήρωσης.

Βιβλιογραφία

1. Abou-Agag, LH., Aikens, ML., & Tabengwa, EM. (2001). Polyphenolics Increase t-PA and u-PA Gene Transcription in Cultured Human Endothelial Cells. *Alcohol Clin Exp Res.* 25:155–162
2. American Heart Association .Smoking and Cardiovascular Disease, 2012. Διαθέσιμο σε : http://www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/QuitSmoking/QuittingResources/Smoking-Cardiovascular-Disease-Heart-Disease_UCM_305187_Article.jsp (Ανακτήθηκε 23 Νοεμβρίου, 2016).
3. American Heart Association. Alcohol and Heart Health. Διαθέσιμο σε: http://www.heart.org/HEARTORG/HealthyLiving/HealthyEating/Nutrition/Alcohol-and-Heart-Health_UCM_305173_Article.jsp#.WHZvpfmLSM9 (Ανακτήθηκε 10 Δεκεμβρίου, 2016).
4. Argyrou, C., Antonopoulou, S., Demopoulos, C. & Kolovou, G. (2014). Wine and Haemostatic System. *Hellenic Journal of Atherosclerosis.* 5:37-50.
Araim, O., Ballantyne, J., Waterhouse, A., Sumpio, BE. (2002). Inhibition of Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation with Red Wine and Red Wine Polyphenols. *J Vasc Surg.* 35:1226–1232.
5. Arranz, S., Chiva-Blanch, G., Valderas-Martínez, P. & Medina-Remón, A. (2012). Wine, Beer, Alcohol and Polyphenols on Cardiovascular Disease and Cancer. *Nutrients.* 4:759-781.
6. Badia, E., Sacanella, E., Fernandez-Sola, J. & Nicolas, J. (2004). Decreased Tumor Necrosis Factor–induced Adhesion of Human Monocytes to Endothelial Cells After Moderate Alcohol Consumption. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 80:225-230.
7. Bantle, A., Thomas, W. & Bantle, J. (2008). Metabolic Effects of Alcohol in the Form of Wine in Persons with Type 2 Diabetes Mellitus. *National Institutes of Health.* 57:241-245.
8. Banach, J., Żekanowska, E., Bujak, R. & Gilewski, W. (2013). Short-term Alcohol Consumption May Have Detrimental Effect on Fibrinolysis and Endothelial Function: Preliminary Report of Prospective Randomised Study. *Kardiologia Polska.* 11:1161-1167.
9. Bhagwat, S. (2013). United States Department of Agriculture. Διαθέσιμο σε: https://www.ars.usda.gov/ARUserFiles/80400525/Data/Flav/Flav_R03-1.pdf (Ανακτήθηκε 24 Ιανουαρίου, 2018).
10. Bijak, M., Saluk, J., Ponczek, MB. (2013). Antithrombin Effect of Polyphenol-rich Extracts from Black Chokeberry and Grape seeds. *Phytother Research.* 27(1):71–76
11. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O et al. (2003). Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation* 107:1579–1585.

- 12.Borbalan, A., Zorro, L., Guillen, D. & Barroso, c. (2003). Study of the Polyphenol Content of Red and White Grape Varieties by Liquid Chromatography–mass Spectrometry and its Relationship to q Antioxidant Power. *Journal of Chromatography*. 1012:31-38.
- 13.Breslow, RA., Mukamal, KJ. (2013) Measuring the Burden--Current and Future Research Trends: results from the NIAAA Expert Panel on Alcohol and Chronic Disease Epidemiology. *Alcohol Res*. 35:250-259.
- 14.Brien, S., Ronksley, P., Turner, B. & Mukamal, M. (2011). Effect of Alcohol Consumption on Biological Markers Associated with Risk of Coronary Heart Disease: Systematic Review and Meta-analysis of Interventional Studies. *BMJ*. 342:636.
- 15.Canales, A., Sanchez-Muniz, F., Bastida, S. & Librelotto, J. (2011). Effect of Walnut-enriched Meat on the Relationship Between VCAM, ICAM, and LTB4 Levels and PON-1 Activity in ApoA4 360 and PON-1 Allele Carriers at Increased Cardiovascular Risk. *European Journal of Clinical Nutrition*. 65:703-710.
- 16.Chiva- Blanch, G., Urpi-Sarda, M., Llorach, R. & Rotches-Ribalta, M. (2012). Differential Effects of Polyphenols and Alcohol of Red Wine on the Expression of Adhesion Molecules and Inflammatory Cytokines Related to Atherosclerosis: a Randomized Clinical Trial¹. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 95:326-334.
- 17.Collet JP, Montalescot J, Vicaud E, Ankri A, Walylo F, Lesty C, Choussat R, Beygui F, Borentain M, Vignolles N, Thomas D (2003). Acute release of PAI-1 in ST-segment elevation myocardial infarction predicts mortality. *Circulation* 108:391-394.
- 18.Cordova, AC., Jackson, LS., Berke-Schlessel, DW., Sumpio, BE. (2005). The cardiovascular Protective Effect of Red Wine. *J Am Coll Surg*. 200:428–439.
- 19.Costanzo, S., Di Castelnuovo, A., Benedetta Donati, M. & Iacovello, L. (2011). Wine, Beer or Spirit Drinking in Relation to Fatal and Non-fatal Cardiovascular Events: a Meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 26:833-850.
- 20.Csiszar, A., Smith, K., Labinskyy, N., Orosz, Z. (2006). Resveratrol Attenuates TNF-alpha-induced Activation of Coronary Arterial Endothelial Cells: role of NF-kappaB inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 291(4):H1694–1699.
- 21.Cybulsky, M., Iiyama, K., Li, H. & Zhu, S. (2001). A Major Role for VCAM-1, but not ICAM-1, in Early Atherosclerosis. *The Journal of Clinical Investigation*. 107:1255-1262.
- 22.De Rijke, Y.B., Demacker, P.N., Assen, N.A., Sloots, L.M. (1996). Red Wine Consumption Does Not Affect Oxidizability of Low-density Lipoproteins in Volunteers. *Am. J. Clin. Nutr*. 63, 329–334.
- 23.Dell’Agli, M., Buscialà, A., Bosisio, E. Vascular Effects of Wine Polyphenols. *Cardiovasc Res*. 63:593–602.

- 24.Demopoulos, K., Karantonis, A., Antonopoulou, S., (2003): Platelet activating factor - a molecular link between atherosclerosis theories: Eur. J. Lipid Sci. Technol. 105:705–716.
 - 25.Detopoulou, P., Nomikos, T., Fragkopoulou, E. & Antonopoulou, S. (2009). Platelet Activating Factor (PAF) and Activity of its Biosynthetic and Catabolic Enzymes in Blood and Leukocytes of Male Patients with Newly Diagnosed Heart Failure. Clinical Biochemistry. 42:44-49.
 - 26.Davies, M., Baer, D., Jutt, J. & Brown, E. (2002). Effects of Moderate Alcohol Intake on Fasting Insulin and Glucose Concentrations and Insulin Sensitivity in Postmenopausal Women: a Randomized Controlled trial. JAMA. 19:2559-2562.
 - 27.Di Castelnuovo, A., Costanzo, S., di Giuseppe, R., de Gaetano, G. (2009). Alcohol Consumption and Cardiovascular Risk: mechanisms of action and epidemiologic perspectives. Future Cardiol. 5:467–77.
 - 28.Dudley, JI., Lekli, I., Mukherjee, S., Das, M. (2008). Does White Wine Qualify for French paradox? Comparison of the Cardioprotective Effects of Red and White Wines and their Constituents: resveratrol, tyrosol, and hydroxytyrosol. J Agric Food Chem. 56(20):9362–9373.
 - 29.Ergin A, Muntner P, Sherwin R, He J, et al. (2004). Secular trends in cardiovascular disease mortality, incidence, and case fatality rates in adults in the United States. AJM 117:219-27.
 - 30.Estruch, R., Sacanella, E., Badia, E. & Emilia, A. (2004). 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. 175:117-123.
 - 31.Estruch, R., Sacanella, E., Mota, F., Chiva-Blanch, G. (2011). Moderate Consumption of Red Wine, but not gin, Decreases Erythrocyte Superoxide Dismutase Activity: A randomised cross-over trial. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 21: 46–53.
 - 32.European Cardiovascular Disease Statistics,2012. Διαθέσιμο σε:
<http://www.escardio.org/about/documents/eu-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf> (Ανακτήθηκε 24 Νοεμβρίου, 2016)
 - 33.Fan, PS., Gu, ZL., Liang, ZQ. (2001). Effect of Quercetin on Adhension of Platelets to Microvascular Endothelial Cells in Vitro. Acta Pharmacol. 22:857–860
 - 34.Festa A, D’Agostino R Jr, Rich SS, Jenny NS, Tracy RP, Haffner SM (2003). Promoter (4G/5G) plasminogen activator inhibitor-1 genotype and plasminogen activator inhibitor-1 levels in blacks, Hispanics, and non-Hispanic whites: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Circulation 107:2422–7.
 - 35.Ford ES. (2007). Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. N Engl J Med 35:2388-98
 - 36.Fragopoulou, E., Demopoluos, C. & Antonopoulou, S. (2009). Lipid Minor Constituents in Wines. A Biochemical Approach in the French Paradox. International Journal of Wine Research. 1:131-143.
- ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΡΙΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΚΡΑΣΙΟΥ ΣΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ/ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ

- 37.Fuchs, C.S., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Giovannucci, E.L. (1995). Alcohol Consumption and Mortality Among Women. *N. Engl. J. Med.* 332: 1245–1250.
- 38.Honda, Z., Nakamura M., Miki, I. (1991). Cloning by Functional Expression of Platelet-activating Factor Receptor from Guinea-pig Lung. *Nature.* 349:342–346.
- 39.Fuhrman, B., Lavy, A., Aviram, M. (1995). Consumption of Red Wine with Meals Reduces the Susceptibility of Human Plasma and Low-density Lipoprotein to Lipid Peroxidation. *Am. J. Clin. Nutr.* 61: 549–554.
- 40.Gough PJ, Gomez IG, Wille PT, Raines EW (2006). Macrophage expression of active MMP-9 induces acute plaque disruption in apoE-deficient mice. *J Clin Invest* 116:59–69.
- 41.Hampton, S., Isherwood, C., Kirkpatrick, J. & Lynne-Smith, A. (2010). The Influence of Alcohol Consumed with a Meal on Endothelial Function in Healthy Individuals. *Journal of Human Nutrition and Dietetics.* 23:120-125.
- 42.Henriksen, T., Mahoney, EM., Steinberg, D. (1981). Enhanced Macrophage Degradation of Low Density Lipoprotein Previously Incubated with Cultured Endothelial cells: recognition by receptors for acetylated low density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 6499-6503.
- 43.Hedges, JC., Dechert, MA., Yamboliev, IA. (1999). A role for p38(MAPK)/ HSP27 Pathway in Smooth Muscle Cell Migration. *J Biol Chem.* 274:24211–24219.
- 44.Herder, C., Schottkerb, B., Rothenbacherb, D., Roden, M. (2011). Interleukin-6 in the prediction of primary cardiovascular events in diabetes patients: Results from the ESTHER study. *Atherosclerosis* 216:244-247.
- 45.Hijmering, M., de Lange, D., Lorscheid, A. & Kraaijenhagen, R. (2007). Binge Drinking Causes Endothelial Dysfunction, Which is Not Prevented by Wine Polyphenols: a Small Trial in Healthy V. *The Journal of Medicine.* 65:29-35.
- 46.Horn, P., Amabile, N., Angeli, F. & Sansone, R. (2014). Dietary Flavonol Intervention Lowers the Levels of Endothelial Microparticles in Coronary Artery Disease Patients. *Journal of Human Nutrition and Dietetics.* 11:1245-1252.
- 47.Hvidtfeldt, U.A., Tolstrup, J.S., Jakobsen, M.U.; Heitmann, B.L. (2010). Alcohol Intake and Risk of Coronary Heart Disease in Younger, Middle-aged, and Older adults. *Circulation.* 121:1589–1597.
- 48.Hui-Fang, C., You-Cheng, S., Tin-Yung, H. & Chin-Kun, W. (2015). Cardioprotective Efficacy of Red Wine Extract of Onion in Healthy Hypercholesterolemic Subjects. *PHYTOTHERAPY RESEARCH.* 30:380-385.

- 49.Janssen, K., Mensink, RP., Cox, FJ. (1998). Effects of the Flavonoids Quercetin and Apigenin on Hemostasis in Healthy Volunteers: results from an in vitro and a dietary supplement study. *Am J Clin Nutr.* 67:255–262
- 50.Jeong YJ, Choi YJ, Choi JS, et al. Attenuation of monocyte adhesion and oxidised LDL uptake in luteolin-treated human endothelial cells exposed to oxidised LDL. *Br J Nutr.* 2007;97(3):447–457.
- 51.Iijima, K., Yoshizumi, M., Ouchi, Y. (2000). Red Wine Polyphenols Inhibit Proliferation of Vascular Smooth Muscle Cells and Downregulate Expression of Cyclin A gene. *Circulation.* 101: 805–811.
- 52.Iijima, K., Yoshizumi, M., Hashimoto, M. (2002). Red Wine Polyphenols Inhibit Vascular Smooth Muscle Migration through Two Distinct Signaling Pathways. *Circulation.* 105:2404–2410.
- 53.Imai, Y., Clemmons, DR. (1999). Roles of Phosphatidylinositol-3-kinase and Mitogen-activated Protein Kinase Pathways in Stimulation of Vascular Smooth Muscle Cell Migration and Deoxyribonucleic Acid Synthesis by insulin-like growth factor-I. *Endocrinology.* 140(9):4228–4235.
- 54.Inokubo, Y., Hanada, H., Ishizaka, H., Fukushi T. (2001). Plasma Levels of Matrix Metalloproteinase-9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 are increased in the Coronary Circulation in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Am Heart J.* 141:211–7.
- 55.Kaneider, NC., Mosheimer, B., Reinisch, N., Patsch, JR. (2004). Inhibition of Thrombin-induced Signaling by Resveratrol and Quercetin: effects on Adenosine Nucleotide Metabolism in Endothelial Cells and Platelet-neutrophil Interactions. *Thromb Res.* 114(3): 185–194.
- 56.Katalinic, V., Milos, M., Kulisic, T. & Jucik, M. (2006). Screening of 70 Medicinal Plant Extracts for Antioxidant Capacity and Total Phenols. *Food Chemistry.* 94:550-554.
- 57.Kubota T, Miyagishima M, Alvarez RJ, et al (2000): Expression of proinflammatory cytokines in the failing human heart: comparison of recent-onset and end-stage congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 19:819-24.
- 58.Kumar, V., Abbas, A. & Aster, J. ([χ.χ.]). Robbins Basic Pathology. [χ.τ.]: [χ.ε.].
- 59.Landrault, N., Poucheret, P., Ravel, P. & Gasc, F. (2001). Antioxidant Capacities and Phenolics Levels of French Wines from Different Varieties and Vintages.. *J Agric Food Chem.* 49:3341-3348.
- 60.Lee, G., Na, HJ., Namkoong, S. (2006). 4-O-methylgallic Acid Down-regulates Endothelial Adhesion Molecule Expression by inhibiting NF-kappaB-DNA-binding Activity. *Eur J Pharmacol.* 551(1–3):143–151.
- 61.Lloyd-Jones D. (2010). Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 121:948-54.
- 62.Lindberg, M.L., Amsterdam, E.A. (2008). Alcohol, Wine, and Cardiovascular Health. *Clin. Cardiol.* 31:347–351.

- 63.Lowe GDO. (2001). Ancrod in Treatment of Acute Ischaemic stroke. *Proc R Coll Physicians Edinb* 31(8):20–4.
- 64.Mach, F., Sauty, A., Iarossi, AS., Sukhova, GK. (1999). Differential expression of three T lymphocyte-activating CXC chemokines by human atheroma-associated cells. *J Clin Invest* 104:1041–50.
- 65.Marfella, R., Cacciapuoti, F., Siniscalchi, M. & Sasso, F. (2006). Effect of Moderate Red Wine Intake on Cardiac Prognosis after Recent Acute Myocardial Infarction of subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetic Medicine*. 23:974-981.
- 66.Martinez-Lopez, S., Sarria, B., Sierra-Cinos, J. & Goya, L. (2004). Realistic Intake of Flavanol-rich Soluble Cocoa Product Increases HDL-cholesterol Without Inducing Anthropometric Changes In Healthy and Moderately Hypercholesterolemic Subjects. *The Royal Society of Chemistry*. 5:364-374.
- 67.Mezzano, D., Leighton, F., Martõ Ánez, C. & Marshall, G. (2001). Complementary Effects of Mediterranean Diet and Moderate Red Wine Intake on Haemostatic Cardiovascular Risk Factors. *European Journal of Clinical Nutrition*. 55:444-451.
- 68.Morel, DW., Hessler, JR., Chisolm, GM. (1983). Low density Lipoprotein Cytotoxicity Induced by free Radical Peroxidation of Lipid. *Journal of Lipid Research*. 24: 1070-1076.
- 69.Morishige, K., Shimokawa, H., Matsumoto, Y., Eto Y. (2003). Overexpression of Matrix Metalloproteinase-9 promotes Intravascular Thrombus Formation in Porcine Coronary Arteries in vivo. *Cardiovasc Research* 57:572–85.
- 70.Mostofsky, E., van der Bom, JG., Mukamal, KJ., Maclure, M. (2015). Risk of Myocardial Infarction Immediately after Alcohol Consumption. *Epidemiology*. 26:143-50.
- 71.Mostofsky, E. ([χ.χ.]). American Heart Association. Διαθέσιμο σε: <http://circ.ahajournals.org/content/133/10/979> (Ανακτήθηκε 20 Δεκεμβρίου, 2016).
- 72.Moulton KS, Vakili K, Zurakowski D, Soliman M, Butterfield C, Sylvan E, et al. (2003): Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 4736–41.
- 73.Mukamal, K.J., Jensen, M.K., Gronbaek, M., Stampfer, M.J. (2005). Drinking frequency, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction in women and men. *Circulation*. 112:1406–1413.
- 74.Muñoz-González, I., Espinosa-Martos, I., M. Rodríguez, J. & Jiménez-Girón, A. (2014). Moderate Consumption of Red Wine Can Modulate Human Intestinal Inflammatory Response. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 62:10567-10575.
- 75.Nestel, P., Pally, S., MacIntosh, G. & Greeve, M. (2012). Circulating Inflammatory and Atherogenic Biomarkers are not Increased Following Single Meals of Dairy Foods. *European Journal of Clinical Nutrition*. 66:25-31.

- 76.Nestel, P., Mallet, N., Pally, S. & Wong, G. (2013). Effects of Low-fat or Full-fat Fermented and Non-fermented Dairy Foods on Selected Cardiovascular Biomarkers in Overweight Adults. *British Journal of Nutrition*. 110:2242-2249.
- 77.Ninio, E. (2005). Phospholipid Mediators in the Vessel Wall: Involvement in Atherosclerosis. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 8:123-131.
- 78.Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al (2005): Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 352:29– 38.
- 79.Oak, MH., Chataigneau, M., Keravis, T. (2003). Red wine polyphenolic compounds inhibit vascular endothelial growth factor expression in vascular smooth muscle cells by preventing the activation of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 23:1001–1007.
- 80.Oh, WJ., Endale, M., Park, SC. (2012). Dual Roles of Quercetin in Platelets: Phosphoinositide-3-Kinase and MAP Kinases Inhibition and cAMP-Dependent Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein Stimulation. *Evid-Bas Complement Altern Med*. 2012:1–10
- 81.Ou, H., Chou, F., Sheen, H. & Lin, T. (2006). Resveratrol, a Polyphenolic Compound in Red Wine, Protects Against Oxidized LDL-induced Cytotoxicity in Endothelial Cells.. *Clin Chim Acta*. 364:196-204.
- 82.Perez-Martinez, P., Lopez-Miranda, J., BlancoColio, L. & Bellido, C. (2007). The Chronic Intake of a Mediterranean Diet Enriched in Virgin Olive Oil, Decreases Nuclear Transcription Factor κ B Activation in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Healthy Men. *Atherosclerosis*. 194:141-146.
- 83.Pitsavos C, Stefanadis C, Toutouzas P. (1996). Aortic structure and function in arterial hypertension. In Boudoulas H, Toutouzas P, Wooley C (editors): *Functional abnormalities of the aorta*. σσ. 333-341.
- 84.Proestos C., Bakogiannis A., Psarianos Koutinas A., Kanellaki M., Komaitis M. (2005). High performance liquid chromatography analysis of phenolic substances in Greek wines . *Food Control*. 16:319-323
- 85.Quepo-Ortuno, M., Boto-Ordóñez, M., Murri, M. & Gomez-Zumaquero, J. (2012). Influence of Red Wine Polyphenols and Ethanol on the Gut Microbiota Ecology and Biochemical Biomarkers. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 95:1323-1334.
- 86.Renaud, S., de Lorgerie, M. (1992). Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*. 339:1523–1526.
- 87.Retterstol, L., Berge, E., Braaten, O. & Eikvar, L. (2005). A Daily Glass Of Red Wine: Does It Affect Markers Of Inflammation?. *Alcohol & Alcoholism*. 40:102-105.
88. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. (2003). C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation*. 107:391–7.

- 89.Rimm, E., Williams, P., Fosher, K. & Choqui, M. (1999). Moderate Alcohol Intake and Lower Risk of Coronary Heart Disease: Meta-analysis of Effects on Lipids and Haemostatic Factors.. British Medical Journal. 319:1523-1528.
- 90.Sacanella, E., Vazquez-Agel, M., Pau Mena, M. & Antunez, E. (2007). Down-regulation of Adhesion Molecules and Other Inflammatory Biomarkers after Moderate Wine Consumption in Healthy Women: a Randomized Trial. The American Journal of Clinical Nutrition. 86:1463-1469.
- 91.Shigematsu, S., Ishida, S., Har,a M. (2003). Resveratrol, a red wine constituent polyphenol, prevents superoxide-dependent infl ammatory responses induced by ischemia/reperfusion, platelet-activating factor, or oxidants. Free Radic Biol Med. 34(7):810–817.
- 92.Sneddon, AA., McLeod, E., Wahle, KW., Arthu,r JR. (2006). Cytokine-induced monocyte adhesion to endothelial cells involves platelet-activating factor: suppression by conjugated linoleic acid. Biochim Biophys Acta. 1761(7):793–801.
- 93.Soleas, G., Grass, L. & Josephy, D. (2002). A Comparison of the Anticarcinogenic Properties of Four Red Wine Polyphenols. Clinical Biochemistry. 35:119-124.
- 94.Stengel, D., O’Neil, C., Brochériou, I. (2006). Receptor is preferentially expressed in a distinct synthetic phenotype of smooth muscle cells cloned from human internal thoracic artery: functional implications in cell migration. Biochem Biophys Res Commun. 346(3): 693–699.
- 95.Stiko-Rahm, A., Hultgårdh-Nilsson, A., Regnström, J., Hamsten, A. (1992). Native and oxidized LDL enhances production of PDGF AA and the surface expression of PDGF receptors in cultured human smooth muscle cells. Arterioscler Thromb. 12(9): 1099–1109.
- 96.Stoclet, JC., Kleschyov, A., Andriambeloson, E., Diebolt, M. (1999). Endothelial no release caused by red wine polyphenols. J Physiol Pharmacol. 50(4):535–540.
- 97.Stoll, LL., Spector, AA. (1989). Interaction of platelet-activating factor with endothelial and vascular smooth muscle cells in coculture. J Cell Physiol. 39:253–261.
- 98.Tayebjee MH, Lip GY, Tan KT, Patel JV, Hughes EA, MacFadyen RJ. (2005). Plasma matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-2, and CD40 ligand levels in patients with stable coronary artery disease. Am J Cardiol. 96:339–45.
- 99.Thygesen K, Alpert JS, White HD. (2007). Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J. 28:2525-38.
- 100.Tousoulis, D., Davies, G., Asimakopoulos, G. & Homaei, H. (2001). Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and Intercellular Adhesion Molecule- 1 Serum Level in Patients with Chest Pain and Normal Coronary Arteries (Syndrome X). Clinical Cardiology. 24:301-304.

101. Tresserra-Rimbau, A., Medina-Remon, A., Lamuela-Raventó, R. & Bullo, M. (2015). Moderate Red Wine Consumption is Associated with a Lower Prevalence of the Metabolic Syndrome in the PREDIMED Population. *British Journal of Nutrition*. 113:121-130.
102. Van der Gaag, M.S., van Tol, A., Scheek, L.M., James, R.W. (1999). Daily moderate alcohol consumption increases serum paraoxonase activity; a diet-controlled, randomised intervention study in middle-aged men. *Atherosclerosis*. 147, 405–410.
103. Vazquez-Agell, M., Sacanella, E., Tobias, E. & Monagas, M. (2007). Inflammatory Markers of Atherosclerosis Are Decreased after Moderate Consumption of Cava (Sparkling Wine) in Men with Low Cardiovascular Risk. *The Journal of Nutrition*. 137:2279-2284.
104. Vogel, M. (2017). Bilirubin Prevents Atherosclerotic Lesion Formation in Low-Density Lipoprotein Receptor-Deficient Mice by Inhibiting Endothelial VCAM-1 and ICAM-1 Signaling. *The Journal of American Heart Association* 6, (4). Διαθέσιμο σε: <http://jaha.ahajournals.org/content/6/4/e004820> (Ανακτήθηκε 19 Απριλίου 2017).
105. Wallerath, T., Deckert, G., Ternes, T. (2002). Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 106(13): 1652–1658.
106. Wara, A.K., Mitsumata, M., Yamane, T., Kusumi, Y. (2008). Gene expression in endothelial cells and intimal smooth muscle cells in atherosclerosis-prone or atherosclerosis-resistant regions of the human aorta. *J Vasc Res*. 45(4):303–313.
107. Watzl, B., Bub, A., Pratzner, G. & Roser, S. (2004). Daily Moderate Amounts of Red Wine or Alcohol Have No Effect on the immune system of healthy men. *European Journal of Clinical Nutrition*. 58:40-45.
108. World Health Organization, Risk factors, 2002. Διαθέσιμο σε: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_03_risk_factors.pdf (Ανακτήθηκε 23 Νοεμβρίου, 2016).
109. World Health Organization. World Health Statistics 2009. Geneva. Διαθέσιμο σε : http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS09_Full.pdf (Ανακτήθηκε 23 Νοεμβρίου/ 2016).
110. World Health Organization. Cardiovascular Diseases (2016) Διαθέσιμο σε: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (Ανακτήθηκε 23 Νοεμβρίου, 2016).
111. Yusuf S., et al. (2005). Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 366:1640-9.
112. Γιαννακούλια, Μ. (Επιμελήτρια) (2014). Krause's Κλινική Διατροφή. Αθήνα: Λίτσας.
113. Γκιρτοβίτης, Φ. ([χ.χ.]). SlideShare. Διαθέσιμο σε: <https://www.slideshare.net/fotisgirtovitis/ss-58338706> (Ανακτήθηκε 8 Φεβρουαρίου, 2018).

114. Κρεμαστινός, Δ.Θ.(2009) ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ. ΑΘΗΝΑ: Πασχαλίδης.σσ.452-480.
- 115.Νακοπούλου, Ζ. ([χ.χ.]). Αζωτούχα Συστατικά Γλεύκους και Οίνου των Ποικιλιών Ροδίτη και Sauvignon Blanc : Μεταβολές του Πρωτεϊνικού Προφίλ και Άλλων Συστατικών κατά την Αλκοολική Ζύμωση.. Διδακτορική διατριβή. [χ.τ.]: [χ.ε.].
- 116.Ντουνούση, Τσελέπης, Σιαμόπουλος, et al. (2009): Οξειδωτικό στρες, μηχανισμοί δράσης και ο ρόλος τους στη χρόνια νεφρική νόσο. Ελληνική νεφρολογία 21: 34 - 45.
- 117.Τζιούφας, Α. (Επιμελητής) (2014). Παθοφυσιολογία Νόσων. Αθήνα: Πασχαλίδης.
- 118.Τσακιρης, Α. (2008). Οινολογία από το Σταφύλλι στο Κρασί. Αθήνα: Ψυχάλου.

Παράρτημα

ΜΕΓΕΘΟΣ ΜΕΡΙΔΩΝ ΤΩΝ ΟΜΑΔΩΝ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

1. Επεξεργασμένα δημητριακά: 1 φέτα ψωμί, 2 φρυγανιές, ½ φλιτζ. δημητριακά, ½ φλιτζ. μακαρόνια, ½ φλιτζ. ρύζι, 2 cream crackers, 20 γρ. παξιμάδι λευκό, 30 γρ. ελιόψωμο/σταφιδόψωμο, ½ φλιτζ. τραχανάς (μαγειρεμένος).
2. Μη επεξεργασμένα δημητριακά: 1 φέτα ψωμί ολικής αλέσεως, 2 φρυγανιές ολικής, ½ φλιτζ. δημητριακά ολικής, ½ φλιτζ. μακαρόνια ολικής, ½ φλιτζ. ρύζι αναποφλοίοτο, ½ φλιτζ. πλιγούρι/στάρι, 2 cream crackers ολικής, 20 γρ. παξιμάδι ολικής, ½ φλιτζ. καλαμπόκι, 4 κ.σ κουάκερ (¼ φλιτζ.).
3. Πατάτες: 1 μικρή πατάτα (120 γρ.), 4 κομμάτια πατάτες φούρνου, ½ φλιτζ. πατάτες τηγανιτές, ½ φλιτζ. πουρές.
4. Φρούτα: 1 φλιτζ. φράουλες/κεράσια, ½ φλιτζ. σταφύλια, ½ φλιτζ. φυσικός χυμός (μόνο ο φρέσκος χυμός), 1 φέτα πεπόνι/καρπούζι, 1 μικρή μπανάνα, 1 μεσαίο μήλο, αχλάδι, πορτοκάλι, 2 μανταρίνια, 2 κ.σ. σταφίδες, 3 ξερά δαμάσκηνα, σύκα, βερίκοκα.
5. Λαχανικά: 1 φλιτζ. ωμά λαχανικά, ½ φλιτζ. μαγειρεμένα λαχανικά, π.χ. αγκινάρες, χόρτα, μπάμιες, πράσινα φασολάκια, κουνουπίδι, μελιτζάνες κ.ά.
6. Όσπρια: ½ φλιτζ. στραγγισμένα μαγειρεμένα όσπρια (π.χ. φάβα, γίγαντες, αρακάς, σόγια), 1 φλιτζ. σούπα (π.χ. φακές, ρεβίθια, φασολάδα).
7. Ψάρια + θαλασσινά: 60 γρ. ψάρι ψητό/βραστό/τηγανιτό, fish sticks, θαλασσινά.
8. Πουλερικά: 60 γρ. κοτόπουλο, γαλοπούλα, κιμάς.
9. Κόκκινο κρέας: 60 γρ. χοιρινό, μοσχάρι, αρνί, κουνέλι, κιμάς.
10. Αλλαντικά: 30 γρ. αλλαντικών, π.χ. λουκάνικο, ζαμπόν κ.λπ.
11. Αυγά: 1 αυγό.
12. Ελαιόλαδο: ο αριθμός των γευμάτων στα οποία καταναλώθηκε ελαιόλαδο.
13. Γλυκά: 3 μπισκότα πτι μπερ, 5 μπισκότα μίραντα, 1 κρουασάν, 1 σοκοφρέτα, 1 μπουγάτσα, 1 πάστα, 1 φέτα κέικ, **50 γρ. σοκολάτα**, 2 κοκάκια, 2 κ.σ. μερέντα, 2 κ.σ. γλυκό κουταλιού, 1 φλιτζ. ρυζόγαλο/κρέμα, 1 παγωτό ξυλάκι/χωνάκι, 1 φλιτζ. παγωτό χύμα, 1 γλυκιά κρέπα, 1 φλιτζ. ρόφημα σοκολάτας, 1 μπάρα δημητριακών
14. Γλυκαντικά: 1 κ.γ. μέλι, μαρμελάδα, ζάχαρη.
15. Spreads + sauces: 1 κ.γ. βούτυρο, 1 κ.γ. μαργαρίνη, ½ κ.σ. φιστικοβούτυρο, 1 κ.σ. σος, 1 κ.γ. μαγιονέζα, 1 κ.σ. κρέμα γάλακτος, 2 κ.γ. ταχίνι, 1 κ.σ. λευκή έτοιμη σάλτσα, 2 κ.σ. κόκκινη έτοιμη σάλτσα, 2 κ.σ. κέτσαπ, 1 κ.γ. σάλτσα πέστο.

16. Ελιές: 10 μικρές, 5 μεγάλες.
17. Αναψυκτικά + χυμοί: 1 φλιτζ. αναψυκτικό, συσκευασμένος χυμός, ice tea, energy drinks.
18. Αναψυκτικά light: 1 φλιτζ. light αναψυκτικά, ice tea light, σόδα, ανθρακούχο νερό.
19. Ροφήματα: 1 φλιτζ. καφές, τσάι, αφεψήματα (cappuccino σκοράρει επιπλέον ¼ μερίδας γαλακτοκομικών full fat).
20. Ξηροί καρποί: 30 γρ. ξηροί καρποί, στραγάλια, σπόροι.
21. Light γαλακτοκομικά: 1 φλιτζ. γάλα (0-2%), 1 φλιτζ. ξινόγαλα/κεφίρ (0-2%), 1 κεσεδάκι γιαούρτι (0-2%), λευκό ή επιδόρπιο γιαουρτιού.
22. Πλήρη γαλακτοκομικά: 1 φλιτζ. γάλα πλήρες, 1 κεσεδάκι γιαούρτι πλήρες, 6 κ.σ τζατζίκι.
23. Τυριά χαμηλά σε λιπαρά (<20%): 30 γρ. τυρί, 1 φέτα τυρί τοστ, 2 κ.σ. τυρί κρέμα, 2 κ.σ. τυρί τριμμένο. Φέτα light, ανθότυρο, μυζήθρα, cottage cheese, κατίκι Δομοκού, κίτρινα light.
24. Τυριά πλούσια σε λιπαρά (>20%): 30 γρ. τυρί, 1 φέτα τυρί τοστ, 2 κ.σ. τυρί κρέμα, 2 κ.σ. τυρί τριμμένο, 2 κ.σ τυροσαλάτα/τυροκαυτερή, Φέτα πλήρης, γραβιέρα, κεφαλογραβιέρα, μετσοβόνη, **μανούρι**, gouda, edam, ροκφόρ, κεφαλοτύρι, κασέρι κ.λπ.
25. Αλμυρά σνακ: 1 μπολάκι (45 γρ.) πατατάκια, γαριδάκια, ποπ κορν, νάτσος κ.λπ.
26. Junk food: 2 κομμάτια πίτσα ή 1 ατομική πίτσα, 1 τυρόπιτα, 1 τυλιχτό σουβλάκι ή 2 καλαμάκια, 1 burger, 1 αλμυρή κρέπα.
27. Αλκοόλ: 1 ποτήρι κρασί, 1 κουτάκι μπύρα, 1 μερίδα ούισκι/βότκα κ.λπ.

- Η κατηγορία 26. *Junk food* σκοράρεται **επιπλέον**, δηλαδή για παράδειγμα μία τυρόπιτα σκοράρει στα επεξεργασμένα δημητριακά, στα πλήρη τυριά **και** στα junk food. Πίτσα, τυρόπιτα κ.λπ. που έχει παρασκευαστεί στο σπίτι **δεν** σκοράρει στην κατηγορία *junk*.
- Τα σύνθετα τρόφιμα αναλύονται στα επιμέρους συστατικά τους και σκοράρονται στις κατηγορίες των συστατικών.
- Ντομάτα που χρησιμοποιείται ως χυμός/σάλτσα κατά το μαγείρεμα **δεν** σκοράρεται ως λαχανικό.
- Στην κατηγορία των *spreads* τα τρόφιμα σκοράρονται μόνο όταν χρησιμοποιούνται ξεχωριστά ως spreads, και όχι ως συστατικά άλλων τροφίμων (π.χ. το βούτυρο αλειμμένο στο ψωμί σκοράρει, το βούτυρο που περιέχει ένα κέικ δεν σκοράρει).

- Τα γλυκαντικά (ζαχαρίνη κ.λπ.) δεν σκοράρουν.

Σημειώσεις

20γρ σοκολάτα → 1 κ. σούπας

7γρ ξηροί καρποί → 1 κ. σούπας

στις σπιτικές πίτες βάζω ελαιόλαδο, στις αγοραστές όχι (ανάλογα)

Στις σπανακόπιτες 0,5 λαχανικό

Δημητριακά: 100γρ/φλ

Ξηροί καρποί: 115γρ/φλ

Αποξηραμένα: 115γρ/φλ