



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ»

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ «ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ»

***Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΣΤΗ
ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ***

ΣΥΛΒΙΑ ΣΟΥΛΤΗ



ΑΘΗΝΑ 2019

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ελισάβετ Φραγκοπούλου (Επιβλέπουσα)

**Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Σμαραγδή Αντωνοπούλου

**Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Μαρία Γιαννακούλια

**Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Ο/Η Σύλβια Σούλτη

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

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κ. Ελισάβετ Φραγκοπούλου για όλη την καθοδήγηση και την κατανόηση που μου προσέφερε κατά τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας αυτής, όπως επίσης και τα μέλη της οικογένειάς μου για όλη τη στήριξη και την υπομονή που μου παρείχαν.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη-abstract.....	7
Συντομογραφίες.....	9
1. Καρδιαγγειακά νοσήματα	
1.1. Επιπολασμός της νόσου.....	11
1.2. Αθηρωματική νόσος.....	11
1.3. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αθηροσκλήρωσης.....	13
1.4. Στάδια αθηροσκλήρωσης.....	16
1.5. Παράγοντες κινδύνου αθηρωματικής νόσου.....	20
1.5.1. Συμβατικοί παράγοντες κινδύνου.....	21
1.5.1.1. Κάπνισμα.....	22
1.5.1.2. Διαβήτης.....	22
1.5.1.3. Υπερλιπιδαιμία.....	23
1.5.1.4. Υπέρταση.....	23
1.5.2. Προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου.....	24
1.5.3. Προερατικοί παράγοντες κινδύνου.....	24
1.5.3.1. Ομοκυστεΐνη.....	25
1.5.3.2. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη(CRP).....	25
1.5.3.3. Ινωδογόνο.....	26
1.5.3.4. Λιποπρωτεΐνη-α.....	26
2. Αιμοπετάλια	
2.1. Ο ρόλος των αιμοπεταλίων.....	27
2.2. Συνσφρευτικοί παράγοντες των αιμοπεταλίων.....	29
2.2.1. Κολλαγόνο.....	30
2.2.2. Διφωσφορική αδενοσίνη (ADP).....	30
2.2.3. Παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF).....	30
2.2.4. Αραχιδονικό οξύ.....	31
2.2.5. Θρομβίνη.....	31
2.2.6. P-σελεκτίνη.....	32
2.3. Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας.....	33
2.4. Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στη φλεγμονή.....	33
2.4.1. Αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα ενδοθηλιακά κύτταρα.....	34
2.4.2. Αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα λευκοκύτταρα.....	36
3. Διατροφή και αιμοπετάλια	
3.1. Ο ρόλος της διατροφής στην καρδιαγγειακή νόσο.....	37
3.2. Διατροφικά πρότυπα και καρδιαγγειακή νόσος.....	38

3.3. Ο ρόλος της διατροφής στην αιμόσταση.....	43
3.4.1 Λιπαρά οξέα.....	44
3.4.2 Κακάο, κρασί και τσάι (φλαβονοειδή).....	46
3.4.3 Σκόρδο και κρεμμύδι.....	48
3.4.4 Ντομάτα.....	49
3.4.5 Μανιτάρια.....	50
3.4.6 Βιταμίνη Ε.....	50
3.4.7 Μαγνήσιο.....	51
3.5 Κλινικές μελέτες συσχέτισης της διατροφής με την αιμόσταση και τα αιμοπετάλια.....	51
4. Σκοπός	57
5. Μεθοδολογία.....	
5.1 Επιλογή εθελοντών και σχεδιασμός της μελέτης.....	57
5.2 Μέτρηση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων	58
5.3 Βασικοί βιοχημικοί δείκτες.....	59
5.4 Στατιστική ανάλυση.....	59
6. Αποτελέσματα.....	
6.1 Ανθρωπομετρικά δεδομένα και καπνιστικές συνήθειες.....	59
6.2 Βιοχημικά δεδομένα του δείγματος.....	60
6.3 Δεδομένα για τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τους δείκτες αιμόστασης στον πληθυσμό	61
6.4 Διατροφικές συνήθειες πληθυσμού.....	62
6.4.1 Ενέργεια και μακρο-θρεπτικά συστατικά.....	62
6.4.2 Ομάδες τροφίμων.....	63
6.4.3 Διατροφικά πρότυπα.....	66
6.5 Συσχετίσεις μεταξύ ενέργειας και μακρο-θρεπτικών συστατικών με τους δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων.....	68
6.6 Συσχετίσεις μεταξύ ομάδων τροφίμων με τους δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων	69
6.7 Συσχετίσεις μεταξύ διατροφικών προτύπων με τους δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων.....	73
7. Συζήτηση.....	76
Συμπέρασμα.....	80
Βιβλιογραφία.....	80

Περίληψη

Εισαγωγή και σκοπός: Η αθηροσκλήρωση εξακολουθεί να είναι η κύρια αιτία θανάτου στις αναπτυσσόμενες χώρες. Ο ακριβής μηχανισμός δημιουργίας της αθηρωματικής πλάκας βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση ενώ αυξανόμενο ενδιαφέρον στη διαδικασία της αθηρογένεσης εμφανίζει ο ρόλος του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) ο οποίος παράγεται και κατά την οξείδωση της LDL. Μελέτες έχουν αποδείξει πως ένα από τα σημαντικότερα στάδια στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας είναι η ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες, σχετικές με την επίδραση της διατροφής στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, ανέδειξαν θετικές ή αρνητικές συσχετίσεις των παραγόντων της τροφής με τους δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων περιορισμένες μελέτες ωστόσο υπάρχουν όσον αφορά τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι να διερευνηθεί η επίδραση των διατροφικών συνθηκών σε δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων σε φαινομενικά υγιή πληθυσμό.

Υλικό και μέθοδος: Το δείγμα της μελέτης αποτελούσαν 173 υγιείς εθελοντές. Οι διατροφικές συνήθειες αξιολογήθηκαν με έγκυρα ερωτηματολόγια FFQ. Οι δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων που αξιολογήθηκαν ήταν η συσσώρευση των αιμοπεταλίων έναντι α) του παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), β) της διφωσφορικής αδενοσίνης (ADP) γ) της θρομβίνης και δ) του πεπτιδίου ενεργοποίησης του υποδοχέα της θρομβίνης (TRAP) καθώς και τα επίπεδα της P-σελεκτίνης. Για την επεξεργασία των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε κατάλληλο πρόγραμμα στατιστικής.

Αποτελέσματα: Η κατανάλωση λιπών συσχετίστηκε αρνητικά με τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων έναντι του ADP τόσο στους άνδρες όσο και στο σύνολο ($p=0,026$) και ($p=0,007$) αντίστοιχα. Στη συνολική κατανάλωση της ενέργειας βρέθηκε πάλι αρνητική συσχέτιση ως προς τη θρομβίνη στους άνδρες ($p=0.049$) αλλά και στο σύνολο ($p=0.012$). Θετική συσχέτιση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων έναντι του PAF παρατηρήθηκε στην κατανάλωση πλήρων γαλακτοκομικών ($p=0.049$), ολικών γαλακτοκομικών ($p=0.001$), συνολική κατανάλωση γάλακτος και γιαουρτιού ($p=0.026$), στο πλήρες τυρί ($p=0.036$) και στο ολικό τυρί ($p=0.008$).

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι διατροφικές συνήθειες μπορούν να επηρεάσουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Συγκεκριμένα φαίνεται ότι η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων οδηγεί σε μείωση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων έναντι του PAF.

Λέξεις κλειδιά: δείκτες συσσώρευσης αιμοπεταλίων, διατροφικό πρότυπο, ομάδες τροφίμων, PAF

Abstract

Introduction and purpose: Atherosclerosis is still the leading cause of death in developing countries. The exact mechanism of atherosclerotic plaque formation is still under investigation while increasing interest in the atherogenesis process shows the role of Platelet Activating Factor (PAF) who is also produced during LDL's oxidation. Studies have shown that one of the most important stage in the formation of atherosclerotic plaque is the activation and aggregation of platelets. Various epidemiological studies, regarding the effect of diet on platelet function, revealed positive or negative correlations of food factors with platelet activation markers however there are limited studies concerning platelet's aggregation. The aim of this study is to investigate the effect of dietary habits on platelet activation markers in a seemingly healthy population.

Material and method: The sample of the study consisted of 173 healthy volunteers. Eating habits were evaluated with valid FFQ questionnaires. The platelet's activation markers that evaluated were the aggregation of platelets against a)platelet activation factor (PAF) b)adenosine diphosphate (ADP) c)thrombin and d)thrombin receptor activating peptide (TRAP) and the levels of p-selectin. An appropriate statistical program was used for the processing of the results.

Results: Fat consumption was negatively correlated with the platelet's aggregation against ADP in both men and total ($p = 0.026$) and ($p = 0.007$) respectively. In total energy consumption, negative correlation to thrombin was again found in men ($p = 0.049$) but also in total ($p = 0.012$).Positive correlation of platelet's aggregation against PAF was observed in consumption of full fat dairy ($p = 0.049$), total dairy ($p = 0.001$), total milk and yoghurt consumption ($p = 0.026$), full fat cheese ($p = 0.036$) and total cheese ($p = 0.008$).

Conclusions: These results indicate that eating habits may affect platelet aggregation. In particular, it appears that consumption of dairy products leads to a decrease in platelet aggregation against PAF.

Key words: platelet aggregation markers, dietary pattern, food groups, PAF

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ADP	Adenosine Diphosphate	Διφωσφορική Αδενοσίνη
ALA	Linoleic Acid	Λινολεϊκό Οξύ
ApoA	Apolipoprotein A	Απολιποπρωτεΐνη α
COX-1	Cyclooxygenase-1	Κυκλοοξυγονάση-1
CRP	C-Reactive Protein	C Αντιδρώσα Πρωτεΐνη
CVD	Cardiovascular Disease	Καρδιαγγειακή Νόσος
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension	Διαιτητική Προσέγγιση Εναντίον στην Υπέρταση
DHA	Docosahexaenoic Acid	Δοκοσαεξανοϊκό Οξύ
EC50	Equilibrium Concentration for 50% aggregation	Μέση συγκέντρωση για 50% συσσώρευση
EPA	Eicosapentaenoic Acid	Εικοσαπεντανοϊκό Οξύ
EPC	Endothelial Progenitor Cell	Ενδοθηλιακά Πρόδρομα Κύτταρα
FFQ	Food Frequency Questionnaire	Ερωτηματολόγιο Συχνότητας κατανάλωσης Τροφών
HDL	High Density Lipoprotein	Λιποπρωτεΐνη Υψηλής Πυκνότητας
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1	Διακυτταρικό Μόριο Προσκόλλησης-1
IL1β	Interleukin-1β	Ιντερλευκίνη-1
IL8	Interleukin-8	Ιντερλευκίνη-8
LDL	Low Density Lipoprotein	Λιποπρωτεΐνη Χαμηλής Πυκνότητας
Lp(a)	Lipoprotein-a	Λιποπρωτεΐνη α
MCP-1	Monocyte Chemoattractant protein-1	Χυμειοτακτική Πρωτεΐνη των Μονοκυττάρων-1
MCSF	Macrophage Colony Stimulating Factor	Παράγοντας Διέγερσης των Μακροφάγων
Med Diet Score	Mediterranean Diet Score	Δείκτης προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή
MMP	Metalloproteinase	Μεταλλοπρωτεϊνάσες
MPV	Mean Platelet Volume	Μέσος Όγκος Αιμοπεταλίων
MTHFR	Methylentetrahydrofolate Reductase	Μεθυλένο-τετράυδροφυλική Ρεδοουκτάση
NK	Natural Killers	Φυσικοί Φονείς
NO	Nitric Acid	Μονοξείδιο του Αζώτου
Ox-LDL	Oxidised LDL	Οξειδωμένη LDL
PAF	Platelet Activating Factor	Παράγοντας Ενεργοποίησης των Αιμοπεταλίων
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1	Αναστολέας Ενεργοποιητή του Πλασμινογόνου
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor	Αυξητικός Παράγοντας των Αιμοπεταλίων
PE	Phosphatidylethanolamine	Φωσφατιδυλεθανολαμίνη
PGI2	Prostacyclin	Προστακυκλίνη
PKC	Protein Kinase C	Πρωτεϊνική Κινάση C
PMP	Platelet Microparticles	Αιμοπεταλιακά Μικροσωματίδια

PS	Phosphatidylethanolamine	Φωσφατιδυλοσερίνη
PSGL-1	P-Selectin Glycoprotein Ligand-1	Γλυκοπρωτεϊνικός Συνδέτης της P-Σελεκτίνης
TF	Tissue Factor	Ιστικός Παράγοντας
TNF	Tumor Necrosis Factor	Παράγοντας Νέκρωσης των Όγκων
tPA	tissue Plasminogen Activator	Ιστικός Ενεργοποιητής του Πλασμινογόνου
TRAP	Thrombin Receptor-Activating Peptide	Πεπτίδιο Ενεργοποιητής του Υποδοχέα της θρομβίνης
TxA2	Thromboxane A2	Θρομβοξάνη A2
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule -1	Αγγειακό κυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1
VLA4	Very Late Antigen	
vW	von Willebrand	

Κεφάλαιο 1. Καρδιαγγειακά νοσήματα

1.1 Επιπολασμός της νόσου

Η καρδιαγγειακή νόσος (CVD) αποτελεί κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των Ευρωπαίων αλλά και στον υπόλοιπο κόσμο γενικότερα. Σύμφωνα με τη μελέτη «The Global Burden of Disease Study» εκτιμάται ότι 29,6% όλων των θανάτων σε όλο τον κόσμο (15616,1 εκατομμύρια θάνατοι) προκλήθηκαν από CVD το 2010 [1]. Η καρδιαγγειακή νόσος προκαλεί περισσότερους θανάτους μεταξύ των Ευρωπαίων από οποιαδήποτε άλλη πάθηση και σε πολλές χώρες εξακολουθεί να προκαλεί δυο φορές περισσότερους θανάτους από τον καρκίνο. Το 2010, υπολογίστηκε ότι οι καρδιακές παθήσεις στις Ηνωμένες Πολιτείες κοστίζουν 316.400 εκατομμύρια \$, ένα κόστος που προκύπτει από άμεσες οικονομικές απώλειες (υγειονομική περίθαλψη, φάρμακα) όσο και από έμμεσες (απώλεια παραγωγικότητας). Προβλέπεται ότι ο παγκόσμιος επιπολασμός της καρδιαγγειακής νόσου θα συνεχίσει να αυξάνεται και αναμένεται να είναι υπεύθυνος για περισσότερους από 23.6 εκατομμύρια θανάτους μέχρι το 2030, μια εικόνα που οφείλεται στις σημερινές δραματικές δημογραφικές αλλαγές όπως είναι η αύξηση του μέσου όρου ηλικίας αλλά και η αύξηση των ποσοστών παχυσαρκίας. Επί του παρόντος, τα καρδιαγγειακά νοσήματα κοστίζουν στην οικονομία της Ευρωπαϊκής Ένωσης περίπου €196 δισεκατομμύρια ετησίως, με το κόστος ανά άτομο στη Βρετανία να υπερβαίνει το μέσο όρο της Ε.Ε. [2].

Η ιατρική έχει καταφέρει να μειώσει το ποσοστό θανάτων κατά 40% τις τελευταίες 2 δεκαετίες, τουλάχιστον στις ανεπτυγμένες χώρες παρόλα αυτά γίνεται σαφές ότι η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης αυξάνει και τον επιπολασμό της νόσου καθώς και την οικονομική επιβάρυνση της χώρας σε ολόένα και ακριβότερες καινοτόμες θεραπείες. Στο μέλλον δε θα συζητάμε αν μπορεί το σύστημα υγείας να θεραπεύσει αλλά το κόστος που δύναται να ξοδέψει για τον κάθε ασθενή – πολίτη [3].

1.2 Αθηρωματική νόσος

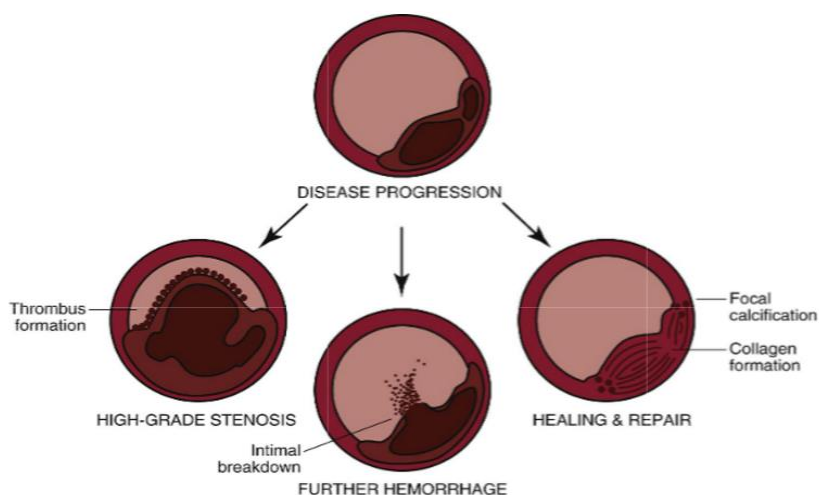
Στις μέρες μας ο όρος καρδιαγγειακή νόσος χρησιμοποιείται ευρέως για να περιγράψει ένα σύνολο νοσημάτων που προκύπτουν από τη στένωση ή απόφραξη των αρτηριών του ανθρώπινου

σώματος, δηλαδή εγκεφαλικές αρτηρίες, καρωτίδες, στεφανιαίες αρτηρίες, αρτηρίες των σπλάχνων, αρτηρίες των άνω και κάτω άκρων. Η στένωση – απόφραξη των αρτηριών στην καρδιαγγειακή νόσο είναι αποτέλεσμα της παθολογικής διαδικασίας καταστροφής της αρχιτεκτονικής του ενδοθηλίου του αγγείου που ονομάζεται αθηρωματική νόσος ή αθηροσκλήρωση. Ο όρος αθηροσκλήρωση είναι παράγωγο δύο ελληνικών λέξεων, «αθήρη» (πλιγούρι ή χυλός) και «σκληρός». Το 1755 ο Von Haller πρώτος εισήγαγε τον όρο «αθήρωμα» προκειμένου να περιγράψει έναν κοινότοπο τύπο πλάκας, ο οποίος κατά την ανατομή του με λεπτές τομές στον πυρήνα του, οδηγούσε στην έκκριση ενός κιτρινόχρωου, παχύρευστου περιχομένου. Το 1904 ο Marchand εισήγαγε τον όρο αθηροσκλήρωση αναγνωρίζοντας τη συσχέτιση της λιπώδους εκφύλισης του έσω χιτώνα του αγγείου και της απώλειας ελαστικότητάς του (stiffening) [4].

Η αθηροσκλήρωση είναι μία συστηματική νόσος των μεγάλου και μεσαίου μεγέθους αρτηριών στην οποία λιπίδια και προϊόντα ινικής συσσωρεύονται εντός του έσω χιτώνα (intima). Δεν πρέπει να συγχέεται με το γενικότερο όρο «αρτηριοσκλήρυνση», η οποία αφορά στη γενικευμένη πάχυνση των αρτηριών και απώλεια της ελαστικότητας τους ως αποτέλεσμα της εναπόθεσης πρωτεϊνών του πλάσματος και του αυξημένου ποσού θεμέλιας ουσίας [5].

Όλο το αρτηριακό σύστημα του ανθρώπου, από τις στεφανιαίες αρτηρίες που θα αιματώσουν την καρδιά έως και το αρτηρίδιο του εγκεφάλου, από την αορτή που θα μεταφέρει όλο τον όγκο του αίματος στο ανθρώπινο σώμα έως και τα περιφερικά αγγεία των δακτύλων των άκρων αποτελείται από τρεις χιτώνες. Τον έσω χιτώνα, το μέσο και τον έξω χιτώνα του αγγείου. Ο έσω χιτώνας(intima) δεν είναι τίποτε άλλο από μία μονοκύτταρη στοιβάδα(ενδοθήλιο) η οποία και έρχεται σε άμεση επαφή με τα έμμορφα συστατικά του αίματος και ο υπενδοθηλιακός χώρος, μία επί τα εκτός επένδυση του ενδοθηλίου. Έχει αυτοκρινή, παρακρινή και ενδοκρινή λειτουργία με μοναδικό σκοπό τη ρύθμιση του τόνου του αγγείου και της θρομβογένεσης, της συσσώρευσης δηλαδή των αιμοπεταλίων. Ως δυσλειτουργία του ενδοθηλίου θεωρείται η πρόωγη εκδήλωση του τραυματισμού του αγγείου και είναι πάντα παρούσα πριν την εκδήλωση της καρδιαγγειακής νόσου. Ο υπενδοθηλιακός χώρος είναι το μέρος που θα αναπτυχθεί η αθηροσκλήρωση. Ο μέσος χιτώνας αποτελείται από λεία μυϊκά κύτταρα ενώ ο έξω χιτώνας από συνδετικό ιστό και όργανα της αιμάτωσης και νεύρωσης του αγγείου. Συνοπτικά ο τραυματισμός του ενδοθηλίου από μηχανικά, χημικά-τοξικά, ενδογενή φλεγμονώδη ή μολυσματικά αίτια θα ευδώσει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων στο σημείο και την εισροή λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL)στον υπενδοθηλιακό χώρο. Η όλη διαδικασία θα πυροδοτήσει μια φλεγμονώδη αντίδραση που θα καταλήξει στη δημιουργία ενός λιπώδη πυρήνα στον υπενδοθηλιακό χώρο και στη στένωση του αγγείου προκαλώντας κώλυμα στην ομαλή ροή του αίματος [6].

Η στένωση αυτή δύναται α)να συνεχίσει να μεγαλώνει φτάνοντας έως και την απόφραξη του αγγείου (θρόμβωση), β)να σταθεροποιηθεί εφόσον ο οργανισμός αποτιτανώσει τη βλάβη (επασβέστωση του πυρήνα) και γ)να ραγεί και θραύσματα της αθηρωματικής πλάκας να κινηθούν με τη ροή του αίματος προς την περιφέρεια (εικόνα 1). Γίνεται κατανοητό ότι η εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας αναλόγως της εντόπισης μπορεί να οδηγήσει σε καρδιαγγειακό συμβάν εφόσον δεν προληφθεί. Στις στεφανιαίες αρτηρίες θα προκαλέσει στένωση, απόφραξη ή και εμβολισμό με αποτέλεσμα το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Στις καρωτίδες η αθηροσκλήρωση θα δώσει αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Στα κάτω άκρα θα προκαλέσει ισχαιμία σκέλους κ.ο.κ [6].



Εικόνα 1. Η εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας [6]

1.3 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αθηροσκλήρωσης.

Μέχρι και πριν από τέσσερις δεκαετίες, κατανοούσαμε την αθηροσκλήρωση ως την εναπόθεση λιπιδίων στην εσωτερική επιφάνεια των αρτηριών, με αποτέλεσμα τη στένωση του αυλού τους. Συγκεκριμένα όσο μεγαλύτερη και εντονότερη η εναπόθεση, τόσο σημαντικότερη και η στένωση και η πιθανότητα οξέος αγγειακού επεισοδίου. Στη συνέχεια αποδείχτηκε ότι τα οξέα αγγειακά επεισόδια δεν είναι συνήθως απόρροια μιας βαθμιαίας ανάπτυξης της πλάκας μέχρι του σημείου της απόφραξης, αλλά κυρίως προέρχονται από τη ρήξη μιας, μάλλον όχι και τόσο εκσεσημασμένης, πλάκας και την συνοδό δημιουργία θρόμβου. Αν και εξακολουθούμε να αγνοούμε τους ακριβείς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς δημιουργίας της αθηρωματικής νόσου, τις τελευταίες δεκαετίες έχει συντελεστεί μεγάλη πρόοδος στην αναγνώρισή του πλήθους των

μοριακών παραγόντων που παίρνουν μέρος στη δημιουργία και εξέλιξη του φαινομένου. Η διήθηση του αρτηριακού τοιχώματος από λιπίδια και συγκεκριμένα από LDL είναι αναμφισβήτητα ένας βασικός παράγοντας σχηματισμού της αθηρωματικής πλάκας. Αρχικά θεωρήθηκε πως η συσσώρευση των λιπιδίων είναι αποτέλεσμα της αυξημένης παρουσίας χοληστερόλης στον ορό αλλά και ανωμαλιών στη θεμέλια ουσία του ενδοθηλίου [7]. Θεωρήθηκε πως η έναρξη της αθηροσκλήρωσης συνδέεται με τραυματισμό του ενδοθηλίου όπως περιγράφηκε από τον Ross και τους συνεργάτες του. Το 1973, οι Ross και Glomset επιχείρησαν να συγκεντρώσουν και να ταιριάξουν διάφορες παρατηρήσεις σε μια ενοποιημένη υπόθεση που ονόμασαν «απόκριση στον τραυματισμό». Σε αυτήν την υπόθεση, πρότειναν ότι το αρχικό στάδιο της αθηρογένεσης ήταν η απογύμνωση του ενδοθηλίου που οδηγεί σε διάφορες αντισταθμιστικές αποκρίσεις οι οποίες αλλάζουν τις φυσιολογικές ομοιοστατικές ιδιότητες των αγγείων. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, ο τραυματισμός αυξάνει τη συγκολλητικότητα του ενδοθηλίου για τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια, και μεταβάλλει το τοπικό περιβάλλον από αντιθρομβωτικό σε προθρομβωτικό. Τα προσκολλημένα λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια απελευθερώνουν πλήθος από κυτταροκίνες, και διάφορους αγγειοδραστικούς, και αυξητικούς παράγοντες οι οποίοι ετοιμάζουν το περιβάλλον για μια φλεγμονώδη απόκριση. Αυτή η φλεγμονώδης απόκριση χαρακτηρίζεται από τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων από τον μέσω χιτώνα τα οποία μεταναστεύουν στην περιοχή της φλεγμονής και σχηματίζουν την πρωταρχική βλάβη. Τα μακροφάγα προσελκύονται στο αρτηριακό τοίχωμα και λαμβάνουν τις LDL σχηματίζοντας τα γνωστά «αφρώδη κύτταρα», που αποτελούν το χαρακτηριστικό γνώρισμα μιας πρώιμης αρτηριοσκληρυντικής βλάβης [8]. Μετά όμως από τη διαπίστωση ότι το αθήρωμα καλύπτεται τις περισσότερες φορές από ανέπαφο ενδοθήλιο, οδηγηθήκαμε στο συμπέρασμα πως η αθηρογένεση εμφανίζεται κυρίως σε δυσλειτουργικό ενδοθήλιο και όχι μόνο σε «τραυματισμένο» ενδοθήλιο. Σήμερα, αν και η κατακράτηση λιπών από την θεμέλια ουσία του υπενδοθηλιακού χώρου του έσω χιτώνα της αρτηρίας, θεωρείται ως ένα πρώιμο στάδιο της αθηροσκλήρωσης, ωστόσο, αναγνωρίζεται ότι ο καταρράκτης των αθηροσκληρωτικών γεγονότων είναι πολύ πιο πολύπλοκος. Όλο και περισσότεροι ερευνητές τείνουν να αντιμετωπίζουν την αθηροσκλήρωση ως μια φλεγμονώδη διαδικασία του οργανισμού καθώς στην περιοχή της αθηρογένεσης ανευρίσκεται ένας μεγάλος αριθμός φλεγμονωδών κυττάρων και κυτταροκινών. Γίνεται δηλαδή σαφές ότι ο διαταραγμένος μεταβολισμός των λιπιδίων δεν μπορεί να είναι ο μόνος ρυθμιστής των διαταραχών που χαρακτηρίζουν τη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας. Το ίδιο όμως ισχύει και με τους παράγοντες φλεγμονής καθώς έχει βρεθεί πως η επικέντρωση της θεραπείας στην αντιμετώπιση των παραγόντων φλεγμονής με τη χρήση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων δεν επέφερε κάποια βελτίωση στην εξέλιξη της αθηρωματικής βλάβης. Φαίνεται λοιπόν πως η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι αποτέλεσμα ενός συνόλου παραγόντων οι

οποίοι προκαλούν τη δημιουργία ενός διαταραγμένου μικροπεριβάλλοντος στο οποίο προσελκύονται κύτταρα που επάγουν διαδικασίες φλεγμονής [9].

Αν και τα φλεγμονώδη συστατικά του αίματος είναι παρόντα σε ολόκληρο το αγγειακό σύστημα, είναι συγκεκριμένες οι θέσεις εμφάνισης αθηροσκληρωτικών βλαβών. Οι θέσεις αυτές βρίσκονται κυρίως σε περιοχές όπου υπάρχει διαταραχή της μορφής της ροής του αίματος, για την ακρίβεια επικρατούν συνθήκες αυξημένης τριβής διαχωρισμού ή αυξημένης περιδίνισης. Στις θέσεις όπου επικρατούν οι προαναφερθείσες συνθήκες, ακόμα και απουσία αθηρώματος, ο έσω χιτώνας είναι παχύτερος. Τέτοιου είδους παχύνσεις απαντώνται ακόμη και σε παιδιά [10]. Η ασύμμετρη πάχυνση του έσω χιτώνα, είναι αποτέλεσμα αυξημένης παραγωγής πρωτεογλυκανών και άλλων μορφών εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας από τα λεία μυϊκά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος. Επομένως, η αρχική αυτή πάχυνση δεν χαρακτηρίζεται από υπερτροφία λείων μυϊκών κυττάρων αλλά από σχετική ακυτταρικότητα. Στη συνέχεια η παρουσία κάποιου επιβαρυντικού παράγοντα αθηροσκλήρωσης π.χ. υπέρταση, οδηγεί στις παθοφυσιολογικές διεργασίες της αθηρογένεσης. Μεταξύ της απλής πάχυνσης του έσω χιτώνα και της επιβεβαιωμένης και ιστολογικά αναγνωρισμένης αθηρωματικής βλάβης, τοποθετούνται τα γεγονότα που χαρακτηρίζονται ως εναρκτήρια της αθηρογένεσης. Η συσσώρευση των λιπιδίων και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου εξαιτίας της παρουσίας φλεγμονωδών και οξειδωτικών παραγόντων.

Η συσσώρευση των λιποπρωτεϊνικών μορίων είναι αδιαμφισβήτητα ένα από τα αρχικά βήματα στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας. Τίθεται όμως το ερώτημα αν η παρουσία τους οφείλεται σε αυξημένη είσοδό τους στον ενδοθηλιακό χώρο ή σε αυξημένη κατακράτησή τους. Όταν δηλαδή ο αριθμός των λιπιδίων στην κυκλοφορία του αίματος είναι μεγάλος συνεπάγεται και μεγαλύτερη παρουσία τους στο ενδοθήλιο; Ο Schwenke και οι συνεργάτες του, ιχνηθετώντας λιποπρωτεϊνικά μόρια, διαπίστωσαν σε ζώα ότι η κατακράτηση των λιπιδίων οφείλεται κυρίως σε μειωμένη έξοδο, παρά σε αυξημένη είσοδο και μεγαλύτερη διαπερατότητα [11]. Αν το ίδιο παρατηρείται και στον άνθρωπο, προκύπτει το ερώτημα τι είναι αυτό που συγκρατεί τα λιπίδια υπενδοθηλιακά. Διάφορες πειραματικές μελέτες σε ζώα έδειξαν πως η συγκράτηση των λιπιδίων στις περιοχές αυτές παρατηρείται πριν τη συσσώρευσή φλεγμονωδών κυττάρων, πριν δηλαδή τα μονοκύτταρα μεταναστεύσουν στον έσω χιτώνα του αγγείου. Φαίνεται πως οι μοριακές αλληλεπιδράσεις είναι κυρίως ιοντικής φύσεως, ανάμεσα σε θετικά φορτισμένες περιοχές των απολιποπρωτεϊνών Β που είναι συνδεδεμένες με τις LDL, με αρνητικά φορτισμένες πρωτεΐνες της θεμέλιας ουσίας όπως πρωτεογλυκάνες, κολλαγόνο και φιβρονεκτίνη. Πάντως, ενώ η παροδική λιποπρωτεϊνική διήθηση μπορεί να μην συνιστά παθολογικό φαινόμενο, μια πιο παρατεταμένη

κατακράτηση φαίνεται να οδηγεί σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου με την τροποποίηση και επαγωγή της φλεγμονής.

Ο όρος δυσλειτουργία του ενδοθηλίου χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη διαταραχή της δυναμικής ισορροπίας ανάμεσα στην παραγωγή αγγειοσυσπαστικών και αγγειοδιασταλτικών ουσιών. Όταν η ομοιόσταση αυτή διαταραχτεί, τότε υπερισχύει η παραγωγή αγγειοσυσπαστικών, προφλεγμονωδών και προθρομβωτικών ουσιών από το ενδοθήλιο. Ένα μόριο που φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην αλληλεπίδραση του ενδοθηλίου με τα λευκοκύτταρα είναι το αγγειακό κυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1 (vascular cell adhesion molecule 1/ VCAM-1), το ερέθισμα για την έκκριση του οποίου είναι πιθανότατα η ύπαρξη οξειδωμένων λιποπρωτεϊνών και λιπιδίων στο διαταραγμένο ενδοθήλιο των αγγείων και το σήμα θεωρείται πως δίνεται από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η ιντερλευκίνη 1β (IL1β) και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF). Άλλα μόρια που συμμετέχουν στην προσκόλληση στο ενδοθήλιο μονοκυττάρων και T-λεμφοκυττάρων είναι το μόριο προσκόλλησης ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) και η ομάδα των σελεκτινών, κυρίως η p-σελεκτίνη, ενώ επίσης σημαντικό ρόλο για τη διαπήδηση των κυττάρων φλεγμονής φαίνεται να διαδραματίζει η χυμειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων 1 (monocyte chemoattractant protein 1(MCP-1). Γενικά ένα μεγάλο πλήθος παραγόντων φαίνεται να συμμετέχει στη διαδικασία της φλεγμονής όπως η ιντερλευκίνη 8 (IL-8), ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PDGF), ο παράγοντας διέγερσης των μακροφάγων (MCSF) με διαδικασίες που άλλες έχουν αποδειχθεί και άλλες βρίσκονται υπό διερεύνηση [12].

Στο ενδοθήλιο προσκολλώνται επίσης και αιμοπετάλια. Η σύνδεση ενδοθηλίου-αιμοπεταλίων γίνεται με τη μεσολάβηση γλυκοπρωτεϊνών που εκφράζουν τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και τα οποία θα αναφερθούν εκτενώς στην πορεία. Τα αιμοπετάλια, βρίσκονται επίσης σε διαρκή αλληλεπίδραση με τα λευκοκύτταρα, είτε μέσω άμεσης κυτταρικής επαφής είτε με τη μεσολάβηση διαλυτών μορίων. Έτσι, τα αιμοπετάλια προκαλούν προσκόλληση και μετανάστευση διαφόρων τάξεων λεμφοκυττάρων (T βοηθητικών κυττάρων, T κυτταρολυτικών, NK –κυττάρων φυσικών φονέων και B λεμφοκυττάρων).

1.4 Στάδια αθηροσκλήρωσης

Παρά την αδιαμφισβήτη συσχέτιση των υψηλών επιπέδων της LDL με την αθηροσκλήρωση, είναι ενδιαφέρον ότι σε in vitro πειράματα τα σωματίδια των LDL δε φαίνεται να είναι αθηρογόνα. Αρχικά οι ερευνητές υπέθεσαν ότι ο σχηματισμός των αφρωδών κυττάρων, της κύριας παθοφυσιολογικής οντότητας που χαρακτηρίζει την αθηρωματική βλάβη, λάμβανε

χώρα μέσω των υποδοχέων της LDL. Εντούτοις μετά από μελέτες ασθενών που πάσχουν από οικογενή υπερχοληστερολαιμία και στερούνται υποδοχείς LDL, βρέθηκαν να παρουσιάζουν πρόωμη αθηροσκλήρωση από την πρώτη δεκαετία της ζωής τους [13]. Η σημερινή θεωρία της έναρξης της αθηροσκλήρωσης προτείνει ότι οι LDL οξειδώνονται στο αρτηριακό τοίχωμα όπου και στη συνέχεια προσλαμβάνονται από ειδικούς υποδοχείς των μακροφάγων (SR-A1 και SR-A2) για το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων. Κρίσιμο στάδιο για αυτήν την υπόθεση είναι ο μηχανισμός της οξείδωσης της LDL. Αν και οι γνώσεις για την υπεροξείδωση των λιποειδών της LDL είναι πολλές, η ακριβής οντότητα που είναι υπεύθυνη για την έναρξη της οξείδωσης των λιποειδών στα βιολογικά συστήματα δεν είναι γνωστή. Έχουν προταθεί διάφορα συστήματα που περιλαμβάνουν την ελεύθερη ρίζα του υδροξυλίου, το υπεροξυνιτρώδες, την ελεύθερη ρίζα της τυροσόλης ή ακόμη και ενζυμικά συστήματα όπως η λιποξυγονάση (LOX) [14].

Οποιοσδήποτε και αν είναι ο μηχανισμός έναρξης, η εισαγωγή μιας ελεύθερης ρίζας σε ένα λιποπρωτεϊνικό σωματίδιο, από τη φύση του, παράγει μια αλυσιδωτή αντίδραση, στην προσπάθεια σύζευξης των ασύζευκτων ηλεκτρονίων. Το προϊόν μιας τέτοιας αντίδρασης περιέχει πάντοτε μονό αριθμό ηλεκτρονίων και έτσι οδηγεί στην παραγωγή μιας ελεύθερης ρίζας. Το προϊόν αυτό της ελεύθερης ρίζας αντιδρά με ένα άλλο μη ριζικό μόριο, και με τον μηχανισμό αυτόν μια ελεύθερη ρίζα θα προσβάλλει πολλά γειτονικά μόρια LDL δημιουργώντας έτσι μια αλυσιδωτή αντίδραση οξείδωσης όλο και περισσότερων LDL [15].

Τα υδροϋπεροξειδία των λιποειδών που παράγονται μέσα στο σωματίδιο της LDL μπορούν να υδρολυθούν προς δραστικές αλδεΐδες και κετόνες, μέσω δραστηριότητας της φωσφολιπάσης A2, ή μέσω δραστηριότητας του Παράγοντα Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (PAF) που φαίνεται επίσης να συνδέεται με τις LDL [16]. Τα πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι ο PAF μπορεί να αποτελεί έναν μοριακό σύνδεσμο μεταξύ των πιο αποδεκτών θεωριών που ισχύουν για την αθηροσκλήρωση. Συγκεκριμένα, ο PAF είναι ο ισχυρότερος λιποειδικός μεσολαβητής της φλεγμονής που προκαλεί αυξημένη διαπερατότητα στο ενδοθήλιο, διαδραματίζει έναν σημαντικό ρόλο στις θρομβωτικές επιπλοκές, προκαλεί την ελευθέρωση δραστικών μορφών οξυγόνου, συμβάλλει στην οξείδωση της LDL και τέλος παράγεται κατά τη διάρκεια της οξείδωσης των LDL. Το 1993 ο Lehr και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι οι δράσεις των Ox-LDLs γίνονται μέσω του υποδοχέα του PAF, ο οποίος μπορεί να λειτουργήσει ως υποδοχέας και για τα PAF-ανάλογα που παράγονται κατά την υπεροξείδωση των φωσφολιποειδών σε μια αντίδραση που καταλύεται από ελεύθερες ρίζες. Στην εργασία εκείνη αποδείχτηκε ότι οι Ox-LDLs προκαλούσαν τη χαρακτηριστική κυλιόμενη κίνηση και την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο αγγείων, δράσεις οι οποίες μειώνονταν σημαντικά όταν χορηγούνταν στα πειραματόζωα ανταγωνιστές του PAF [17].

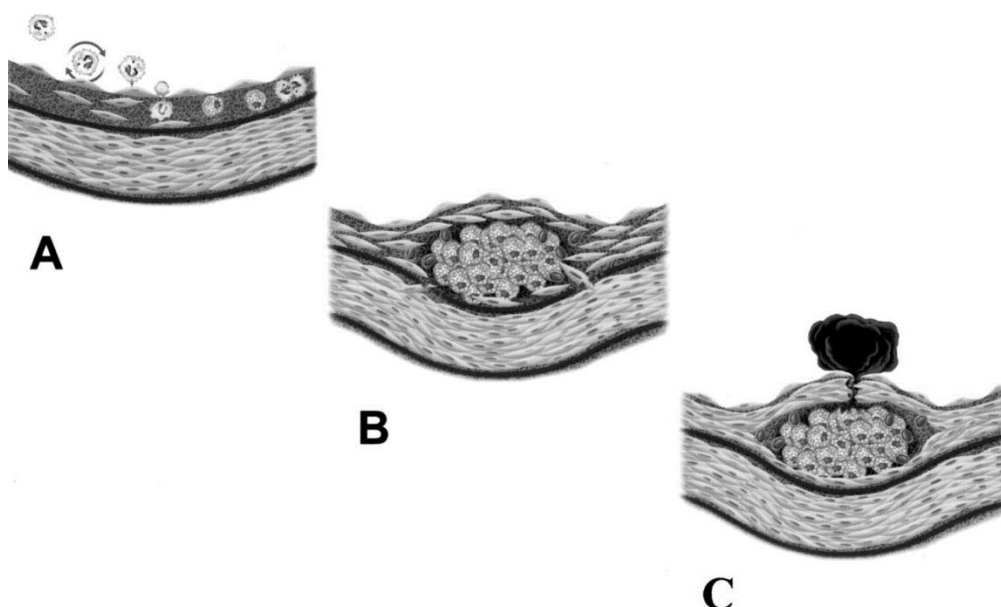
Από τη στιγμή της συσσώρευσης των λιπιδίων και της έναρξης της φλεγμονώδους διαδικασίας, η εξέλιξη στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκα είναι γνωστή. Η φλεγμονή συμμετέχει στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης από το πρώτο μέχρι και το τελευταίο στάδιο, τη δημιουργία των αποφρακτικών επιπλοκών. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων αντιστέκονται στην προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων, με την παρουσία ωστόσο διαφόρων παραγόντων όπως το κάπνισμα, η υπερλιπιδαιμική διαίτα, η υπέρταση, η υπεργλυκαιμία κ.λπ. , τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενεργοποιούνται και αυξάνεται η διαπερατότητά τους (εικόνα 2Α). Εξαιτίας της αυξημένης διαπερατότητας, η ox-LDL εισέρχεται στον έσω χιτώνα του αγγείου, όπου υφίσταται περαιτέρω οξείδωση, υδρόλυση και γενικά τροποποίηση στο μόριό της. Τα οξειδωμένα λιπίδια προκαλούν την έκφραση παραγόντων όπως τα VCAM-1 και ICAM-1 και προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η IL-1 β και ο TNF- α . Οι παράγοντες αυτοί προσελκύουν κυρίως μονοκύτταρα και T-λεμφοκύτταρα από τον αυλό. Αυτά τα προϊόντα στη συνέχεια, συμβάλλουν στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Η διαπερατότητα του ενδοθηλίου έχει ήδη αυξηθεί, με αποτέλεσμα ένα δυσλειτουργικό ενδοθήλιο. Η οικογένεια των μορίων των σελεκτινών και οι προσδέτες τους, μεσολαβούν στην αρχική αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων με το ενδοθήλιο. Αυτό επιτρέπει στα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια να εκτελούν μια κυλιόμενη κίνηση κατά μήκος του αγγειακού ενδοθηλίου. Στη συνέχεια, τα μόρια των ιντεγκρινών ενεργοποιούνται, μέσω της δέσμευσης του PAF από τον ειδικό υποδοχέα του, και σταματούν την κυλιόμενη κίνηση των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων, επιφέροντας καθήλωση των κυττάρων αυτών στο ενδοθήλιο [18].

Μόλις προσκολληθούν στο αρτηριακό ενδοθηλιακό τοίχωμα, τα μονοκύτταρα διαπερνούν την ενδοθηλιακή στιβάδα και εισέρχονται στον έσω χιτώνα του αγγείου, μια διαδικασία που απαιτεί την παρουσία του παράγοντα MCP-1 (εικόνα 2Β)). Πειράματα σε ποντίκια τα οποία υπολείπονταν στην έκφραση του MCP-1 έδειξαν πως η εναπόθεση οξειδωμένων λιπιδίων και η προσκόλληση των μακροφάγων στα αθηρωματικά αγγεία, ήταν μειωμένη παρά την υψηλή διαιτητική πρόσληψη λιπαρών [19]. Μόλις εισέλθουν στον έσω χιτώνα, τα μονοκύτταρα "ωριμάζουν" σε μακροφάγα και εκφράζουν υποδοχείς που προσλαμβάνουν την τροποποιημένη LDL και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα η παρουσία των οποίων χαρακτηρίζει τα αρχικά στάδια της αθηροσκλήρωσης. Η οξειδωμένη LDL (Ox-LDL) προωθεί το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων και αποτελεί χημειοτακτικό παράγοντα για τα μακροφάγα και τα T-λεμφοκύτταρα ενώ η κατακράτηση των LDL μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα οδηγεί σε παρατεταμένη οξείδωσή τους.

Οι συγκεντρώσεις αφρωδών κυττάρων αποτελούν την πρώτη αναγνωρίσιμη μακροσκοπικά αθηρωματική βλάβη, ελαφρώς κίτρινη και με επιμήκη διάταξη. Αυτές οι λιπώδεις γραμμώσεις ανευρίσκονται στο 50% των νεκροψιών σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 10-14 ετών,

τυπικά δεν προκαλούν θρομβωτικές επιπλοκές, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις εξελίσσονται σε ενδιάμεσες ή προχωρημένες βλάβες. Όσο λοιπόν εξελίσσεται η βλάβη, περισσότερα φαγοκύτταρα μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα, ενώ στην πορεία ακόμη και κύτταρα των λείων μυϊκών ινών φαγοκυτταρώνουν λιπίδια και μετατρέπονται και αυτά σε αφρώδη κύτταρα. . Η μεταφορά και ο πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών ινών προάγονται από διάφορες κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες που προέρχονται από τα διεγερμένα μακροφάγα και τις οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες. Τα λεία μυϊκά κύτταρα μιμούνται πλέον τη λειτουργία των ινοβλαστών και παράγουν εξωκυττάρια θεμέλια ουσία παράγοντας μια ινώδη κάψα. Η ινώδης κάψα χαρακτηρίζεται από ένα κυτταρικό περίβλημα, που συντίθεται από λεία μυϊκά κύτταρα, μακροφάγα και T λεμφοκύτταρα, επομένως χαρακτηρίζεται από φλεγμονώδη διήθηση που αυξάνει σταδιακά σε μέγεθος. Στο εσωτερικό υπάρχει ένας νεκρωτικός πυρήνας από αποπτωτικά νεκρωμένα αφρώδη κύτταρα και οξειδωμένη LDL. Τα εκφυλισμένα λεία μυϊκά κύτταρα δρουν ως πυρήνες οστέωσης για την εναπόθεση αλάτων ασβεστίου, μια διαδικασία που συμβαίνει ακόμη και σε μικρού μεγέθους αθηρωματικές πλάκες και μπορεί και αυτή να συμβάλει στην αύξηση του μεγέθους τους καθώς τα υποπροϊόντα της διαδικασίας ασβεστοποίησης προστίθενται στο νεκρωτικό πυρήνα της πλάκας.

Η σταθερότητα της ινώδους κάψας είναι ιδιαίτερα σημαντική για την εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας και την πρόγνωση του ασθενή. Όσο πιο ασταθής είναι η αθηρωματική πλάκα τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος διάβρωσης, θρόμβωσης ή αιμορραγίας. Στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας φαίνεται πως υπεισέρχονται πολλές διαφορετικές διαδικασίες όπως το μέγεθος της πλάκας, διάφορα πρωτεολυτικά ένζυμα αλλά και η παρουσία T-λεμφοκυττάρων. Τα T-λεμφοκύτταρα εκκρίνουν κυτταροκίνες, όπως η ιντερφερόνη-γ, οι οποίες μπορούν να αναστείλουν τη παραγωγή του κολλαγόνου από τα λεία μυϊκά κύτταρα αποσταθεροποιώντας την ινώδη κάψα του αθηρώματος και προκαλώντας ρήξη (εικόνα 2C) [20].



Εικόνα 2. Τα στάδια της αθηροσκλήρωσης [20]

A:Αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου

B:Τα μονοκύτταρα διαπερνούν την ενδοθηλιακή στιβάδα και σχηματίζουν το αθήρωμα

C:Ρήξη της κάψας του αθηρώματος

1.5 Παράγοντες κινδύνου αθηρωματικής νόσου.

Η πρόοδος που σημειώθηκε τις τελευταίες δεκαετίες στην κατανόηση της παθογένεσης της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου οδήγησε στη γενικότερη ιδέα των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, οι οποίες πρωτο-δημοσιεύτηκαν στην «Framingham Heart Study» [33]. Η αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου στην καρδιαγγειακή νόσο αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στην ακριβέστερη καθοδήγηση της πρωταρχικής και δευτερεύουσας πρόληψης, η δε συμμόρφωση των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο στην τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου είναι υψίστης σημασίας [21].

Ορισμένοι παράγοντες κινδύνου είναι κληρονομούμενοι, κατά συνέπεια είναι αδύνατον να ελεγχθούν πλήρως, ενώ άλλοι είναι επίκτητοι ή συσχετίζονται με περιβαλλοντικούς και συμπεριφορικούς παράγοντες και κατά συνέπεια είναι εν δυνάμει ελεγχόμενοι. Τα τελευταία χρόνια νέοι παράγοντες κινδύνου, που δεν είχαν συσχετιστεί με την καρδιαγγειακή νόσο, έχουν

ενοχοποιηθεί. Το 1999 η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία ταξινομήσε τους παράγοντες κινδύνου σε τρεις κατηγορίες : παραδοσιακούς/συμβατικούς (traditional/conventional), δηλαδή οι συνήθεις παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι φαίνεται να έχουν άμεση επίδραση στην αθηρογένεση, προδιαθεσικούς (predisposing) οι οποίοι μπορεί να ευοδώσουν τη δράση των παραδοσιακών παραγόντων αλλά μπορούν να δράσουν και ανεξάρτητα στη δημιουργία αθηρωματικής νόσου, προαιρετικούς (conditional) που συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο παρότι η συνεισφορά τους, έμμεσα ή άμεσα στη νόσο, δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Οι περισσότεροι συγγραφείς προτείνουν ότι αυτοί οι παράγοντες πιθανών εγείρουν τον κίνδυνο της καρδιαγγειακής νόσου επί της παρουσία όμως και άλλων παραγόντων. Έκτοτε εκτενής έρευνα σε όλα τα κλινικά πεδία της αθηροσκλήρωσης έχει αναγνωρίσει πολλούς νέους αναδυόμενους παράγοντες κινδύνου ή δείκτες (markers) αθηροσκλήρωσης, οι οποίοι παρόλα αυτά χρίζουν περαιτέρω μελέτης [πίνακας 1,6].

Πίνακας 1.Οι κατηγορίες των παραγόντων κινδύνου για αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακή νόσο [6]

Categories of Risk Factors for Atherosclerosis and Cardiovascular Diseases		
Conventional	Emerging (Novel)	Hemostatic factors and hypercoagulable states
Smoking	Inflammatory markers	Lupus anticoagulant and antiphospholipid Ab
Diabetes mellitus	Serum amyloid A	D-dimers
Hyperlipidemia	White blood cell count	Markers of platelet activation
Hypertension	Cytokines (e.g., IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-18, monocyte chemotactic protein-1)	Tissue plasminogen activator
	Cell adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, P-selectin)	Plasminogen activator inhibitor-1
Predisposing	Soluble CD40 ligand	Prothrombin 1 and 2
Advanced age	Protease-activated receptors	Protein Z
Overweight and obesity	Erythrocyte sedimentation rate	Matrix metalloproteinases
Physical inactivity	Lipoprotein-associated phospholipase A ₂	Adipokines: leptin, adiponectin
Gender: male sex, postmenopausal women	Infectious agents	Endothelial progenitor cells
Insulin resistance	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	Creatinine
Family history and genetics	Cytomegalovirus	Urate
Behavioral and socioeconomic factors—race	Herpes simplex virus types 1 and 2	Microalbuminuria
	<i>Helicobacter pylori</i>	Small dense low-density lipoprotein
Conditional	Hepatitis A virus	Oxidative stress
Homocysteine	Vascular calcification markers	Oxidized low-density lipoprotein
C-reactive protein (high-sensitivity CRP)	Osteopontin	Lectin-like oxidized LDL receptor-1
Fibrinogen	Osteoprotegerin	Myeloperoxidase
Lipoprotein (a)	Fetuin	Oxidant capacity
Hypertriglyceridemia		Reactive oxygen species
		Others
		Miscellaneous
		Alcohol
		Pregnancy-associated plasma protein-A
		Asymmetric dimethylarginine
		Heat shock proteins

1.5.1 Συμβατικοί παράγοντες κινδύνου

Οι συμβατικοί παράγοντες κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο είναι παρόμοιοι είτε η νόσος αφορά στεφανιαίες αρτηρίες, αγγεία των άκρων, καρωτίδες και γενικά οποιοδήποτε αγγειακό πεδίο. Αποτελούν 4 διαφορετικές οντότητες. Είναι το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία και η αρτηριακή υπέρταση.

1.5.1.1 Κάπνισμα

Το κάπνισμα συνεχίζει να έχει καταστροφική επίπτωση στη δημόσια υγεία και αποτελεί κρίσιμο παράγοντα κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο. Στις ΗΠΑ εκτιμάται ότι κατά την περίοδο 2000-2004, 443000 θάνατοι ετησίως αποδόθηκαν στο κάπνισμα με τους 128000 θανάτους να οφείλονται σε καρδιαγγειακή νόσο και 161000 στις κακοήθειες. Το κόστος του καπνίσματος στις ΗΠΑ εκτιμάται στα 193 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως εκ των οποίων τα 97 δις αποδίδονται σε απώλεια παραγωγικότητα και 96 δις σε έξοδα νοσηλείας. Παρά τα ανησυχητικά στατιστικά στοιχεία όμως, η εκτιμώμενη κατανάλωση τσιγάρων στις ΗΠΑ για το 2006 ήταν 371 δις τεμάχια με το κάπνισμα να παραμένει ο κυριότερος προβλέψιμος λόγος ασθένειας και θανάτου στις ΗΠΑ. Παρότι ο επιπολασμός του καπνίσματος έχει μειωθεί τα τελευταία 10 χρόνια, 1 στους 5 ενήλικες Αμερικανούς (45,3 εκατομμύρια άτομα) καπνίζουν σε καθημερινή βάση [22].

1.5.1.2 Διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία, αποτέλεσμα είτε της έλλειψης παραγωγής ινσουλίνης (τύπος 1), είτε σε αντίσταση στην ινσουλίνη (τύπος 2). Τις τελευταίες δεκαετίες έχει παρατηρηθεί μία ανησυχητική αύξηση του παγκόσμιου επιπολασμού του διαβήτη. Το κόστος του εκάστοτε συστήματος υγείας είναι τεράστιο επειδή οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη χρίζουν φαρμακευτικής περίθαλψης που στοιχίζει διπλάσια ή και τριπλάσια συγκριτικά με τον υπόλοιπο πληθυσμό. Οι επιβλαβείς συνέπειες του διαβήτη είναι κυρίως αγγειακές και συνήθως χωρίζονται σε μικροαγγειακές και μακροαγγειακές κατηγορίες, στις οποίες ανήκει και η αθηροσκλήρωση. Πάνω από 230000 θάνατοι σχετιζόμενοι με διαβήτη ετησίως στις ΗΠΑ οφείλονται σε καρδιαγγειακή νόσο. Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη έχουν διπλάσια έως τριπλάσια πιθανότητα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ενώ το 75% ασθενών με διαβήτη πεθαίνουν από επιπλοκές σχετιζόμενες με στεφανιαία νόσο. Το κοινωνικό και οικονομικό κόστος αναμένεται να αυξηθεί τις επόμενες δεκαετίες καθώς ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη συνεχίζει να αυξάνεται παγκοσμίως. Εκτιμάται ότι παγκοσμίως, 366 εκατομμύρια ανθρώπων νοσούν μέχρι και σήμερα από σακχαρώδη διαβήτη. Ο αριθμός αυτός αναμένεται να

ανέλθει στα 500 εκατομμύρια μέχρι το 2030, δηλαδή η αύξηση του επιπολασμού του διαβήτη είναι 1,7 φορές γρηγορότερη από την αύξηση του ανθρώπινου πληθυσμού [23].

1.5.1.3 Υπερλιπιδαιμία

Κλινικές έρευνες έχουν πλέον αποδείξει το ρόλο των αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών στην παθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου, αλλά και την ευεργετική δράση της τροποποίησης του λιπιδαιμικού προφίλ του ασθενή, τόσο σε επίπεδο πρόληψης όσο και στη βελτίωση υπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου. Η ανάγκη δε της πρόληψης και θεραπείας της νόσου, ιδιαίτερα σε νέα άτομα, ώθησε καρδιολογικές εταιρίες ανά τον κόσμο να διαμορφώσουν και αναγγείλουν συγκεκριμένες οδηγίες για διάγνωση υπερλιπιδαιμίας και θεραπεία αυτής. Οδηγίες που σε πολλές περιπτώσεις δέχθηκαν και αναθεώρησης με αποτέλεσμα ακόμη και μόλις αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ή LDL στο αίμα να θεωρούνται πλέον ικανά για έναρξη αντιλιπιδαιμικής φαρμακευτικής αγωγής. Είναι πλέον κανόνας δε, στις χώρες του δυτικού κόσμου, η χορήγηση αντιλιπιδαιμικών δισκίων ακόμη και σε ασθενείς που δεν ανήκουν στην κατηγορία των υπερλιπιδαιμικών, τουλάχιστον όπως ορίζεται στις μέρες μας, αλλά εμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο. Και όλα αυτά σε μια προσπάθεια να μειωθούν οι καρδιαγγειακοί θάνατοι που όπως φαίνεται αποτελούν μείζονα αιτία θανάτου στον κόσμο. [24].

1.5.1.4 Υπέρταση

Η αρτηριακή υπέρταση έχει φανεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης και αποτελεί έτσι μείζονα παράγοντα κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου. Στις ΗΠΑ θεωρείται μία από τις επικρατούσες, σε ποσοστό, ασθένειες στο γενικό πληθυσμό. Σύμφωνα με την εθνική μελέτη «National Health and Nutrition Examination Survey» (NHANES, 2009-2010), εκτιμάται ότι 64 εκατομμύρια ή 28,6% του ενήλικου πληθυσμού πάσχει από υπέρταση [25]. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην προαναφερθείσα έρευνα ως υπέρταση ορίστηκε αύξηση της συστολικής πίεσης πάνω από 140mmHg, διαστολική πάνω από 90 mmHg, ή εναλλακτικά άτομα που λαμβάνουν ήδη αντι-υπερτασική αγωγή. Εάν δε η μελέτη συγκριθεί με αυτήν της παλαιότερης δεκαετίας (1999-2000), στην οποία το ποσοστό υπέρτασης στο γενικό πληθυσμό άγγιζε το 24%, εύκολα μπορούμε να βγάλουμε το συμπέρασμα ότι ο επιπολασμός της νόσου αυξάνεται σημαντικά. Η αύξηση αυτή αποδίδεται δε στην αύξηση του πληθυσμού των υπερήλικων καθώς και των παχύσαρκων ατόμων [26]. Φαίνεται να υπάρχει μια περίπου γραμμική συσχέτιση της αύξησης της πίεσης του αίματος με τα αυξανόμενα περιστατικά των αρτηριοσκληρυντικών

αγγειακών ασθενειών, με μια αύξηση των 7 mm Hg της διαστολικής πίεσης αίματος να αντιστοιχεί σε μια αύξηση κατά 27% όσον αφορά την πιθανότητα για έμφραγμα του μυοκαρδίου, και κατά 42% αύξηση όσον αφορά το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Εντούτοις η αντιυπερτασική θεραπεία έχει αποδειχθεί αποτελεσματικότερη στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, όπου μια μείωση της πίεσης του αίματος κατά 5-6 mm Hg αντιστοιχεί σε 42% μείωση του κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Αντίθετα η ίδια μείωση της πίεσης του αίματος οδηγεί σε μείωση για τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου μόλις κατά 14% [27].

1.5.2 Προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου

Αν και η αθηροσκλήρωση μπορεί να βρεθεί ακόμα και σε ασθενείς νεαρής ηλικίας, ο παράγοντας αυξημένη ηλικία έχει κυρίαρχο ρόλο στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Με το ίδιο ακριβώς σκεπτικό, αν και αθηροσκλήρωση απαντάται και σε ασθενείς χαμηλού σωματικού βάρους, η παχυσαρκία, που συνοδεύεται συνήθως από διαβήτη, υπερλιπιδαιμία και υπέρταση, αλλά και αυτόνομα, ως πρωταρχικός μηχανισμός πυροδότησης αθηρωματικών αλλαγών μέσω της δράσης των λιποκυττάρων, αποτελεί έναν εξίσου σημαντικό παράγοντα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν επίσης το θετικό οικογενειακό ιστορικό, το φύλλο (συχνότερο σε άνδρες), η αντίσταση στην ινσουλίνη, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και διάφοροι συμπεριφορικοί και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες.

1.5.3 Προαιρετικοί παράγοντες κινδύνου

Η περιγραφή των προαιρετικών κινδύνων εμφάνισης καρδιαγγειακή νόσου ξεκίνησε αρχικά ως ένας επιπλέον παράγοντας κινδύνου που έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει τη νόσο σε συνδυασμό πάντα με την ύπαρξη κάποιου από τους κλασσικούς παράγοντες. Αν και τα τελευταία χρόνια η μελέτη των παραγόντων αυτών κατευθύνεται περισσότερο σε μια πιο ανεξάρτητη δράση τους στο μηχανισμό δημιουργίας της αθηροσκλήρωσης, εντούτοις απαιτείται ακόμη μεγαλύτερος αριθμός ερευνών που θα προσφέρουν ισχυρή πιστοποίηση της συμβολής τους στον αθηροσκληρωτικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό.

1.5.3.1 Ομοκυστεΐνη

Κατά τις δύο τελευταίες δεκαετίες, η υπερομοκυστεϊναιμία αναδείχθηκε ως παράγων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Η συσχέτιση αγγειακής νόσου και αυξημένων επιπέδων ομοκυστεϊνης πρωτοπεριγράφηκε το 1969 [28]. Η ομοκυστεϊνη είναι ένα θειούχο αμινοξύ, προέρχεται από την απομεθυλίωση της μεθειονίνης των τροφών και συνδέει τον κύκλο της μεθειονίνης με τον κύκλο του φυλλικού οξέος. Στο γενικό πληθυσμό είναι αρκετά συχνή μια ήπια (15-30 μ mol/l) έως και μέτρια (30-100 μ mol/l) αύξηση των επιπέδων ομοκυστεϊνης, η οποία μπορεί να συσχετίζεται με γονιδιακές μεταλλάξεις, με διαταραχές στην πρόσληψη βιταμινών ή με τη χρήση κάποιων φαρμάκων. Το ένζυμο που συχνότερα οδηγεί σε υπερομοκυστεϊναιμία είναι η μεθυλένο-τετραϋδροφυλική ρεδοκτάση (MTHFR), για το οποίο έχει βρεθεί πως το 50% περίπου του Ελληνικού πληθυσμού είναι ετεροζυγώτες, φέρουν δηλαδή τη μετάλλαξη στο ένα αλληλόμορφο γονίδιο [29]. Η υπερομοκυστεϊναιμία έχει συσχετιστεί και με άλλες παθολογικές καταστάσεις, όσων αφορά όμως το μηχανισμό της αθηρωμάτωσης, πιστεύεται πως η συμμετοχή της έγκειται στην ευόδωση της συσσώρευσης λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων στις αθηρωματικές περιοχές αλλά και στην ελάττωση παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου (NO). Έχει βρεθεί επίσης πως ένα προϊόν του μεταβολισμού της, η θειονολακτόνη, ευοδώνει την ενδοκυττάρωση μορίων LDL χοληστερόλης από τα μακροφάγα [30].

Η αύξηση των επιπέδων ομοκυστεϊνης φαίνεται να συσχετίζεται αντίστροφα με τις συγκεντρώσεις ορισμένων βιταμινών όπως το φυλλικό οξύ και τις βιταμίνες B12 και B6. Αν και έχει πραγματοποιηθεί ένα πλήθος ερευνών σχετικά με τη σημασία χορήγησης των βιταμινών αυτών κυρίως στο ηλικιωμένο πληθυσμό, όπου παρατηρείται εντονότερα μείωση των επιπέδων τους, που αποδεικνύουν την μείωση των επιπέδων ομοκυστεϊνης, η χορήγηση των παραπάνω βιταμινών δεν έχει υιοθετηθεί ως γενική σύσταση. Αυτό οφείλεται στο γεγονός πως η συσχέτιση της υπερομοκυστεϊναιμίας και του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου δεν είναι ακόμη ισχυρή, αλλά και γιατί ορισμένοι ερευνητές εγείρουν ζήτημα ασφάλειας στην χορήγηση κυρίως του φυλλικού οξέος και τούτο διότι, σύμφωνα με νεότερες μελέτες η αθηροσκλήρωση μπορεί να μην σχετίζεται μόνο με υπομεθυλίωση του DNA αλλά ενίοτε και με υπερμεθυλίωση του [31].

1.5.3.2 C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)

Η C αντιδρώσα πρωτεΐνη παράγεται ως επί τω πλείστο στο ήπαρ, ως πρωτεΐνη οξείας φάσης. Είναι ένας δείκτης για κλινική χρήση που φαίνεται ότι συνδέεται με την καρδιαγγειακή νόσο και τους σχετιζόμενους με αυτήν παράγοντες κινδύνου. Η περιγραφή της ως παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου οφείλεται στην ικανότητά της να διεγείρει την παραγωγή μορίων προσκόλλησης, τη συσσώρευση των λευκοκυττάρων και την μείωση του NO [32]. Η συμμετοχή

της ως προγνωστικός παράγοντας κινδύνου στην καρδιαγγειακή νόσο αμφισβητείται, καθώς υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν την αύξηση της υψηλής ευαισθησίας CRP με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο αλλά και μελέτες που δεν οδηγούν σε παρόμοια συσχέτιση [33]. Φαίνεται ότι μείωση της φλεγμονώδους διεργασίας γενικά και ειδικότερα η μείωση της CRP συνοδεύει σε ένα βαθμό όλες τις θετικές παρεμβάσεις σε σχέση με τη στεφανιαία νόσο π.χ διακοπή του καπνίσματος, απώλεια βάρους κ.ά. Για παράδειγμα, αυτό που προτείνεται στους παχύσαρκους ασθενείς για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι η μείωση του σωματικού βάρους. Η απώλεια σωματικού βάρους, ανεξάρτητα από το αν θα επιτευχθεί με πρωτεϊνικές δίαιτες, με δίαιτες φυσιολογικών υδατανθράκων ή σε συνδυασμό με άσκηση, θα οδηγήσει σε μείωση της φλεγμονώδους διαδικασίας όπως αυτή θα αντανakλάται στη CRP. Η σχέση της απώλειας βάρους με τη μείωση της CRP, ενδεχομένως να εξηγείται μερικώς και από τη βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας [34]. Επομένως άτομα με αυξημένη C αντιδρώσα πρωτεΐνη, βρίσκονται στο επίκεντρο της στόχευσης για υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις και αλλαγή του τρόπου ζωής.

1.5.3.3 Ινωδογόνο

Η συμμετοχή του ινωδογόνου στο μηχανισμό δημιουργίας της αθηρωματικής πλάκας είναι γνωστή και επιβεβαιωμένη εδώ και πολλά χρόνια. Διάφορες μελέτες ωστόσο μετά το 1990 αποδεικνύουν τον ανεξάρτητο ρόλο του στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Όπως είναι γνωστό, στο μηχανισμό της θρόμβωσης, το ινωδογόνο και η παραγόμενη εξ' αυτού ινική ισχυροποιεί το θρόμβο και προσελκύει και άλλα αιμοπετάλια ενώ με τη σύνδεσή του με το πλασμινογόνο επάγει τη διαδικασία της ινωδόλυσης. Τα προϊόντα αποικοδόμησης του ινώδους D-Dimers, συνδέονται με επανειλημμένα οξέα στεφανιαία επεισόδια αλλά και με φλεβοθρόμβωση [35].

1.5.3.4 Λιποπρωτεΐνη-α

Η λιποπρωτεΐνη-α [Lp(a)] θεωρείται ως ένας ακόμη από τους νεότερους αναδυόμενους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Η Lp(a) αποτελείται από δύο αποπρωτεΐνες. Η μία είναι η απολιποπρωτεΐνη B-100 που αποτελεί συστατικό της LDL και η άλλη η απολιποπρωτεΐνη A. Η απολιποπρωτεΐνη B-100 και η απολιποπρωτεΐνη (ApoA) συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικό δεσμό. Η δομή της Lp(a) παρουσιάζει ομοιότητες με τη δομή του πλασμινογόνου, έτσι αρχικά δημιουργήθηκε η σκέψη συσχέτισης της όχι μόνο της δομής αλλά και της λειτουργικότητας. Σε περαιτέρω μελέτες όμως φάνηκε πως ο ρόλος της επικεντρώνεται περισσότερο στη λειτουργία του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου - 1 (PAI-1) και

συγκεκριμένα προκαλεί την αύξησή του, με αποτέλεσμα την αναστολή της μετατροπής του πλασμινογόνου σε πλασμίνη, γεγονός το οποίο οδηγεί σε μείωση της ινωδόλυσης και αύξησης του μεγέθους του θρόμβου [36]. Επιπλέον, στις περιοχές των αθηροσκληρωτικών βλαβών βρίσκεται Lp(a), η οποία όπως και η LDL, υφίσταται οξείδωση και προσλαμβάνεται από μακροφάγα, που έτσι μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα προάγοντας την αθηροσκληρωτική διαδικασία, ενώ ακόμα πιο πρόσφατες μελέτες επισημαίνουν τη συμμετοχή της στη φλεγμονώδη διαδικασία καθώς έχει βρεθεί πως επάγει την παραγωγή ιντερλευκίνης 6 από τα μονοκύτταρα [37]. Παρά την παρουσία μελετών που αποδεικνύουν την συμμετοχή της Lp(a) στην παθοφυσιολογία της αθηρωματικής νόσου, η συνεκτίμησή της στον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου δεν έχει ευοδωθεί στο γενικό πληθυσμό.

Κεφάλαιο 2 Αιμοπετάλια

2.1 Ο ρόλος των αιμοπεταλίων

Τα αιμοπετάλια, γνωστά και ως θρομβοκύτταρα, είναι απύρρηνα κύτταρα, τα μικρότερα κύτταρα του σώματός μας. Ο κυριότερος ρόλος τους είναι η συμμετοχή τους στην αιμόσταση. Η αιμόσταση είναι ένας φυσιολογικός μηχανισμός που αποσκοπεί κυρίως στην επίσχεση της αιμορραγίας με το σχηματισμό του αιμοστατικού θρόμβου στο σημείο της βλάβης του αγγείου. Αντίθετα ο όρος θρόμβωση αναφέρεται στο σχηματισμό παθολογικού θρόμβου και στην απόφραξη του αγγειακού αυλού που οφείλεται σε διαταραχές της αιμόστασης. Έτσι η θρόμβωση θεωρείται ως μια έκφραση της φυσιολογικής αιμόστασης που λαμβάνει όμως χώρα σε λάθος μέρος.

Η μεμβράνη των αιμοπεταλίων αποτελείται από στιβάδα φωσφολιπιδίων η οποία περιβάλλεται εξωτερικά από τον γλυκοκάλυκα και εσωτερικά από γλυκοπρωτεΐνες. Η φωσφολιπιδική στιβάδα είναι διπλή και απαρτίζεται εξωτερικά κυρίως από σφιγγομυελίνη και φωσφατιδυλοχολίνη, δεν παίρνει μέρος στην αιμόσταση και έχει ουδέτερο ή αρνητικό φορτίο, ενώ εσωτερικά κυρίως από φωσφατιδυλοσερίνη (PS) και φωσφατιδυλεθανολαμίνη (PE) με αρνητικό ηλεκτρικό φορτίο, διαθέτει σημαντικούς για την αιμόσταση υποδοχείς (γλυκοπρωτεΐνες) και επομένως παίρνει μέρος στην αιμόσταση.

Τα μη ενεργοποιημένα αιμοπετάλια δε διαθέτουν πηκτική δραστηριότητα, ακριβώς λόγω της επένδυσής τους με το γλυκοκάλυκα που αποτελείται από υδατάνθρακες και σιαλικό οξύ, και φέρει αρνητικό ηλεκτρικό φορτίο. Κατά την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μετά από τον τραυματισμό των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων και την απελευθέρωση του ιστικού

παράγοντα(TF), η εσωτερική στιβάδα που περιέχει PS ξεδιπλώνεται προς τα έξω (flip-flop) και με τον τρόπο αυτό αποκαλύπτει τους απαραίτητους γλυκοπρωτεϊνικούς υποδοχείς που θα πάρουν μέρος στη διαδικασία της αιμόστασης. Το σχήμα τους από δισκοειδές μετατρέπεται σε σφαιρικό, γεγονός που καθιστά τους υποδοχείς περισσότερο προσιτούς στα μόρια προσκόλλησης. Συγχρόνως αναπτύσσονται προσεκβολές και ψευδοπόδια που διευκολύνουν την προσκόλληση των αιμοπεταλίων, αλλά και τη σύνδεσή τους με τα γειτονικά αιμοπετάλια. Κατά την ενεργοποίησή τους απελευθερώνονται 3 διαφορετικά είδη κοκκίων (α , δ και λ) τα οποία περιέχουν ένα μεγάλο αριθμό παραγόντων, οι οποίοι προάγουν την συσσώρευση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων αλλά και τη δημιουργία του δευτερογενούς, σταθερού θρόμβου, του ινώδους. Τα σημαντικότερα μόρια σύνδεσης παράγονται από τα α -κοκκία, όπως ο παράγοντας von Willebrand, που συνδέεται με την GPIb/IX/V μεμβρανική πρωτεΐνη και το ινωδογόνο που συνδέεται με την GPIIb/IIIa [38 (πίνακας 2)].

Πίνακας 2. Τα σημαντικότερα μόρια σύνδεσης των αιμοπεταλίων [38]

Platelet Surface Receptors for Adhesive Proteins			
GP designation	Integrin designation	Other names	Primary ligands
GPIa-IIa	$\alpha_1\beta_1$	VLA-2	Collagen
GPIb-V-IX	n/a	CD42	Von Willebrand Factor
GPIc-IIa	$\alpha_5\beta_1$	VLA-5	Fibronectin
GPIIb-IIIa	$\alpha_{IIb}\beta_3$	CD61 (β subunit), CD41	Fibrinogen (and several others)
GPIV	n/a	GPIIB, CD36	Collagen

Στο κυτταρόπλασμα των αιμοπεταλίων υπάρχουν επίσης λυσοσώματα που περιέχουν υδρολυτικά ένζυμα όπως β -εξοζαμινιδάση και η β -γλυκουρονιδάση. Επίσης στη μεμβράνη των α -κοκκίων υπάρχει η P-σελεκτίνη, μια γλυκοπρωτεΐνη, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων με τα λευκοκύτταρα ή το ενδοθήλιο [38,39]

Υπό φυσιολογικές συνθήκες τα αιμοπετάλια κυκλοφορούν σε μη ενεργοποιημένη μορφή και δεν μπορούν να προσκολληθούν στα ενδοθηλιακά κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος ή σε άλλα κύτταρα του αίματος, ούτε να συσσωρευτούν μεταξύ τους. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μπορεί να γίνει μέσω αγωνιστών όπως είναι η θρομβίνη, το ADP, η TxA₂ (θρομβοξάνη A₂), το κολλαγόνο, ο PAF, η σεροτονίνη, η επινεφρίνη, καθώς και πολλά συστατικά που εκτίθενται σε φυσιολογικά αγγεία μετά από κάποια αγγειακή βλάβη ή σε αρτηριοσκληρυντικά αγγεία μετά από σπάσιμο της αρτηριοσκληρυντικής πλάκας. Οι περισσότεροι από αυτούς τους ενεργοποιητές ελευθερώνονται ή βιοσυντίθενται στο χώρο του αγγειακού τραυματισμού. Οι αγωνιστές αυτοί συνδέονται σε ειδικούς υποδοχείς της μεμβράνης των αιμοπεταλίων και τα ενεργοποιούν διαμέσου του σχηματισμού ενδοκυττάρων αγγελιοφόρων μορίων όπως είναι για παράδειγμα η διακυλογλυκερόλη.

Συγχρόνως, τα αιμοπετάλια διεγείρονται από το ADP που απελευθερώνεται από τα αιμολυμένα ερυθροκύτταρα και τα τραυματισμένα ενδοθηλιακά κύτταρα της περιοχής ή δεσμεύονται από τις σελεκτίνες που απελευθερώνονται από τα λευκοκύτταρα και τα τραυματισμένα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ η δράση τους ενισχύεται από τη συμμετοχή του παράγοντα PAF των λευκοκυττάρων, αλλά και των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Επομένως, η απελευθέρωση του ιστικού παράγοντα (TF) λόγω τραυματισμού του ενδοθηλίου του αγγείου αλλά και του κολλαγόνου, και η σύνδεσή τους με διάφορους παράγοντες και μόρια που κυκλοφορούν φυσιολογικά, σε μικρές ποσότητες, στο αίμα (VIIa, von Willebrand, Ca^{++} , ADP) έχουν σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της θρομβίνης η οποία κυκλοφορεί σε μικρές ανενεργές συγκεντρώσεις στο αίμα. Έστω και αυτή η μικρή συγκέντρωση θρομβίνης μπορεί να συνδεθεί σε ειδικούς υποδοχείς της επιφάνειας των μη ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων, η οποία προκαλεί την ολοκληρωτική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων αλλά και την πλήρη ενεργοποίηση των παραγόντων V και VIII οδηγώντας έτσι στην ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης, η οποία οδηγεί σε περαιτέρω παραγωγή θρομβίνης, με τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός σταθερού αιμοπεταλιακού θρόμβου [40].

Η συμμετοχή της αιμοπεταλιακής μεμβράνης καθιστά την αποτελεσματικότητα των αντιδράσεων αυτών εκατοντάδες φορές μεγαλύτερη απ' ό,τι αν οι αντιδράσεις αυτές λάμβαναν χώρα μεμονωμένα. Η δημιουργία της θρομβίνης πάνω στην αιμοπεταλιακή επιφάνεια προφυλάσσει τους ενεργοποιημένους παράγοντες της πήξης από τους φυσικούς αναστολείς τους που κυκλοφορούν στο πλάσμα, ενώ διασφαλίζει το σχηματισμό ινώδους ακριβώς πάνω στην περιοχή της αγγειακής βλάβης [38].

2.2 Συσσωρευτικοί παράγοντες των αιμοπεταλίων

Η λειτουργία των αιμοπεταλίων συνοψίζεται σε τρία στάδια: στην προσκόλλησή τους στο ενδοθήλιο, στην ενεργοποίησή τους και στη συσσώρευσή τους. Η ολοκλήρωση και των τριών σταδίων βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο και τη συνεχή επίδραση διαφόρων παραγόντων του αίματος όπως το κολλαγόνο, το αραχιδονικό οξύ, τον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), το ADP, τον παράγοντα von Willenbrand, το ασβέστιο, τη θρομβίνη, την P-σελεκτίνη κ.λ.π. Οι παράγοντες αυτοί συντίθενται ή εκκρίνονται στο σημείο της αγγειακής βλάβης και αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες εκτίμησης της αιμοστατικής λειτουργίας [38].

2.2.1 Κολλαγόνο

Το κολλαγόνο είναι το πιο θρομβογόνο συστατικό του εξωκυττάριου χώρου και έχει την ικανότητα να συνδέεται άμεσα με υποδοχείς που μεσολαβούν στην προσκόλληση των αιμοπεταλίων και να προκαλέσει ενεργοποίηση και συσσώρευσή τους. Οι κυριότερες μορφές κολλαγόνου (I, III και VI) επάγουν τη σύνδεση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων κυρίως μέσω των υποδοχέων ιντεργκρίνης αλλά και άλλων γλυκοπρωτεϊνών. Τα αιμοπετάλια διαθέτουν στην επιφάνειά τους υποδοχείς σύνδεσης με το κολλαγόνο όπως οι ιντεγκρίνες $\alpha\text{IIb}\beta 3$ και $\alpha 2\beta 1$ αλλά και γλυκοπρωτεΐνες GPIb Ib-V-IX και VI. Η σύνδεση των αιμοπεταλίων με το κολλαγόνο είτε άμεσα είτε έμμεσα μέσω του παράγοντα von Willenbrand είναι το πρώτο και σπουδαιότερο στάδιο δημιουργίας του αιμοπεταλιακού θρόμβου. Η σύνδεση των αιμοπεταλίων με το ενδοθήλιο αρχικά είναι χαλαρή στην πορεία όμως ισχυροποιείται περισσότερο και με τη σύνδεση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους αλλά και των αιμοπεταλίων με το κολλαγόνο του εξωκυτταρικού στρώματος δημιουργώντας ένα σταθερό σύμπλεγμα ακόμη και σε υψηλές ταχύτητες διάτμησης [41].

2.2.2 Διφωσφορική αδενοσίνη (ADP)

Ο τραυματισμός του ενδοθηλίου αποκαλύπτει εκτός από το κολλαγόνο και το ADP το οποίο συμβάλει επίσης στην ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Η σημασία του στη διαδικασία της πήξης φαίνεται από το γεγονός ότι τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια περιέχουν στα δ-κοκκία τους ADP το οποίο και απελευθερώνουν προκαλώντας ακόμα πιο έντονα την ενεργοποίηση και συσσώρευση. Η δράση του ADP πραγματοποιείται μέσω 3 πουρινεργικών υποδοχέων που συνδέονται με G πρωτεΐνες του υποδοχέα P2X1, του υποδοχέα P2Y1 και του υποδοχέα P2Y12, η ταυτόχρονη διέγερση των οποίων είναι σημαντική για τη ρύθμιση της αιμόστασης. Συγκεκριμένα ο P2X1 συμμετέχει στην αλλαγή του σχήματος των αιμοπεταλίων, ο P2Y1 συμμετέχει στην αρχική αναστρέψιμη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και ο P2Y12 στην παρατενόμενη ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων [42].

2.2.3 Παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF)

Το όνομα PAF είναι η εμπειρική ονομασία ενός φωσφολιποειδούς, που προσδιορίστηκε το 1979 ως 1-O-αλκυλο-2-ακετυλο-sn-γλυκερο-3- φωσφοχολίνη. Ο PAF είναι ένας, μεγάλης

σπουδαιότητας, μεσολαβητής της φλεγμονώδους απόκρισης, ο οποίος βιοσυντίθεται από διάφορους τύπους κυττάρων μετά από ενεργοποίησή τους, συμπεριλαμβανομένων των μονοκυττάρων, των αιμοπεταλίων, των μακροφάγων, των αφρωδών και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ένα σημαντικό μέρος του PAF που παράγεται από τα κύτταρα αυτά, εκκρίνεται και μεταφέρεται στην κυκλοφορία όντας συνδεδεμένος με την αλβουμίνη του ορού αλλά και υπό μορφή μεμβρανικών σωματιδίων από αιμοπετάλια, ενώ ένα μικρό μέρος κυκλοφορεί συνδεδεμένο με τις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος. Ο PAF επιδρά στα κύτταρα στόχους σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις (10⁻¹²-10⁻⁹M) μέσω ενός ειδικού υποδοχέα, ο οποίος έχει βρεθεί στα αιμοπετάλια, στα ουδετερόφιλα, στα μακροφάγα, στα μονοκύτταρα λευκοκύτταρα, στα ηωσινόφιλα, και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Τα πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι ο PAF μπορεί να αποτελεί έναν μοριακό σύνδεσμο μεταξύ των πιο αποδεκτών θεωριών που ισχύουν για την αθηροσκλήρωση. Σχετίζεται με πολλές βιοχημικές διαδικασίες του οργανισμού καθώς αποτελεί έναν πολύ ισχυρό φλεγμονώδη παράγοντα. Ο ρόλος του στην αιμόσταση, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, έγκειται κυρίως στην αλληλεπίδρασή του με διάφορους παράγοντες που απελευθερώνονται στο σημείο της ιστικής βλάβης (όπως κυτταροκίνες, σελεκτίνες και ιντεγκρίνες) ενισχύοντας τη δράση τους αλλά και στη συμμετοχή του στο μηχανισμό της αθηρογένεσης συμβάλλοντας στην οξείδωση της LDL[18,43-46].

2.2.4 Αραχιδονικό οξύ

Το αραχιδονικό οξύ είναι ένα ω6 λιπαρό οξύ μακράς αλύσου με 20 άτομα άνθρακα και 4 διπλούς δεσμούς. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων επάγει την ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης A2, η οποία υδrolύει τα φωσφολιποειδή της κυτταροπλασματικής μεμβράνης απελευθερώνοντας αραχιδονικό οξύ. Το παραγόμενο αραχιδονικό οξύ οξυγονώνεται αμέσως προς τα ασταθή ενδοϋπεροξειδία PGG2 και PGH2 με τη δράση της κυκλοοξυγονάσης-1 (COX-1). Τα PGG2 και PGH2 μετατρέπονται, με τη δράση της συνθετάσης της θρομβοξανής, σε TxA2, η οποία στη συνέχεια εκκρίνεται. Η TxA2 ενεργοποιεί περαιτέρω τα αιμοπετάλια διαμέσου ειδικού υποδοχέα, ενώ παράλληλα εμφανίζει διάφορες δράσεις σε κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος [47].

2.2.5 Θρομβίνη

Η θρομβίνη, μια πρωτεάση της σερίνης, είναι η κύρια πρωτεάση που επιδρά στην διαδικασία της πήξεως. Στην οδό πήξεως του αίματος, η θρομβίνη δρα για να μετατρέψει τον παράγοντα XI σε XIa, τον παράγοντα VIII σε VIIIa, τον παράγοντα V σε Va, και το ευδιάλυτο

ινωδογόνο σε αδιάλυτο ινώδες. Ως μέρος της δραστηριότητάς της στον καταρράκτη πήξης, η θρομβίνη επίσης προάγει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τη συσσωμάτωσή τους, μέσω ενεργοποίησης υποδοχέων επί της κυτταρικής μεμβράνης του αιμοπεταλίου. Έχουν περιγράψει 4 υποδοχείς θρομβίνης (PAR1, PAR2, PAR3 και PAR4), από τους οποίους μόνο 2 είναι δραστικοί στα αιμοπετάλια (PAR1 και PAR4), ο PAR2 δεν εκφράζεται στα αιμοπετάλια ενώ για τον PAR3 δε γνωρίζουμε τον ακριβή του ρόλο στη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Από μελέτες έχει βρεθεί πως ο υποδοχέας PAR1 είναι σημαντικότερος στη δράση της θρομβίνης επί των αιμοπεταλίων καθώς η ενεργοποίησή τους απαιτεί χαμηλότερες συγκεντρώσεις θρομβίνης από τον PAR4 [48,49].

2.2.6 P-σελεκτίνη

Η οικογένεια των σελεκτινών αποτελείται από τρεις πρωτεΐνες: την E-σελεκτίνη, την P-σελεκτίνη, και την L-σελεκτίνη. Η E-σελεκτίνη και η P-σελεκτίνη εκφράζονται από τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα ενώ η L-σελεκτίνη εκφράζεται, μόνιμα, στα λευκοκύτταρα. Η σελεκτίνη P ανήκει στην οικογένεια των μορίων προσκόλλησης, των σελεκτινών. Η σελεκτίνη P δρα ως ένας υποδοχέας που υποστηρίζει τη σύνδεση των λευκοκυττάρων στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και το ενδοθήλιο. Βρίσκεται στα α- κοκκία των μη διεγερμένων αιμοπεταλίων αλλά και στα σώματα Weibel-Palade των ενδοθηλιακών κυττάρων. Κύριος προσδέτης της είναι ο PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1), ο οποίος βρίσκεται σχεδόν σε όλα τα λευκοκύτταρα. Με την απελευθέρωση της P-σελεκτίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα πραγματοποιείται σύνδεσή της με τον υποδοχέα των λευκών αιμοσφαιρίων η οποία θα ισχυροποιηθεί περαιτέρω και από άλλα μόρια προσκόλλησης. Ο PSGL-1 βρίσκεται επίσης σε μικρότερες ποσότητες στα αιμοπετάλια, ενισχύοντας τη σύνδεση των αιμοπεταλίων με το ενδοθήλιο. Στα αιμοπετάλια εκτός από τον PSGL-1 υπάρχει και η γλυκοπρωτεΐνη GPIb που συνδέει τη σελεκτίνη του τοιχώματος των αιμοπεταλίων με το ενδοθήλιο αλλά και τον παράγοντα von Willebrand που επίσης συνδέει τα αιμοπετάλια με το ενδοθήλιο. Θεωρείται πιθανό ότι ο παράγοντας von Willebrand αγκυλώνεται στο ενδοθήλιο συνδεόμενος με την P-σελεκτίνη που προέρχεται από το ίδιο κοκκίο [50]

2.3 Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας

Εκτός από την τεκμηριωμένη συμμετοχή των αιμοπεταλίων στην αιμόσταση, τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας. Τα αιμοπετάλια αλληλεπιδρούν με το αγγειακό ενδοθήλιο και συμμετέχουν στις διαδικασίες της φλεγμονής, της θρόμβωσης, και της αθηρογένεσης που χαρακτηρίζονται από αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αιμοπεταλίων, των ενδοθηλιακών κυττάρων και των λευκών αιμοσφαιρίων. Πράγματι, πολλοί από τους υποδοχείς των αιμοπεταλίων, οι οποίοι έχουν αποδειχτεί πως παίρνουν μέρος στη διόρθωση της αγγειακής βλάβης αλλά και στη θρόμβωση, επιτρέπουν επίσης στα αιμοπετάλια να έχουν ανοσοτροποποιητικές λειτουργίες. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες τα αιμοπετάλια προσκολλώνται στο ενδοθήλιο σε συνθήκες ήπιας φλεγμονής και προσελκύοντας μονοκύτταρα τα οποία στη συνέχεια περνούν στον υπενδοθηλιακό χώρο και μετατρέπονται σε μακροφάγα και αφρώδη κύτταρα, πυροδοτώντας έτσι τη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας. Σημαντικό ρόλο σε αυτές τις αλληλεπιδράσεις και γενικότερα στην ενίσχυση της φλεγμονώδους αντίδρασης στο αρτηριακό τοίχωμα διαδραματίζουν διάφορα μόρια προσκόλλησης, όπως η P-σελεκτίνη και το μόριο ICAM-1, διάφορες χημειοκίνες, όπως η MCP-1, η IL1β και η IL8, το CD40L, το RANTES, το ENA-78, τα αιμοπεταλιακά μικροσωματίδια (PMPs) κλπ. Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι εκτός από τα μονοκύτταρα, τα προσκολλημένα στο ενδοθήλιο αιμοπετάλια προσελκύουν ενδοθηλιακά πρόδρομα κύτταρα (EPCs), τα οποία στη συνέχεια μπορεί να μετατραπούν είτε σε αφρώδη κύτταρα συμβάλλοντας στην αθηρογένεση, είτε σε ενδοθηλιακά κύτταρα οδηγώντας στην αναγέννηση του ενδοθηλίου [51,52].

2.4 Ο ρόλος των αιμοπεταλίων στη φλεγμονή

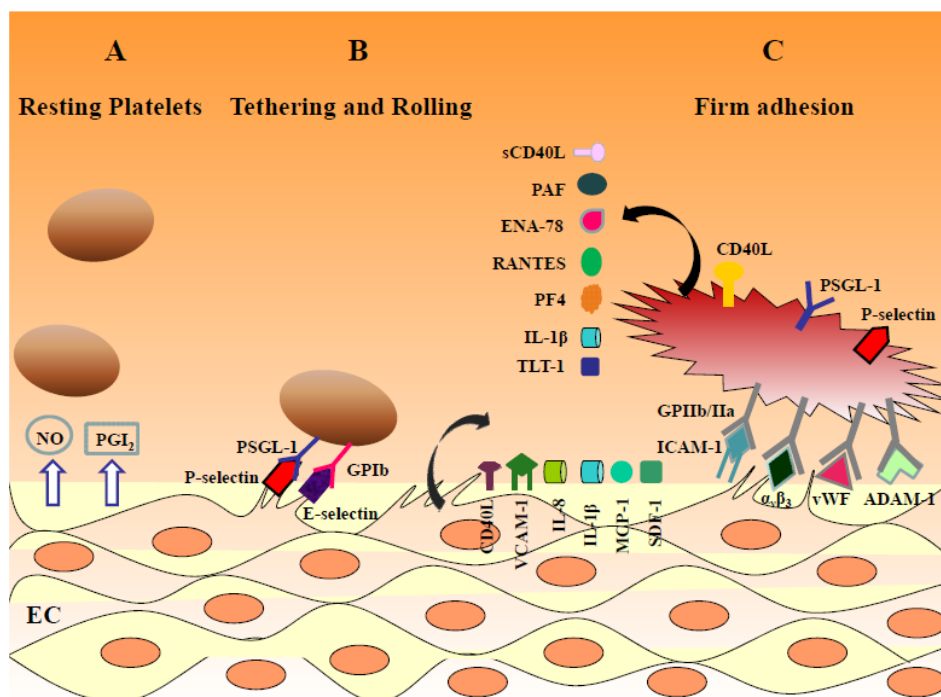
Εκτός από την πολύ σημαντική συμμετοχή των αιμοπεταλίων στην αιμόσταση μέσω του σχηματισμού θρόμβου και της ενεργοποίησης του καταρράκτη της πήξης, όλο και περισσότερα δεδομένα δείχνουν ότι τα αιμοπετάλια παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη αντίδραση που παρατηρείται τόσο στο αγγειακό τοίχωμα όσο και στους επακόλουθους μηχανισμούς διόρθωσης του ιστού. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια αλληλεπιδρούν με το ενδοθήλιο αλλά και με διάφορους άλλους τύπους κυττάρων του αίματος. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές αφορούν σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ κυττάρων αλλά και στη συμμετοχή των αιμοπεταλίων σε αυτοκρινείς και παρακρινείς διεργασίες, οι οποίες έχουν όλες σαν κοινό παρονομαστή την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Οι φλεγμονώδεις αλληλεπιδράσεις στις οποίες εμπλέκονται τα αιμοπετάλια οδηγούν σε πολλαπλές παθοφυσιολογικές διαδικασίες, όπως η αθηροσκλήρωση ή η θρόμβωση. Η συμμετοχή των αιμοπεταλίων στους μηχανισμούς φλεγμονής, έχει μελετηθεί σε ένα μεγάλο αριθμό παθήσεων όπως οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, το

αλλεργικό άσθμα, ακόμη και ο καρκίνος. Όπως αναφέρθηκε, τα αιμοπετάλια μετά την ενεργοποίησή τους απελευθερώνουν ένα πλήθος πρωτεϊνών. Αυτές οι πρωτεΐνες επηρεάζουν τη λειτουργία διαφόρων κυττάρων του αίματος ή του αγγειακού τοιχώματος μέσω συγκεκριμένων μηχανισμών και εμπλέκονται σε διάφορες βιολογικές λειτουργίες, όπως η κυτταρική προσκόλληση, ο πολλαπλασιασμός και η χημειοταξία. Επομένως, τα αιμοπετάλια μπορούν να αλληλοεπιδράσουν με διάφορα άλλα κύτταρα της κυκλοφορίας του αίματος, όπως τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα ή τα ενδοθηλιακά κύτταρα, είτε κατά την κυκλοφορία τους μέσα στην αιματική ροή ή αφού προσκολληθούν στο ενδοθήλιο του αγγειακού τοιχώματος [53,54].

2.4.1 Αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα ενδοθηλιακά κύτταρα

Το ακέραιο, φυσιολογικό ενδοθήλιο κανονικά αποτρέπει την προσκόλληση αιμοπεταλίων και άλλων φλεγμονωδών κυττάρων. Το ενδοθήλιο του υγιούς αρτηριακού τοιχώματος έχει τη δυνατότητα να ελέγξει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω διαφόρων ανασταλτικών και τροποποιητικών μηχανισμών, όπως το NO και η προστακυκλίνη (PGI₂). Η δυναμική αυτή ισορροπία όμως διαταράσσεται σε συνθήκες φλεγμονής, καθώς τα ενεργοποιημένα φλεγμονώδη ενδοθηλιακά κύτταρα αναπτύσσουν ιδιότητες με τις οποίες ευνοούν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Πράγματι, μελέτες *in vivo* και *in vitro* έδειξαν ότι ακόμη και σε απουσία ενδοθηλιακής βλάβης, τα μη ενεργοποιημένα αιμοπετάλια μπορούν να αλληλοεπιδράσουν άμεσα και να προσκολληθούν στα ανέπαφα ενδοθηλιακά κύτταρα με έναν πολύ καλά ελεγχόμενο μηχανισμό [55,56]. Η P-σελεκτίνη και η E-σελεκτίνη στα ενδοθηλιακά κύτταρα επάγουν την αρχική σύνδεση των αιμοπεταλίων και του ενδοθηλίου μέσω της πρόσδεσης του διαμεμβρανικού υποδοχέα GPIb και του PSGL-1. Αν και ο κύριος προσδέτης στον υποδοχέα GPIb είναι ο παράγοντας Von Willebrand, ο GPIb μπορεί να συνδεθεί με μια ποικιλία προσδετών όπως είναι η P-σελεκτίνη, οι παράγοντες XI και XII ακόμη και βακτήρια.[57]. Η αρχική σύνδεση των ενδοθηλιακών κυττάρων με τα αιμοπετάλια είναι χαλαρή και εύκολα αναστρέψιμη.. Η σταθερή προσκόλληση επάγεται από τη GPIIb/IIIa μέσω του ινωδογόνου [116,117]. Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο ενδοθήλιο προκαλεί περαιτέρω ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των ενδοθηλιακών κυττάρων και οδηγεί στη μεμβρανική έκφραση και στην έκκριση ακόμη περισσότερων διαμεσολαβητών. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια προκαλούν την απελευθέρωση κυρίως των χημειοκινών RANTES, που παράγεται από τα T- λεμφοκύτταρα και ENA-78, που παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα [118-120] και τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν στην επιφάνειά τους ιντεγκρίνες κυρίως ICAM-1, VCAM-1) και εκκρίνουν τις

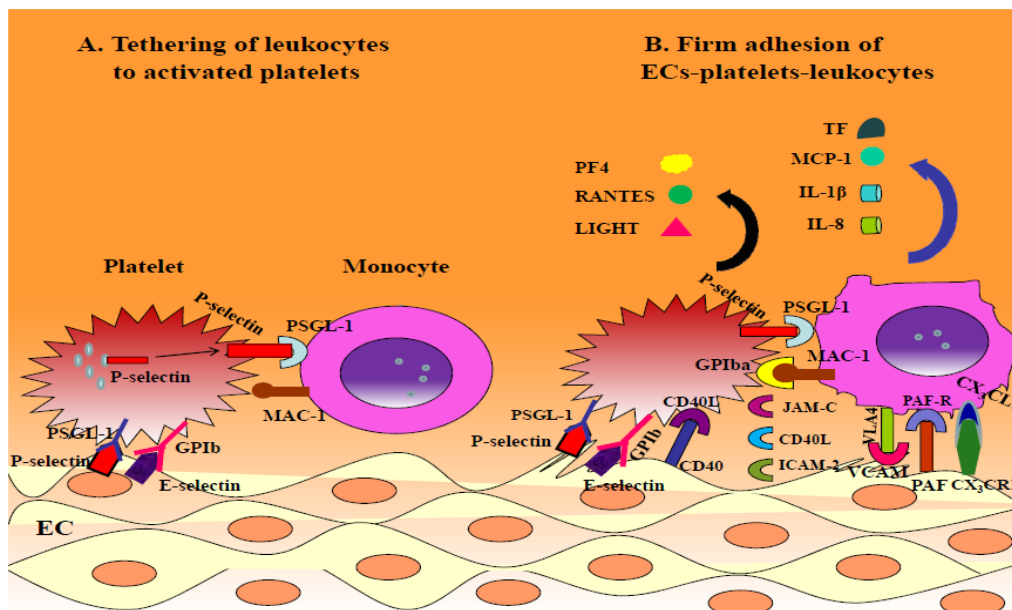
χημειοκίνες, MCP-1, SDF-1, IL-8, και άλλα, ενώ τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν IL-1b και sCD40L [58,59]. Το μόριο CD40 είναι μία μεμβρανική πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων του TNF ενώ το CD40L ανήκει στην οικογένεια του TNF. Το σύστημα CD40/CD40L παράγεται από τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη διαδικασία. Σε πειραματόζωα, η αδρανοποίηση του συστήματος αυτού με χρήση αντι-CD40L αντισωμάτων, είχε σαν αποτέλεσμα τη δραστική ελάττωση της φλεγμονής στη διαδικασία της δημιουργίας αθηρωματικών βλαβών [60,61]. Σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, παρατηρήθηκε θετική χρώση ανοσοφθορισμού CD40 μόνο σε φλεγμονώδεις εστίες στο έντερο και όχι σε φυσιολογικά τμήματα του βλεννογόνου σε βιοψίες ενδοσκοπήσεων [62]. Πιο συγκεκριμένα, το CD40L προκαλεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα να παράγουν δραστικές ρίζες οξυγόνου (ROS) που ανταγωνίζονται την παραγωγή NO από το ενδοθήλιο, ενώ η δέσμευση του CD40 που εκφράζεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων από το CD40L της επιφάνειας ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων οδηγεί στην αύξηση της έκφρασης προσκολλητικών μορίων, όπως ICAM-1, VCAM-1 και E-σελεκτίνης, που οδηγεί σε συνάθροιση μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων και αυξημένη διαπίδυση των λευκοκυττάρων [63]. Τέλος, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, παράγουν μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs) οι οποίες αποδομούν την μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων εξωκυττάρια ουσία με αποτέλεσμα μονοκύτταρα να μεταναστεύουν από την κυκλοφορία στο υπενδοθήλιο και να μετατρέπονται σε μακροφάγα [64,(εικόνα 3)]



Εικόνα 3. Η αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα επιθηλιακά κύτταρα [63]

2.4.2. Αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα λευκοκύτταρα

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα αιμοπετάλια κατά την ενεργοποίησή τους έχουν τη δυνατότητα να αλληλεπιδρούν με ενδοθηλιακά κύτταρα, λευκοκύτταρα και πρόδρομα κύτταρα, εξαιτίας της έκκρισης βιοδραστικών παραγόντων αλλά και της ενεργοποίησης διαφόρων υποδοχέων τους. Η αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα λευκοκύτταρα είναι ένα συχνό φαινόμενο τόσο στη θρόμβωση όσο και στις φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Τα αιμοπετάλια αρχικά αλληλεπιδρούν με τα λευκοκύτταρα και στη συνέχεια βοηθούν τη στρατολόγηση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο. Εναλλακτικά, τα αιμοπετάλια αφού προσκολληθούν στο ενδοθήλιο μπορούν να προσελκύσουν χημειοτακτικά τα λευκοκύτταρα και να παρέχουν μια κολλώδη επιφάνεια για την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο. Σημαντικό ρόλο σε αυτές τις αλληλεπιδράσεις και γενικότερα στην ενίσχυση της φλεγμονώδους αντίδρασης στο αρτηριακό τοίχωμα διαδραματίζουν διάφορα μόρια προσκόλλησης. Στην αλληλεπίδραση με τα λευκοκύτταρα σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η P-σελεκτίνη. Η P-σελεκτίνη αναγνωρίζει στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων τον ειδικό υποδοχέα της, τον PSGL-1 [65]. Οι αλληλεπιδράσεις της P-σελεκτίνης με τον υποδοχέα της PSGL-1 πυροδοτούν την πρόσδεση του VLA-4 (Very Late antigen 4) στο ενδοθηλιακό VCAM-1 αλλά και στο ινωδογόνο, επάγοντας τη χημειοταξία των λευκοκυττάρων στην περιοχή της φλεγμονής και ενισχύοντας την προσκόλλησή τους στο ενδοθήλιο. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως σύστημα CD40/CD40L με την προσκόλλησή του στο ενδοθήλιο των αγγείων, ρυθμίζει την έκφραση της MCP-1, της E-σελεκτίνης, του VCAM-1 και του ICAM-1, μόρια που διαμεσολαβούν τη στρατολόγηση και την προσκόλληση των μονοκυττάρων και των λεμφοκυττάρων στην περιοχή της φλεγμονής[63]. Ο παράγοντας 4 των αιμοπεταλίων PF4 που βρίσκεται στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων και απελευθερώνεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, ενισχύει τη στρατολόγηση των ουδετεροφίλων και των μονοκυττάρων στις φλεγμονώδεις περιοχές και επάγει τη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε μακροφάγα [67]. Σημαντικό ρόλο παίζουν επίσης, οι κυτταροκίνες RANTES και LIGHT που εκκρίνονται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και το TREM-1 που εκφράζεται στην επιφάνεια των ουδετεροφίλων. Τα μόρια αυτά προκαλούν την έκκριση ιντερλευκίνης -8, η οποία είναι χημειοτακτικός παράγοντας των ουδετεροφίλων και φρακταλκίνης (CX3CL1) η οποία προσελκύει T-λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα στην περιοχή της φλεγμονής [68,69]. Τέλος, σημαντικό ρόλο στην αλληλεπίδραση των κυττάρων παίζει ο PAF, ο οποίος συμμετέχει όχι μόνο στην αιμόσταση αλλά και στην προσέλκυση ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων στο φλεγμονώδη ιστό [70,(εικόνα 4)]



Εικόνα 4. Η αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με τα λευκοκύτταρα [69]

Κεφάλαιο 3. Διατροφή και αιμοπετάλια

3.1 Ο ρόλος της διατροφής στην καρδιαγγειακή νόσο

Η σχέση της διατροφής με τη καρδιαγγειακή νόσο έχει μελετηθεί εντατικά εδώ και περίπου έναν αιώνα. Ήδη από το 1908 ο Ignatowski χορηγώντας διατροφή πλούσια σε κορεσμένο λίπος σε ποντικούς προκάλεσε την εμφάνιση αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων στα αγγεία τους [71]. Μερικά χρόνια αργότερα, στις αρχές της δεκαετίας του 50' διεπιστώθηκε από διάφορες επιδημιολογικές μελέτες και στον άνθρωπο η αθηρογόνος δράση κυρίως των κορεσμένων λιπαρών και η αύξηση του επιπολασμού καρδιαγγειακής νόσου στο γενικό πληθυσμό λόγω αυξημένης κατανάλωσης λιπαρών οξέων [72]. Αν και η μελέτη της επίδρασης της διατροφής στην καρδιαγγειακή νόσο είχε εστιαστεί στην κατανάλωση λιπών, τις τελευταίες δεκαετίες, ο όγκος των πληροφοριών σχετικά με την επίδραση περισσότερων συστατικών της διατροφής στην παθοφυσιολογία της καρδιαγγειακής νόσου, έχει αυξηθεί και όλο και περισσότεροι ερευνητές αναζητούν την ιδανική αγγειοπροστατευτική διατροφή. Προς το παρόν η επιστημονική κοινότητα δεν μπορεί να ισχυριστεί ότι γνωρίζει ακριβώς το είδος της διατροφής που πρέπει να ακολουθηθεί από το γενικό πληθυσμό έτσι ώστε να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης κάποιου καρδιαγγειακού

επεισοδίου. Υπάρχουν ωστόσο ισχυρά τεκμήρια για την ευεργετική δράση κάποιων συστατικών των τροφών όπως επίσης και συστατικά τα οποία έχουν θεωρηθεί ιδιαίτερος βλαπτικά.

Η κατανάλωση, για παράδειγμα, transλιπαρών οξέων έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της LDL και τη μείωση της HDL ενώ επηρεάζουν δυσμενώς και την ισορροπία των προσταγλαδινών, οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο [73]. Αν και υπάρχουν επαρκείς μελέτες για την επίδραση των trans λιπαρών στην αθηρωματική διαδικασία, εντούτοις δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία για την ακριβή επίδραση των κορεσμένων, πολυακόρεστων και ολικών λιπών της διατροφής στην αθηρωματική διαδικασία. Πρόσφατες πάντως μελέτες παρέμβασης δεν έδειξαν μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου με τον περιορισμό κατανάλωσης ολικών λιπών, ενώ και η αντικατάσταση του κορεσμένου λίπους από υδατάνθρακες δεν είχε ευεργετική επίδραση καθώς μείωνε εξίσου και την LDL και την HDL [74,75]. Φαίνεται πάντως ότι τα κορεσμένα λίπη αυξάνουν την LDL χοληστερόλη ενώ τα πολυακόρεστα τη μειώνουν [76]. Επαρκή δεδομένα υπάρχουν επίσης για τα ω-3 λιπαρά οξέα τα οποία έχουν βρεθεί πως μειώνουν την τάση για θρόμβωση, μειώνουν τη φλεγμονή και βελτιώνουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία κατά την διαδικασία της αθηρωμάτωσης [77-79].

Η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, ιδίως πράσινων φυλλωδών λαχανικών, τα οποία είναι πλούσια σε καροτενοειδή αλλά και φυτικές ίνες, συνδυάζεται με μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Αυτό αναδείχτηκε εκτός των άλλων και από τη μελέτη DASH (Dietary approach to Stop Hypertension trial), στην οποία αναδείχτηκε η επίδραση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών όχι μόνο στη μείωση της αρτηριακής πίεσης αλλά και στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ είναι ήδη γνωστή και η αντιοξειδωτική και αντικαρκινική τους δράση, οπότε υπάρχει πλέον η σύσταση για κατανάλωση τουλάχιστον 5 μερίδων από ποικιλία φρούτων και λαχανικών καθημερινά [80,81].

Ένα τεράστιο πλήθος μελετών έχει επίσης πραγματοποιηθεί σχετικά με την επίδραση περισσότερων διατροφικών ομάδων όπως ξηροί καρποί, όσπρια, ψάρια, δημητριακά ολικής άλεσης αλλά και μεμονωμένων συστατικών της διατροφής, οι οποίες έχουν δείξει μέτρια έως και ισχυρή μείωση της πιθανότητας καρδιαγγειακού κινδύνου οδηγώντας τους επιστήμονες στην δημιουργία διαφόρων διατροφικών προτύπων, προωθώντας την υιοθέτησή τους από το γενικό σύνολο του πληθυσμού ως ένα μέτρο βελτίωσης της νοσηρότητας της καρδιαγγειακής νόσου [82-84].

3.2 Διατροφικά πρότυπα και καρδιαγγειακή νόσος

Με αυτό το σκεπτικό λοιπόν πολλοί μελετητές στράφηκαν από τα μεμονωμένα συστατικά και τις ομάδες τροφών στα διατροφικά πρότυπα. Η λογική της χρησιμοποίησης διατροφικών προτύπων ξεκίνησε από ανάγκη υπερκερασμού του προβλήματος της αλληλεπίδρασης μεταξύ των συστατικών της διατροφής. Άλλωστε η ανθρώπινη διατροφή χαρακτηρίζεται από μεγάλη πολυπλοκότητα, καθώς οι άνθρωποι δεν καταναλώνουν θρεπτικά συστατικά αλλά τρόφιμα, και μάλιστα σε μεγάλους και διαφορετικούς συνδυασμούς, επηρεασμένοι από διάφορους περιβαλλοντικούς, εθνικούς και πολιτισμικούς παράγοντες [85]. Έτσι, η μεγάλη ποικιλία κατανάλωσης διαφορετικών συστατικών της τροφής επηρεάζει τόσο την απορρόφησή τους όσο και τη βιοδιαθεσιμότητά τους, και είναι δύσκολη η επί μέρους μελέτη της επίδρασής τους στην οποιαδήποτε παθοφυσιολογική λειτουργία του οργανισμού [86]. Η στατιστική μεθοδολογία μπορεί να συμβάλει θετικά έτσι ώστε να ληφθούν υπόψη οι τυχόν αλληλεπιδράσεις και να υπάρξει διόρθωση των αποτελεσμάτων ως προς αυτές. Ωστόσο, αν οι συσχετίσεις αυτές είναι πολύ ισχυρές, όπως συμβαίνει σε πολλά συστατικά των τροφών, παρά την εφαρμογή αυτών των βοηθημάτων, δεν μπορεί κανείς να αποφανθεί οριστικά, για το ποια είναι η πρωτογενής συσχέτιση.

Η μελέτη των διατροφικών προτύπων πραγματοποιείται με την ανάλυση των στοιχείων που προκύπτουν από ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων ή ημερολόγια. Δίνεται λοιπόν μία βαθμολογία σχετικά με το πόσο κοντά ή μακριά από το συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο βρίσκονται οι διαιτητικές συνήθειες του υπό εξέταση ατόμου. Τα διατροφικά πρότυπα δημιουργούνται βάση των ήδη γνωστών επιδράσεων των συστατικών της τροφής στη δημιουργία και εξέλιξη ασθενειών και δίνονται έτοιμα στο προς εξέταση δείγμα του πληθυσμού. Εν συνεχεία, το δείγμα της μελέτης διαχωρίζεται ανάλογα με το βαθμό προσκόλλησης στο εκάστοτε πρότυπο και εξετάζεται η σχέση της υιοθέτησης του προτύπου με την έκβαση ως προς την κατάσταση που μελετάμε για παράδειγμα την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Οι Hu και οι συνεργάτες κατόρθωσαν να δείξουν ότι αυτή η μέθοδος μπορεί να έχει ικανοποιητική επαναληψιμότητα και εγκυρότητα στον καθορισμό των μείζονων διατροφικών προτύπων χωρίς να επηρεάζεται από υποκειμενικές αναλυτικές αποφάσεις [87].

Ένας άλλος τρόπος μελέτης των διατροφικών προτύπων είναι η ανάλυση δέσμης (cluster analysis) όπου το δείγμα της μελέτης διαχωρίζεται σε ομάδες με όσο το δυνατόν παραπλήσια διατροφική συμπεριφορά, ενώ οι διάφορες ομάδες μεταξύ τους εμφανίζουν όσο το δυνατόν μεγαλύτερες διαφορές [88]. Γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι στην περίπτωση αυτή μπορεί να υπάρχουν άτομα τα οποία να ακολουθούν με παρόμοια βαθμολογία περισσότερα από ένα

διατροφικά πρότυπα καθώς με τη συγκεκριμένη μεθοδολογία δεν υπάρχει κάποια παρέμβαση στο είδος της διατροφής, παρά μόνο απλή καταγραφή των διαιτητικών συνηθειών.

Τόσο η πρώτη όσο και η δεύτερη ανάλυση έχουν περιορισμούς, οι οποίοι πρέπει να λαμβάνονται υπόψη προκειμένου να γίνει η επιλογή της επιθυμητής προσέγγισης που θα ακολουθηθεί για την ανάλυση των διατροφικών προτύπων. Ο πρώτος τρόπος μελέτης στηρίζεται στα μέχρι τότε γνωστά επιστημονικά δεδομένα επίδρασης των διατροφικών συνηθειών στην υγεία και βασίζεται σε υποκειμενικές αποφάσεις ως προς το είδος και τον αριθμό των συστατικών, ενώ δεν λαμβάνει υπόψη τις διατροφικές ιδιαιτερότητες του κάθε ατόμου. Ο δεύτερος τρόπος μελέτης, αν και φαίνεται πιο αντικειμενικός, η επιτυχία του εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το μελετημένο σχεδιασμό των διατροφικών παραμέτρων αλλά και τον αριθμό των συστάδων που θα χρησιμοποιηθούν έτσι ώστε να δημιουργηθούν ρεαλιστικά διατροφικά πρότυπα τα οποία να πλησιάζουν σε μια ‘ιδανική’ διατροφή.

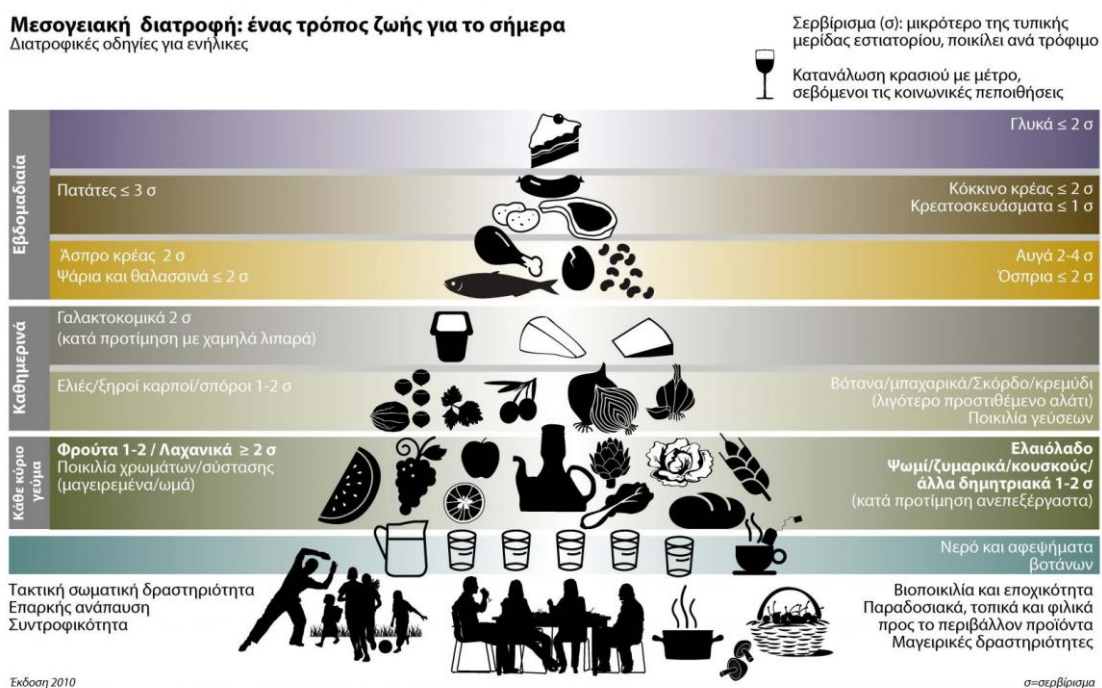
Μια τρίτη προσέγγιση είναι η χρήση δεικτών που αφορούν στην ποιότητα μιας διατροφής και βασίζονται σε διαιτητικές συστάσεις που έχουν δημιουργηθεί με τις μέχρι και σήμερα γνωστές επιδράσεις των συστατικών της διατροφής στην υγεία, όπως για παράδειγμα ο δείκτης υγιεινής διατροφής, ο οποίος συνδυάζει πολλές όψεις της διατροφής σε σχέση με τις συστάσεις μίας μόνο βαθμολογίας.

Επομένως, με τη χρήση των διατροφικών προτύπων και ανεξάρτητα από τη μεθοδολογία που θα επιλέξουμε να χρησιμοποιήσουμε για τη μελέτη τους, μπορούμε να συλλέξουμε μεγάλο αριθμό πληροφοριών σχετικά με την επίδραση της διατροφής σε διάφορες παθήσεις που δημιουργούν σοβαρή νοσηρότητα στο γενικό πληθυσμό όπως είναι οι καρδιαγγειακές νόσοι.

Η ομάδα των Slattery και συνεργατών χρησιμοποίησε τις μελέτες Health Professionals follow up study (HPFS) στους άνδρες και την Nurses health study στις γυναίκες για να συγκρίνει 2 διατροφικά πρότυπα. Το ένα ονομάστηκε ‘δυτικό’ πρότυπο και χαρακτηριζόταν από κατανάλωση μεγάλης ποσότητας κόκκινου κρέατος, υδατανθράκων, επεξεργασμένης ζάχαρης και γαλακτοκομικών με πλήρη λιπαρά. Στη δεύτερη ομάδα, την οποία ονόμασε ‘συνετή’ (prudent), υπήρχε μεγαλύτερη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, όσπρια, ψάρια και κοτόπουλο. Αυτό που διεπίστωσαν είναι πως η δεύτερη ομάδα εμφάνισε μείωση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, ενώ παρατηρήθηκε επιπλέον και μείωση στις συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης και αύξηση στις συγκεντρώσεις του φυλλικού οξέος. Αντίθετα στην ομάδα που ακολούθησε ένα δυτικό πρότυπο διατροφής εκτός από αύξηση της θνησιμότητας παρατηρήθηκε επίσης και αύξηση στις συγκεντρώσεις πολλών παραγόντων με αθηρογόνο δράση όπως η ινσουλίνη, η CRP, η E-σελεκτίνη και τα διακυτταρικά και αγγειακά

μόρια προσκόλλησης ICAM-1 και VCAM-1, δείκτες δηλαδή καρδιαγγειακής νόσου, παχυσαρκίας και φλεγμονής [89-91].

Η συσχέτιση του είδους της διατροφής με την υγεία φαίνεται να ξεκίνησε τη δεκαετία του 50' με τη μελέτη του Ancel Keys, ο οποίος απέδωσε τη χαμηλή θνησιμότητα των Κρητικών από καρδιαγγειακά συμβάματα στην Κρητική δίαιτα [92]. Αν και οι διάφορες περιοχές στην λεκάνη της Μεσογείου, έχουν η κάθε μία την ιδιαίτερες διατροφικές συνήθειες, δικαιούται κανείς να θεωρήσει πως όλες αυτές οι ποικιλίες συνιστούν μία οντότητα, την Μεσογειακή διατροφή [93]. Η Μεσογειακή διατροφή χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση ελαιόλαδου, υψηλό λόγο μονοακόρεστων προς κορεσμένων λιπών (>2), κατανάλωση μεγάλης ποσότητας φρούτων, λαχανικών, οσπρίων και δημητριακών ολικής άλεσης. Προτιμάται η κατανάλωση ψαριών και πουλερικών, ενώ η κατανάλωση κόκκινου κρέατος και επεξεργασμένων τροφίμων είναι περιορισμένη [94, (εικόνα 5)].



Εικόνα 5. Η πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής [94]

Από εκείνη την εποχή, ένας τεράστιος αριθμός μελετών έχουν πραγματοποιηθεί με σκοπό να μελετήσουν την επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στο καρδιαγγειακό σύστημα αλλά και στους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου [95-98]. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε στην British Journal of Medicine (BMJ) έδειξε πως η προσήλωση στο Μεσογειακό πρότυπο διατροφής οδήγησε σε μείωση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα κατά 9%

[99].Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε και η μελέτη του καθηγητή Τριχόπουλου που διεξήχθη σε 20043 Έλληνες [100], ενώ η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ σε δείγμα 3042 ατόμων έδειξε ότι η Μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με ευνοϊκό προφίλ διαφόρων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο [101-103].Πρόσφατες μετα-αναλύσεις, βασισμένες στο μεσογειακό πρότυπο διατροφής, δείχνουν σημαντική μείωση των επιπέδων ολικής χοληστερόλης [104], του δείκτη μάζας σώματος (BMI), της αρτηριακής πίεσης και των επιπέδων γλυκόζης [105], ενώ μεγαλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή σχετίζεται με μείωση του κινδύνου για μεταβολικό σύνδρομο [106].

Η δίαιτα DASH προέκυψε από την ομώνυμη μελέτη (Dietary Approaches to Stop Hypertension) που ξεκίνησε στις αρχές του 1990 στην Αμερική από το Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιάς-Πνεύμονα-Αίματος (NHLBI) υπό την αιγίδα του Εθνικού Οργανισμού Υγείας [107]. Ο αρχικός σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης ήταν η υιοθέτηση μιας διατροφής η οποία θα οδηγούσε σε μείωση της αρτηριακής πίεσης η οποία αποτελεί και έναν από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν σημαντικά καθώς αναδείκνυαν την μείωση και της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ανεξάρτητα από την κατανάλωση αλατιού, τόσο σε υπερτασικούς όσο και σε νορμοτασικούς συμμετέχοντες. Τα αποτελέσματα κρίθηκαν ιδιαίτερος σημαντικά έτσι ώστε να δημιουργηθεί η δίαιτα DASH, μια δίαιτα που ομοιάζει με τα Μεσογειακά διατροφικά πρότυπα και η οποία εμπεριέχεται στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας [108]. Μετά την ανάδειξη της θετικής επίδρασης της δίαιτας DASH στη μείωση της αρτηριακής πίεσης κρίθηκε απαραίτητη η αξιολόγηση της επίδρασής της στο συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Όντως χρησιμοποιώντας τα στοιχεία της μελέτης DASH, προέκυψε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου [109], γεγονός που οδήγησε στη πραγματοποίηση μεγαλύτερου αριθμού μελετών οι οποίες συγκρίνοντας το βαθμό προσκόλλησης στη δίαιτα DASH, ανέδειξαν μείωση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου τόσο στο γενικό πληθυσμό [110], όσο και σε ειδικές ομάδες όπως οι Αφροαμερικανοί [111], οι γυναίκες [112,113] και άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 [114].

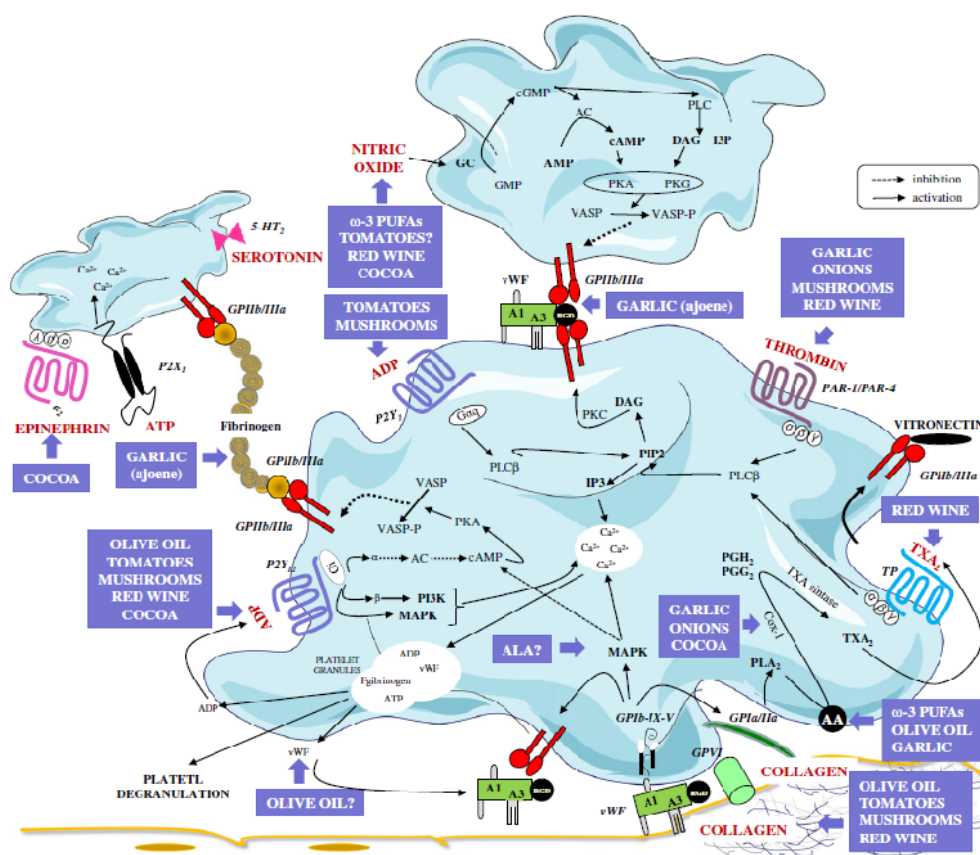
Εκτός από τα δύο αυτά βασικά διατροφικά πρότυπα, υπάρχει ακόμα ένας μεγάλος αριθμός διατροφικών συστάσεων στα πλαίσια της δημιουργίας ενός ιδανικού προτύπου 'πρόληψης' ασθενειών τα οποία μπορεί σε κάποιες παραμέτρους να ομοιάζουν και σε κάποιες άλλες να αποκλίνουν μεταξύ τους, όπως για παράδειγμα η διατροφή με χαμηλά λιπαρά, η διατροφή πολύ χαμηλών θερμίδων ή η φυτοφαγική διατροφή. Αν και η διατροφή με χαμηλά λιπαρά δεν φαίνεται να προσφέρει σημαντικά οφέλη στην πρόληψη των καρδιαγγειακών διαταραχών, έχει βρεθεί πως σε φυτοφάγους παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης, τριγλυκεριδίων, ολικής και LDL χοληστερόλης συγκριτικά με άτομα που καταναλώνουν τρόφιμα

ζωικής προέλευσης [115]. Παρόμοια ευρήματα έχουν παρατηρηθεί και σε φυτοφάγους που καταναλώνουν γαλακτοκομικά προϊόντα [116]. Όσον αφορά τη μείωση του σωματικού βάρους, η φυτοφαγική διατροφή έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματική από τη χαμηλή σε λίπος δίαιτα [117], ενώ ακόμη και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη η φυτοφαγική διατροφή φαίνεται να έχει περισσότερα πλεονεκτήματα από τη συνήθη αντιδιαβητική διατροφή που συστήνουν οι κλινικοί ιατροί [118]. Όσων αφορά τη διατροφή πολύ χαμηλών θερμίδων, δεν υπάρχει αξιόπιστο συμπέρασμα ως προς την επίδρασή της στην μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς τα αποτελέσματα από τις έως τώρα μελέτες είναι αντιφατικά. Συγκεκριμένα στις μελέτες των Roggi και των συνεργατών του σε υγιείς, παχύσαρκους συμμετέχοντες στους οποίους χορηγήθηκε δίαιτα 1000 θερμίδων, δε βρέθηκε μείωση στη συγκέντρωση του ινσουλίνου, κάτι που παρατηρήθηκε όμως στη μελέτη των Fanari και συνεργατών [119,120].

3.3 Ο ρόλος της διατροφής στην αιμόσταση

Η επίδραση των συστατικών της διατροφής στη λειτουργία των αιμοπεταλίων είναι ένα ευρύ αντικείμενο μελέτης. Ο σχεδιασμός της μελέτης αποτελείται από επιδημιολογικές και in vitro έρευνες, με απώτερο σκοπό να γίνει περισσότερο κατανοητός ο μηχανισμός επίδρασης των μικροσυστατικών της διατροφής στο τρόπο δράσης των αιμοπεταλίων. Φαίνεται ότι η λειτουργία των αιμοπεταλίων επηρεάζεται με πολλούς διαφορετικούς τρόπους ανάλογα με το είδος της διατροφής και των συστατικών της, με αποτέλεσμα την ύπαρξη ενός μεγάλου αριθμού διαφορετικών μελετών κάθε μία από τις οποίες αποδεικνύει ή όχι την επίδραση των μακρο και μικροθρεπτικών συστατικών της διατροφής σε διάφορα σημεία του μονοπατιού δράσης των αιμοπεταλίων.

Αρκετά συστατικά της διατροφής, όπως ψάρια, ντομάτες, λαχανικά, σκόρδο, κρεμμύδια, κακάο, μανιτάρια, ελαιόλαδο, φρούτα και λαχανικά, καθώς και μεμονωμένες βιταμίνες και ιχνοστοιχεία, έχει βρεθεί πως προκαλούν μείωση της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων αλλά και της ενεργοποίησης μέσω διαφορετικών μηχανισμών [121,122, (εικόνα 6)].



Εικόνα 6. Τα διατροφικά συστατικά επηρεάζουν τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων μέσω διαφόρων μηχανισμών [122]

3.4.1 Λιπαρά οξέα

Έχει προταθεί ότι τα αιμοπετάλια θα μπορούσαν να είναι ένας από τους μηχανισμούς με τους οποία τα διατροφικά λιπαρά οξέα επηρεάζουν την ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου και ιδιαίτερα της αθηρογένεσης. Πράγματι, από τη δεκαετία του 1970, υπάρχουν αναμφισβήτητα αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με την επίδραση των λιπαρών οξέων της διατροφής στη λειτουργία των αιμοπεταλίων *in vitro* [123-125] και *in vivo* [126-128]. Συγκεκριμένα τα μόνο- και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα φαίνεται να αναστέλλουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων ενώ τα κορεσμένα και τα *trans* λιπαρά οξέα αντίθετα την ευνοούν.

Το ελαιόλαδο είναι το κύριο συστατικό της μεσογειακής διατροφής, τόσο ως προς την κυριαρχία του ως η κύρια πηγή ενέργειας όσο και ως προς την αφθονία του σε θρεπτικά συστατικά που προάγουν την υγεία. Ο προστατευτικός ρόλος του ελαιόλαδου κατά των καρδιαγγειακών νοσημάτων συνοψίζεται σε ένα πλήθος ευεργετικών αποτελεσμάτων, συμπεριλαμβανομένων της

μείωσης των επιπέδων της γλυκόζης, τη βελτίωση του προφίλ των λιπιδίων, τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, τη μείωση της οξειδωσης της LDL και τη βελτίωση των παραγόντων φλεγμονής. Επιπλέον, το ελαιόλαδο έχει δείξει ότι έχει μια ανασταλτική επίδραση στη διαδικασία της θρόμβωσης επηρεάζοντας αρκετούς παράγοντες πήξης (TF, παράγοντας VII, και παράγοντας XII), την ινωδόλυση (PAI-1) και τη λειτουργία των αιμοπεταλίων [129]. Σε πρόσφατες μελέτες σε ασυμπτωματικά άτομα με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, όπου χορηγήθηκε για τρεις μήνες δίαιτα βασισμένη στη Μεσογειακή διατροφή με κύριο συστατικό το παρθένο ελαιόλαδο, παρατηρήθηκε σημαντική αρνητική επίδραση ως προς τους παράγοντες που ρυθμίζουν την αγγειακή φλεγμονή, το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων και των θρομβωτικών παραγόντων [130]. Όσον αφορά τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, το ελαιόλαδο έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από το ADP, το κολλαγόνο και το αραχιδονικό οξύ, και προκαλεί μείωση της απελευθέρωσης TXA₂ που παράγεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια [131,132]. Οι προστατευτικές ιδιότητες του ελαιόλαδου έχουν αποδοθεί κυρίως στην υψηλή του περιεκτικότητα σε ω₉ μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, κυρίως με τη μορφή ελαϊκού οξέος. Ωστόσο το ελαιόλαδο, σε αντίθεση με τα υπόλοιπα έλαια, περιέχει μεγάλες ποσότητες από ένα μεγάλο αριθμό μικροσυστατικών όπως τα φαινολικά συστατικά και κυρίως η υδρόξυτυροσόλη και η ελευροπαΐνη, που έχουν επιδείξει σημαντικές βιοδραστικές λειτουργίες. Συγκεκριμένα σε μελέτη του Καραντώνη και των συνεργατών όπου συγκρίθηκαν διάφοροι τύποι ελαίων όπως ελαιόλαδο, σογιέλαιο, ηλιέλαιο και σησαμέλαιο, στο ελαιόλαδο και τα μικροσυστατικά του, αποδόθηκε πιο έντονη αντιαιμοπεταλιακή δράση [133]. Φαίνεται πως η αναστολή δράσης της TXA₂ οφείλεται κυρίως στη δράση των φαινολικών συστατικών, στα οποία είναι πλούσια η σύνθεση του ελαιόλαδου, ενώ υπήρξαν και ενδείξεις, αν και όχι σημαντικές, ότι το ελαιόλαδο ενδέχεται να προκαλεί μείωση στα επίπεδα του παράγοντα vW, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Για την υπόθεση αυτή απαιτούνται περισσότερες μελέτες [134].

Η προστατευτική δράση των ω₃ λιπαρών οξέων πρωτο-παρατηρήθηκε στους πληθυσμούς των Εσκιμών της Γροιλανδίας, όπου τα πολύ χαμηλά ποσοστά καρδιαγγειακών παθήσεων αποδόθηκαν στην άφθονη με ω₃ λιπαρά διατροφή τους που προέρχονταν κυρίως από τα ψάρια [135]. Τα περισσότερο μελετημένα ω₃ λιπαρά οξέα είναι το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA). Πράγματι, η κατανάλωση καθημερινώς 20g ψαριού, έχει σχετιστεί με μείωση κατά 7% της θνητότητας από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου [136]. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο τα ω₃ λιπαρά οξέα καταφέρνουν να αποδώσουν τον αγγειοπροστατευτικό τους ρόλο είναι ακόμα υπό μελέτη, ο κυριότερος μηχανισμός όμως που προτείνεται αφορά τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, τη μείωση των παραγόντων φλεγμονής

(σύνθεση και απελευθέρωση κυτταροκινών), στη σταθεροποίηση του σχηματισμού της πλάκας και στη μείωση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων [137-138]. Επιπλέον, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα, το EPA και το DHA μπορούν να μειώσουν την παραγωγή του PAF, ο οποίος συντελεί στην ενεργοποίηση και στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων [139]. Τέλος, τα ω3 λιπαρά οξέα έχει βρεθεί πως βελτιώνουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου και ευοδώνουν την απελευθέρωση NO, το οποίο εκτός από την ισχυρά αγγειοδιασταλτική του δράση συμμετέχει και στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων [140].

Το λινολεϊκό οξύ (ALA), ένα άλλο είδος ω3 λιπαρού οξέος που βρίσκεται κυρίως στα υπόλοιπα είδη ελαίων, έχει επίσης θεωρηθεί πως διαθέτει αντι-αιμοπεταλιακές ιδιότητες. Το λινολεϊκό οξύ μετατρέπεται κατά ένα 10% σε EPA και DHA, επομένως ενδέχεται η αντι-αιμοπεταλιακή του δράση να οφείλεται στη δράση αυτών των δύο οξέων. Ωστόσο, σε μια πρόσφατη μελέτη των Holy και των συνεργατών του αποδείχτηκε ότι το ALA είναι ικανό να μειώσει από μόνο του το σχηματισμό αρτηριακού θρόμβου, την έκφραση του ιστικού παράγοντα και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων [141].

3.4.2. Κακάο, κρασί και τσάι (Φλαβονοειδή)

Αν και από πολλούς θεωρείται πως η διατροφή πλούσια σε λαχανικά μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο λόγω της αντικατάστασης διαφόρων 'επιβλαβών' τροφών με λιγότερο επιβλαβείς, η αυξημένη κατανάλωση φυτικών παραγόντων προσφέρει από μόνη της βελτίωση στους παράγοντες κινδύνου. Η κατανάλωση φυτικών παραγόντων, εκτός από τη μεγάλη περιεκτικότητα σε βιταμίνες, προσφέρει ένα σημαντικό αγγειοπροστατευτικό παράγοντα, τα φλαβονοειδή. Φυτικά τρόφιμα και ποτά μπορεί να περιέχουν διαφορετικά επίπεδα φλαβονοειδών τα οποία δεν εξαρτώνται μόνο από το είδος του τροφίμου αλλά και από την έκταση και το είδος της επεξεργασίας που έχουν υποστεί από τον άνθρωπο. Για παράδειγμα ο τρόπος επεξεργασίας του κακάο και η επίδραση της θερμότητας και του pH με σκοπό τη βελτίωση της γεύσης και της εμφάνισής του μέχρι και τη στιγμή που θα φτάσει στα χέρια του καταναλωτή μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την καταστροφή της μεγαλύτερης ποσότητας των φλαβονοειδών του σε ποσοστό μεγαλύτερο από 90% [142].

Το κακάο είναι ένα τρόφιμο πλούσιο σε φλαβονοειδή. Η αντιθρομβωτική του δράση έχει αποδειχθεί σε διάφορες μελέτες στις οποίες έχει χρησιμοποιηθεί είτε ως ρόφημα είτε με τη μορφή σοκολάτας. Στη μελέτη των Selmi και των συνεργατών του, αποδείχτηκε πως η κατανάλωση κακάο σε μορφή ροφήματος επιδρά στη σωστή λειτουργία του ενδοθηλίου και τη διαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου αναστέλλοντας τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων [143,144]. Σε μία τυχαιοποιημένη διπλά-τυφλή μελέτη από τον Murphy και τους συνεργάτες του, αξιολογήθηκαν οι

επιπτώσεις της ημερήσιας χορήγησης συμπληρώματος κακάο σε σχέση με τη χορήγηση εικονικού συμπληρώματος σε 32 υγιείς εθελοντές επί 28 ημέρες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η ομάδα που κατανάλωνε το συμπλήρωμα κακάο είχε σημαντική μείωση στην έκφραση της P-σελεκτίνης. Επίσης, ελαττώθηκε σημαντικά η συσσώρευση των αιμοπεταλίων [145]. Σε άλλες μελέτες ωστόσο με παρόμοιο σχεδιασμό δεν προέκυψαν παρόμοια αποτελέσματα [146,147]. Στη μελέτη του Innes και των συνεργατών του, φάνηκε ότι η κατανάλωση μαύρης σοκολάτας με 75% περιεκτικότητα σε κακάο, μπορεί να επηρεάσει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων κάτι που όμως δε φαίνεται να ισχύει με την κατανάλωση λευκής σοκολάτας ή σοκολάτας γάλακτος. Ίσως η παρουσία του γάλακτος να έχει περιοριστική δράση στην αντι-αιμοπεταλιακή δράση του κακάο [148].

Το αλκοόλ μπορεί να μην ανήκει στα θρεπτικά συστατικά, αποτελεί όμως σημαντικό στοιχείο της διατροφής και της κοινωνικότητας πολλών ανθρώπων. Το Γαλλικό παράδοξο, τα χαμηλά ποσοστά καρδιαγγειακών παθήσεων στο γενικό πληθυσμό της Γαλλίας παρά την κατανάλωση μεγάλης ποσότητας κορεσμένων λιπαρών, φαίνεται να οφείλεται σε ένα μεγάλο βαθμό στη μέτρια κατανάλωση αλκοόλ και κυρίως κόκκινου κρασιού. Τα βιοδραστικά συστατικά του κρασιού, όπως τα φαινολικά συστατικά, πιστεύεται ότι συντελούν στην προστατευτική του δράση του απέναντι στα καρδιαγγειακά νοσήματα [149,150]. Περαιτέρω μελέτες έχουν δείξει ότι η αγγειοπροστατευτική δράση του αλκοόλ, οφείλεται στην αναστολή του αραχιδονικού οξέος και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, ενώ η ρεσβερατρόλη και η κερκετίνη, οι οποίες είναι οι φαινολικές ενώσεις του κρασιού, φαίνεται επίσης πως προκαλούν αναστολή του PAF [151,152]. Στη μελέτη των Ξανθοπούλου και των συνεργατών, μελετήθηκαν οι αντιαιμοπεταλιακές δράσεις ενός λευκού και ενός κόκκινου κρασιού, πιο συγκεκριμένα το λευκό κρασί (Robola) και το κόκκινο κρασί (Cabernet Sauvignon). Στη μελέτη αυτή φάνηκε πως η κατανάλωση ενός εκ των δύο ειδών κρασιού σε συνδυασμό με το γεύμα μείωσε την ικανότητα των αιμοπεταλίων για συσσώρευση έναντι του παράγοντα PAF. Αυτή η δράση φάνηκε να είναι ανεξάρτητη της ύπαρξης αιθανόλης και αποδόθηκε στην παρουσία των μικροσυστατικών του κρασιού [153]. Στην Caerphilly Heart Study, η πρόσληψη αλκοόλ σχετίστηκε με αυξημένη ευαισθησία των αιμοπεταλίων στη συσσώρευση παρουσία θρομβίνης αλλά χαμηλά ευαισθησία παρουσία ADP και κολλαγόνου [154]. Υπάρχουν ωστόσο ενδείξεις ότι η κατανάλωση αλκοόλ ενδέχεται να ευνοεί τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Μια πρόσφατη υπόθεση είναι ότι αρχικά, στα πρώτα λεπτά μετά την κατανάλωση αλκοόλ, προκαλείται ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων η οποία όμως δεν είναι πλήρης και στη συνέχεια αποδομείται καθιστώντας τα αιμοπετάλια ανίκανα να σχηματίσουν θρόμβο [155].

Στην οικογένεια των φλαβονοειδών ανήκουν επίσης και οι κατεχίνες, οι οποίες βρίσκονται στα φύλλα του φυτού *Camellia Sinensis* από τα οποία προέρχεται το τσάι. Η ωφέλιμη δράση των κατεχινών είναι πολλαπλή καθώς υπάρχουν πέντε βασικές τους μορφές, καθεμία με συγκεκριμένες ιδιότητες: κατεχίνη (C), επικατεχίνη (EC), επιγαλλοκατεχίνη (EGC), επικατεχίνη γαλλικού εστέρα (ECG) και επιγαλλοκατεχίνη γαλλικού εστέρα (EGCG). Η επίδραση των κατεχινών στη λειτουργία των αιμοπεταλίων είναι πολύπλευρη. Αναστέλλουν την κινητοποίηση του ασβεστίου, που είναι απαραίτητο για την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, μπορούν να μειώσουν την παραγωγή του PAF και επίσης μπορούν να μειώσουν την απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος και τη δράση της συνθάσης της θρομβοξάνης A2 [156].

3.4.3 Κρεμμύδι και σκόρδο

Τα φυτά του γένους *Allium* όπως το κρεμμύδι (*allium cepa*) και το σκόρδο (*allium sativum*), έχει φανεί πως ασκούν πολλαπλή ευεργετική καρδιαγγειακή δράση, συμπεριλαμβανομένης της πτώσης της αρτηριακής πίεσης, της μείωσης των επιπέδων χοληστερίνης και τριγλυκεριδίων και της ενίσχυσης της ινωδολύσης και των αντι-αιμοπεταλιακών δράσεων [157,158]. Τόσο το ωμό σκόρδο όσο και το κρεμμύδι έχει αναφερθεί ότι αναστέλλουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, εντούτοις η επεξεργασία τους κατά το μαγείρεμα φαίνεται να μειώνει ή και να αδρανοποιεί την αντι-αιμοπεταλιακή τους δράση [159]. Μέχρι στιγμής αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει μια σημαντική δράση του σκόρδου στην μείωση της ικανότητας των αιμοπεταλίων να συσσωρεύονται. Συγκεκριμένα, έξι μελέτες έχουν εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα του σκόρδου στη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων. Από αυτές 5 έχουν αναφέρει θετικές παρατηρήσεις (δηλαδή μείωση της συσσώρευσης) [160-163] και μία μόνο αναφέρει το σκόρδο ως μη αποτελεσματικό [164]. Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στα επίπεδα ινωδογόνου ενώ τα δεδομένα της ινωδολυτικής δραστηριότητας του σκόρδου ήταν ασαφή. Διατροφικά προϊόντα που περιέχουν σκόρδο και κρεμμύδι φαίνεται να επιδρούν ανασταλτικά στην παραγωγή θρομβοξάνης, πιθανόν σαν αποτέλεσμα μιας άμεσης μη ανταγωνιστικής αναστολής του ένζυμου της κυκλοξυγονάσης. Μια μελέτη σχετικά με την επίδραση της κατανάλωσης μίας σκελίδας φρέσκου σκόρδου στην παραγωγή θρομβοξάνης, ανέφερε μείωση κατά 80% των επιπέδων TXA2 στον ορό μετά από 26 εβδομάδες [165]. Και ενώ τα κρεμμύδια μειώνουν εξίσου τη σύνθεση της TXA2 [166] η αντι-αιμοπεταλιακή τους δραστηριότητα είναι 13 φορές μικρότερη σε σύγκριση με το σκόρδο. Παρόμοια, έρευνα σε κουνέλια έδειξε ότι ενώ τα εκχύλισμα ωμού σκόρδου μείωσαν τα επίπεδα της θρομβοξάνης B2 του ορού των κουνελιών, εκχύλισμα κρεμμυδιού σε παρόμοιες δόσεις δεν επέφερε παρόμοιο αποτέλεσμα [165]. Πολλά συστατικά που έχουν απομονωθεί από τα είδη *Allium* έχουν ταυτοποιηθεί ως αναστολείς της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Σε αυτά περιλαμβάνονται η

αλλισίνη (allicin), τα παραφινικά σουλφίδια (paraffinic sulphide) και η αδενοσίνη. Τα περισσότερα από αυτά τα συστατικά έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό υψηλή συγκέντρωση θειούχων. Για την ακρίβεια η αντι-αιμοπεταλιακή δράση των κρεμμυδιών είναι θειουχο-εξαρτώμενη (χαμηλές συγκεντρώσεις θειούχων στα συστατικά έχει σαν αποτέλεσμα χαμηλή αντι-αιμοπεταλιακή δράση)[166]. Η αλλισίνη, και πιο συγκεκριμένα το αχοένιο (ajoene), αποτέλεσμα συμπίκνωσης της αλλισίνης, πιστεύεται ότι είναι το πρωτεύον υπεύθυνο στοιχείο για την ανασταλτική δράση του σκόρδου στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Έχει αναφερθεί ότι το αχοένιο αναστέλλει τη σύνδεση του ινωδογόνου και του παράγοντα vWF με τον υποδοχέα της γλυκοπρωτεΐνης GPIIb/IIIa χωρίς να επηρεάζει το δεσμό του παράγοντα vWF με τη γλυκοπρωτεΐνη GPIb[167]. Το αχοένιο φαίνεται ότι ελαχιστοποιεί τον αριθμό των λειτουργικών θέσεων των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης GPIIb/IIIa στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων [168], μειώνοντας το ιξώδες στο εσωτερικό της διπλής λιποειδικής στιβάδας χωρίς να επηρεάζει την αρχιτεκτονική του υποδοχέα GPIIb/IIIa ή τη συγγένεια του ινωδογόνου στον GPIIb/IIIa[169]. Η ανασταλτική επίδραση του αχοενίου στην συνδεσιμότητα του υποδοχέα GPIIb/IIIa εξηγεί την ανασταλτική επίδραση του αχοενίου στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων όπως προκύπτει από *in vitro* μελέτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων από όλους τους γνωστούς αγωνιστές [158].

3.4.4 Ντομάτες

Τόσο οι φρέσκιες όσο και οι επεξεργασμένες ντομάτες έχουν συσχετιστεί με μείωση της επίπτωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου κυρίως μέσω της μείωσης των επιπέδων της χοληστερόλης αλλά και των αντι-οξειδωτικών και αντι-αιμοπεταλιακών τους ιδιοτήτων. Οι ντομάτες είναι πλούσιες σε λυκοπένιο, ένα φυσικό καροτενοειδές με ισχυρές αντιοξειδωτικές ικανότητες στο οποίο οφείλουν οι ντομάτες το κόκκινο χρώμα. Η ντομάτα έχει βρεθεί πως διαθέτει αντι-συσσωρευτικές ιδιότητες αναστέλλοντας τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από το ADP και το κολλαγόνο όχι όμως και το αραχιδονικό οξύ, όπως έχει παρατηρηθεί σε μελέτες σε υγιή πληθυσμό 3 ώρες μετά τη κατανάλωσή της [170]. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της δεν έχει αποσαφηνιστεί. Αυτό που έχει προταθεί από κάποιους ερευνητές είναι πως η αδενοσίνη αλλά και άλλα νουκλεοτίδια, ως συστατικά του λυκοπενίου, πιθανώς αλληλεπιδρούν με τρεις αιμοπεταλιακούς υποδοχείς του ADP (GVVI, P2Y1 και P2Y12) επεμβαίνοντας στο μηχανισμό μεταφοράς σήματος, εμποδίζοντας με τον τρόπο αυτό την απρόσκοπτη ενεργοποίηση των υποδοχέων [171]. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός πως σχετικά πρόσφατα βρέθηκε πως η αντι-αιμοπεταλιακή δράση της ντομάτας βρίσκεται τόσο στην κόκκινη όσο και στην πράσινη ντομάτα αν και η πράσινη ντομάτα στερείται λυκοπενίου [172], ενώ δύο ακόμη μελέτες κατέληξαν σε παρόμοια συμπεράσματα, ότι δηλαδή η αντι-αιμοπεταλιακή δράση της ντομάτας δε σχετίζεται με την παρουσία του λυκοπενίου. Ωστόσο σε αντίθεση με τις

προηγούμενες μελέτες οι Hsiao και οι συνεργάτες απέδειξαν σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες πως το λυκοπένιο έχει όντως ισχυρές αντι-αιμοπεταλιακές ιδιότητες πιθανός αναστέλλοντας τη δράση της φωσφολιπάσηςC των φωσφοϊνοσιτιδίων η οποία, όπως και όλες οι G πρωτεΐνες, ρυθμίζει τη λειτουργία διαύλων ιόντων και κυρίως των ιόντων ασβεστίου η παρουσία των οποίων εξωκυττάρια είναι σημαντική στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Επιπλέον έχει φανεί πως το λυκοπένιο ενεργοποιεί το σχηματισμό του μονοξειδίου του αζώτου (NO) αναστέλλοντας περαιτέρω τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων [173]

3.4.5 Μανιτάρια

Τα μανιτάρια είναι μία πολύ σημαντική πηγή φυσικών θρεπτικών συστατικών. Η κατανάλωσή τους έχει συσχετιστεί με μια μεγάλη ποικιλία δράσεων τους (αντιοξειδωτική, αντιδιαβητική, αντιυπερτασική και αντιφλεγμονώδη) [174]. Τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευθεί πολλές μελέτες σχετικά με τη αντι-αιμοπεταλιακή δράση κάποιων συγκεκριμένων ειδών των μανιταριών. Το 2004, ένα εκχύλισμα μεθανόλης από το μανιτάρι *Pleurotus florida* Eger, ένα πολύ γνωστό και δημοφιλές είδος μανιταριού, βρέθηκε *in vitro* να αναστέλλει τη διέγερση των αιμοπεταλίων από το ADP σε ποσοστό μέχρι και 95% σε πλυμένα ανθρώπινα αιμοπετάλια [175]. Σε άλλη μελέτη, το εκχύλισμα του μύκητα *Stereum hisrutum* επέφερε μείωση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων επιδρώντας στο μηχανισμό δράσης της θρομβίνης [176], και ένα εκχύλισμα του μύκητα *Hericium erinaceus* παρουσίασε παρόμοια δράση επιδρώντας στην σύνδεση του κολλαγόνου με τη γλυκοπρωτεΐνη GPIIb/IIIa [177]. Πρόσφατες μελέτες των Kumruzzaman και των συνεργατών του μας παρέχουν περισσότερο εξειδικευμένες πληροφορίες σχετικά με τον μηχανισμό της αντι-αιμοπεταλιακής δράσης συγκεκριμένων οικογενειών μανιταριών ο οποίος φαίνεται να εμπλέκει την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τη θρομβίνη, την ADP και το κολλαγόνο, ενώ πιθανός φαίνεται να επηρεάζει την εξωκυττάρια απελευθέρωση των ιόντων ασβεστίου και την σύνδεση του ινωδογόνου [178,179].

3.4.6 Βιταμίνη E

Η βιταμίνη E είναι μια λιποδιαλυτή οργανική ένωση που απαντάται στη φύση με τη μορφή οκτώ ισομερών. Από τα ισομερή, το πιο διαδεδομένο είναι η α-τοκοφερόλη, η οποία αντιπροσωπεύει το 90% της βιταμίνης E που βρίσκεται στους ανθρώπινους ιστούς. Η βιταμίνη E υπάρχει κυρίως στα φυτικά έλαια και το ελαιόλαδο, στους σπόρους και τους ξηρούς καρπούς και κυρίως τα καρύδια και λιγότερο στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης. Έχει ισχυρή αντιοξειδωτική δράση και προστατεύει τους ιστούς του σώματος από τις ελεύθερες ρίζες. Εκτός όμως από την αντιοξειδωτική της ικανότητα, η βιταμίνη E επιδρά και στο μηχανισμό δράσης των αιμοπεταλίων με μηχανισμούς που αποτελούν ακόμη αντικείμενο μελέτης. Στη μελέτη των Kin και των

συνεργατών η αντι-αιμοπεταλική δράση της βιταμίνης E εξηγείται ως αποτέλεσμα της επίδρασης της στη λειτουργικότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC). Η PKC επηρεάζει τη λειτουργία διαφόρων πρωτεϊνών όπως της φωσφατίδουλοσερίνης, που βρίσκεται στη στιβάδα των αιμοπεταλίων, εμποδίζοντας τόσο τη διέγερση των αιμοπεταλίων όσο και την αποκάλυψη της εσωτερικής τους επιφάνειας η οποία θα αποτελέσει τη βάση για την ενεργοποίηση και συσσώρευση περισσότερων αιμοπεταλίων [180]. Η επίδραση της βιταμίνης E στα αιμοπετάλια φαίνεται πως είναι δοσοεξαρτώμενη. Σε μελέτες *in vitro* έχει βρεθεί αναστολή της συγκέντρωσης των αιμοπεταλίων μόνο σε υψηλές δόσεις (> 800 IU / ημέρα), στις οποίες δοσολογίες έχει παρατηρηθεί αυξημένη αιμορραγική ικανότητα, ενώ σε χαμηλότερες δόσεις (< 400 IU / ημέρα) υπάρχουν αντιφατικά δεδομένα ως προς την επίδραση στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων [181]

3.4.7 Μαγνήσιο

Το μαγνήσιο είναι ένα ιχνοστοιχείο και απαντάται στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, (σπανάκι και μπρόκολο), στο καλαμπόκι, στη μπανάνα, στα όσπρια, στα αμύγδαλα, στα κάσιους, στη βρώμη, στα δημητριακά ολικής αλέσεως, στα θαλασσινά, στο κρέας και στα γαλακτοκομικά. Η αντιθρομβωτική του δράση είναι γνωστή εδώ και αρκετά χρόνια και αυτός άλλωστε είναι και ο λόγος που χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα στη μορφή της ένωσής του με το θείο ($MgSO_4$) ως αντιπηκτικό τόσο στις φιάλες συλλογής αίματος της αιμοδοσίας όσο και σε διάφορες ιατρικές τεχνικές όπως στην τοποθέτηση stent σε αγγεία. Η ακριβής ωστόσο επίδρασή του στο μηχανισμό της πήξης δεν είναι ακόμη γνωστή. Φαίνεται να εμποδίζει τη δραστηριότητα του ασβεστίου, ενώ ενδέχεται να επηρεάζει αρνητικά και τη δραστηριότητα του παράγοντα vWF με μηχανισμούς που μέχρι και σήμερα δεν γνωρίζουμε ακριβώς. Η έλλειψη μαγνησίου έχει συσχετιστεί εκτός των άλλων και με αυξημένη θρομβοφιλική διάθεση [182-183].

3.5 Κλινικές μελέτες συσχέτισης της διατροφής με την αιμόσταση και τα αιμοπετάλια

Το πλήθος των μελετών που ασχολήθηκε με τη συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης και της εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου είναι μεγάλο. Στην αποκλειστική τους όμως πλειοψηφία, και ειδικά στα πρώτα χρόνια, η συσχέτιση του είδους της διατροφής και της επίπτωσης των καρδιαγγειακών νόσων εστιάζονταν κυρίως στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών που ακολουθούσαν ένα πιο «υγιεινό» τρόπο διατροφής αγνοώντας τη θετική επίδραση των διατροφικών συστατικών σε άλλες παραμέτρους της αθηρωματικής νόσου όπως τα αιμοπετάλια. Τα τελευταία 30 χρόνια, αφού οι ερευνητές είχαν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η αθηρωματική νόσος είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, βλέπουμε το σχεδιασμό μελετών όπου η επίδραση της

διατροφής στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων αποτελεί αντικείμενο έρευνας με όλο και μεγαλύτερο ενδιαφέρον. Στα πλαίσια μεγάλων επιδημιολογικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν στις περισσότερες χώρες του ανεπτυγμένου κόσμου έχουν γίνει κάποιες αναφορές στους παράγοντες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων αλλά και γενικά στους παράγοντες που συμμετέχουν στη διαδικασία της πήξης και γενικότερα της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου σε συνδυασμό με τις διατροφικές συνήθειες του εκάστοτε πληθυσμού. Αρκετές από αυτές τις μελέτες αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα.

Στην ομάδα των Pignatellικαι των συνεργατών μελετήθηκαν 801 ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή στους οποίους χορηγούνταν Warfarin. Η διατροφή τους ελέγχονταν με ερωτηματολόγια που συμπλήρωναν οι ίδιοι καθημερινά και στα οποία αξιολογούνταν η προσκόλληση της διατροφής τους στη Μεσογειακή δίαιτα με τη δημιουργία ενός σκορ ανάλογα με το βαθμό προσκόλλησης. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων εκτιμήθηκε με τον υπολογισμό της 11-διδρο-TxB₂, τον ενεργό μεταβολίτη της TxA₂ στα ούρα. Στους ασθενείς με τη μεγαλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή βρέθηκε και η μεγαλύτερη μείωση του μεταβολίτη [184].

Στη μελέτη των Likαι των συνεργατών τα ερωτηματολόγια καταγραφής των διατροφικών συνηθειών χώρισαν το γενικό πληθυσμό σε τέσσερις κατηγορίες, σε αυστηρώς χορτοφάγους, χορτοφάγους που καταναλώνουν γαλακτοκομικά προϊόντα (γαλακτοφυτοφάγοι), σε μέτριους κρεατοφάγους και σε συστηματικούς κρεατοφάγους ανάλογα με τη συχνότητα κατανάλωσης κρέατος. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής ως προς την επίδραση της κατανάλωσης κρέατος και φρούτων και λαχανικών στην λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων δε χαρακτηρίστηκαν σημαντικά [185].

Αντίθετα σε μια από τις μεγαλύτερες επιδημιολογικές μελέτες, τη Moli Sani study, που πραγματοποιήθηκε στην περιοχή Molisettes Ιταλίας, η προσκόλληση στο Μεσογειακό πρότυπο διατροφής είχε σαν αποτέλεσμα τόσο τη μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων, η αυξημένη τιμή των οποίων σχετίζεται με υπερπηκτικότητα, όσο και της P-σελεκτίνης, το προσκολλητικό μόριο των λευκών αιμοσφαιρίων στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια [186].

Σε μια παλιότερη μελέτη επιπολασμού που πραγματοποιήθηκε το 1987 στην Αμερική, την Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), οι διατροφικές συνήθειες του πληθυσμού χωρίστηκαν σε δύο μεγάλες ομάδες ανάλογα με τη διαιτητική τους πρόσληψη όπως αυτή καταγράφηκε από ερωτηματολόγια, την ομάδα που χαρακτηρίζεται από το Δυτικό πρότυπο διατροφής και την ομάδα που χαρακτηρίζεται από ένα περισσότερο υγιές πρότυπο. 1101 εθελοντές μελετήθηκαν ως προς ένα μεγάλο πλήθος παραμέτρων που σχετίζονται με αυξημένη

νοσηρότητα και θνητότητα όπως οι καρδιαγγειακές νόσοι. Τα άτομα που υιοθέτησαν ένα πιο υγιεινό πρότυπο διατροφής εμφάνισαν χαμηλότερα επίπεδα παραγόντων που σχετίζονται με την πήξη του αίματος όπως ο δείκτης CD41 ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, ο παράγοντας vW, ο παράγοντας VII, η αντιθρομβίνη III και ο μέσος όγκος των αιμοπεταλίων (MPV) [187].

Ο Li και οι συνεργάτες του μελέτησαν επίσης την επίδραση της διατροφής σε δύο μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες της Μελβούρνης, τους Κινέζους και τους Καυκάσιους. Η διατροφή των Κινέζων της Αυστραλίας όπως και γενικά του συνόλου του Κινέζικου πληθυσμού χαρακτηρίζεται από την αυξημένη κατανάλωση λαχανικών αλλά κυρίως ψαριών συγκριτικά με αυτή των Καυκάσιων. Σε μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν σε 78 Κινέζους της Μελβούρνης και 97 Καυκάσιους βρέθηκε σημαντική μείωση της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων από το ADP στους Κινέζους γεγονός που αποδόθηκε κυρίως στην ευεργετική επίδραση των ψαριών στην λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων [188].

Σε μια εξίσου μεγάλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Αμερική από το 1988 μέχρι και το 1994, τη NHANES III study, μελετήθηκε η επίδραση της διατροφής σε ανθρωπομετρικές παραμέτρους όπως η πίεση, η περίμετρος της μέσης και το βάρος αλλά μελετήθηκαν και εργαστηριακοί παράγοντες που σχετίζονται με νόσους όπως ο Σ.Δ., οι καρδιαγγειακές νόσοι, ο καρκίνος κλπ. Η μελέτη επικεντρώθηκε περισσότερο στην προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή και στην επίδρασή της στις παραμέτρους που μελετήθηκαν. Αν και οι ερευνητές δεν επικεντρώθηκαν στους παράγοντες που επιδρούν στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων αλλά κυρίως σε άλλες επιβαρυντικές παραμέτρους της καρδιαγγειακής νόσου, βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης στους πληθυσμούς που εμφάνισαν μεγαλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή [189].

Σε δύο διαφορετικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στην Αμερική και στην Ολλανδία ανάμεσα σε 4246 και 3007 εθελοντές αντίστοιχα μελετήθηκε η επίδραση της περιεκτικότητας της διατροφής σε λίπος στον παράγοντα VII του καταρράκτη της πήξης. Και στις δύο μελέτες προέκυψε σημαντική αύξηση του παράγοντα VII στους εθελοντές των οποίων η διατροφή χαρακτηριζόταν από αυξημένη κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών [190,191].

Η συσχέτιση της διατροφής με τους παράγοντες πήξης έχει μελετηθεί από πολλούς ερευνητές οι οποίοι αναζήτησαν την επίδραση της διατροφής σε παραμέτρους όπως η ομοκυστεΐνη, το ινωδογόνο, ο vWF, ο PAI-1 και ο t-PA (tissue Plasminogen Activator). Στην πλειοψηφία τους οι μελέτες αυτές ανέδειξαν την ευεργετική επίδραση της κατανάλωσης φρούτων, λαχανικών, δημητριακών, ψαριών και της αποφυγής των επεξεργασμένων τροφών στους

παραπάνω παράγοντες. Η επίδρασή τους όμως στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων δεν μελετήθηκε περαιτέρω [192-196].

Η επίδραση της κατανάλωσης αλκοόλ στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μελετήθηκε στα πλαίσια της Caerphilly prospective heart disease study που πραγματοποιήθηκε από το 1979 έως το 1983 στην Ουαλία. Η κατανάλωση αλκοόλ καταγράφηκε με ερωτηματολόγια με τη μέγιστη κατανάλωση να θεωρείται η χρήση 1 ποτηριού αλκοόλ την ημέρα. Η διέγερση των αιμοπεταλίων υπολογίστηκε με τη μέτρηση της ADP και βρέθηκε πως στους εθελοντές με τη μέγιστη κατανάλωση αλκοόλ υπήρξε και η μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων του ADP [197].

Πίνακας 3.Ενδεικτικές μελέτες παρατήρησης με είδη διατροφής και δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων ή παράγοντες πήξης

ΕΙΔΟΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΑ - ΔΙΑΡΚΕΙΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ	ΠΗΓΗ
Προσκόλληση σε Μεσογειακή Δίαιτα	801 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή υπό Warfarin, Ρώμη, Ιταλία	Μελέτη κοόρτης	2/2008-12/2013	↓ της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων	(Pignatelli et al., 2015)
1. Αυστηρώς χορτοφάγοι 2. Γαλακτοχορτοφάγοι 3. Μέτρια κρεατοφάγοι 4. Συστηματικοί κρεατοφάγοι	139 υγιείς εθελοντές, Μελβούρνη	Μελέτη επιπολασμού	1999	Δε βρέθηκε συσχέτιση της διατροφής με την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων	(Li et al., 1999)
Προσκόλληση σε Μεσογειακή Δίαιτα	24.325 υγιείς εθελοντές, Moli-Sani study, Ιταλία	Μελέτη επιπολασμού	3/2005 – 4/2010	↓ της P-σελεκτίνης ↓ του αριθμού των αιμοπεταλίων	(Bonaccio et al., 2014)
2 διατροφικά γκρουπ 1. «Υγιές πρότυπο» 2. «Δυτικό πρότυπο»	1101 εθελοντές από το γενικό πληθυσμό, Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC),Αμερική	Μελέτη επιπολασμού	1987-1998 και 2005-2006	↓ του δείκτη CD41 ↓ MPV ↓ vWf ↓ VII ↓ Αντιθρομβίνη III στην «υγιή δίαιτα»	(Nettleton et al., 2010)
Κατανάλωση ψαριών σε 2 γκρουπ 1.MelbourneChinese 2. MelbourneCaucasians	175 εθελοντές από το γενικό πληθυσμό, Αυστραλία	Μελέτη επιπολασμού	2001	↓ του ADP ↓ ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων σε Melbourne Chinese	(Li et al., 2001)
Προσκόλληση σε Μεσογειακή Δίαιτα	13197 υγιείς εθελοντές NHANESIII study, Αμερική	Μελέτη επιπολασμού	1988-1994	↓ ομοκυστεΐνης	(Carter et al., 2010)
Περιεκτικότητα διατροφής σε κορεσμένα λιπαρά	4246 εθελοντές από γενικό πληθυσμό, Αμερική	Επιδημιολογική μελέτη	1993	↓ του παράγοντα VII	(Connelly et al., 1993)

Περιεκτικότητα διατροφής σε κορεσμένα λιπαρά	3007 εθελοντές από το γενικό πληθυσμό, Rotterdam study, Ολλανδία	Επιδημιολογική μελέτη	1997	↓ του παράγοντα VII	(Mennen et al., 1997)
Περιεκτικότητα διατροφής σε φρούτα και λαχανικά	260 υγιείς εθελοντές, Σουηδία	Μελέτη επιπολασμού	1986	↓ PAI-1	(NILSSON et al., 1990)
Προσκόλληση σε Flemish diet	2487 υγιείς εθελοντές, Asklepios study, Βέλγιο	Επιδημιολογική μελέτη	2002	↓ IL-6 ↓ ομοκυστεΐνης Όχι του ινωδογόνου	(Shivappa et al., 2015)
2 διατροφικά γκρουπ 1. «Υγιές πρότυπο» 2. «Δυτικό πρότυπο»	4025 εθελοντές από το γενικό πληθυσμό, Γερμανία	Επιδημιολογική μελέτη	10/1997 – 3/1999	↓ ινωδογόνου ↓ ομοκυστεΐνης	(Heidemann et al., 2011)
2 διατροφικά γκρουπ 1. «Υγιές πρότυπο» 2. «Δυτικό πρότυπο»	880 εθελοντές μέσης ηλικίας από το γενικό πληθυσμό, Αμερική	Επιδημιολογική μελέτη	1992 - 1994	↓ PAI-1 ↓ ινωδογόνου	(Liese et al., 2008)
Περιεκτικότητα διατροφής σε φρούτα και λαχανικά	3258 εθελοντές από το γενικό πληθυσμό, Αγγλία	Μελέτη επιπολασμού	2006	↑ t-PA Όχι του vWf και του ινωδογόνου	(Wannamethee et al., 2006)
Συχνότητα κατανάλωσης αλκοόλ	1600 υγιείς εθελοντές, Caerphilly prospective Heart disease study, Ουαλία	Μελέτη επιπολασμού	1979 - 1983	↓ ADP σε κατανάλωση αλκοόλ μέχρι 1 ποτήρι/μέρα	(Renaudet et al 1992)

Η πλειονηφία των μελετών που πραγματοποιούνται τα τελευταία χρόνια σχετικά με τη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων αφορούν κυρίως συγκεκριμένα συστατικά της τροφής τα οποία χορηγούνται στους εθελοντές κυρίως με τη μορφή συμπληρωμάτων. Αν και οι μελέτες αυτές έχουν βοηθήσει πολύ να κατανοήσουμε τον τρόπο επίδρασης των συστατικών της τροφής στη λειτουργία των αιμοπεταλίων εντούτοις, όπως έχει ήδη αναφερθεί, δεν αντικατοπτρίζουν την συνολική επίδραση των διατροφικών συνηθειών του ατόμου, καθώς δεν υπολογίζουν την αλληλεπίδραση των συστατικών των τροφών μεταξύ τους και το γεγονός πως ο άνθρωπος δεν καταναλώνει μεμονωμένα τρόφιμα αλλά τροφή. Υπάρχει λοιπόν ανάγκη μεγαλύτερης έρευνας στην επίδραση της διατροφής συνολικά στη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων στην προσπάθεια ανεύρεσης ενός διατροφικού προτύπου που θα έχει αρνητική επίδραση στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και κατ' επέκταση στην επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου

Κεφάλαιο 4. Σκοπός

Ο σημαντικός ρόλος της διατροφής στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων, είναι επιβεβαιωμένος εδώ και πολλές δεκαετίες. Τα τελευταία χρόνια ωστόσο έχει βρεθεί πως τα αιμοπετάλια παίζουν καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση και την εξέλιξη της αθηροθρόμβωσης. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να εξετάσει την επίδραση της διατροφής στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων σε ένα φαινομενικά υγιή πληθυσμό.

Κεφάλαιο 5. Μεθοδολογία

5.1 Επιλογή εθελοντών και σχεδιασμός της μελέτης

Η μελέτη αυτή αποτελεί τη συνένωση 3 μικρότερων μελετών στις οποίες επιλέχθηκαν 173 υγιείς εθελοντές ηλικίας 22-67 ετών χωρίς χρόνιες παθήσεις, αιματολογικά νοσήματα και χωρίς λήψη φαρμακευτικής αγωγής ή συμπληρωμάτων διατροφής. Από τους εθελοντές ζητήθηκε η αποφυγή λήψης ασπιρίνης, αντιυπερτασικών φαρμάκων ή συμπληρωμάτων διατροφής για το χρονικό διάστημα της έρευνας. Επίσης οι εθελοντές έλαβαν οδηγίες για τη διατήρηση των φυσιολογικών διατροφικών τους συνηθειών καθ' όλη τη διάρκεια της συμμετοχής τους στη μελέτη.

Οι εθελοντές προσήλθαν στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο μετά από 12ωρη νηστεία, όπως τους ζητήθηκε, όπου και πραγματοποιήθηκε λήψη αίματος από εκπαιδευμένο προσωπικό, παρουσία ιατρού, και μέτρηση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών (βάρος, ύψος, περιφέρεια μέσης, υπολογισμός BMI) από έμπειρο διαιτολόγο.

Οι διατροφικές συνήθειες αξιολογήθηκαν με τη χρήση έγκυρου ημι-ποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (Food Frequency Questionnaire, FFQ) (Bountziouka et al., 2011), που συμπληρώθηκε από τους συμμετέχοντες με τη βοήθεια εξειδικευμένου προσωπικού. Από τους εθελοντές ζητήθηκε να αναφέρουν τη μέση ημερήσια ή εβδομαδιαία πρόσληψη διαφόρων τροφών για τους τελευταίους δώδεκα μήνες καθώς και το μέγεθος της μερίδας αυτών. Γενικά για το κρέας και το ψάρι 1 μερίδα θεωρείται η μερίδα εστιατορίου (120 – 150 γρ), για τα λαχανικά 150 – 200 γρ (1 φλιτζάνι), 120 γρ (1/2 φλιτζάνι) μαγειρεμένα ζυμαρικά ή δημητριακά πρωινού, ή 1 φέτα ψωμί (30 γρ), για τα γαλακτοκομικά προϊόντα, η μερίδα αντιστοιχεί σε 1 ποτήρι γάλα (240 ml) ή 1 κεσεδάκι γιαούρτι (200 γρ) ή 1 κομμάτι τυρί (30 γρ). Η μερίδα για τα όσπρια αντιστοιχεί σε 1 φλιτζάνι, οι ξηροί καρποί σε 1 χούφτα και το ελαιόλαδο σε 1 κ. σούπας. Η μερίδα για την κατανάλωση αλκοόλ μετρήθηκε ως 1 ποτήρι κρασιού (100ml). Το ερωτηματολόγιο κάλυπτε όλες τις ομάδες τροφίμων αλλά και ποτών όπως καφέ, τσάι, αναψυκτικά και αλκοόλ (Εθνικός Διατροφικός Οδηγός για Ενήλικες, 2014).

Το παρόν ερευνητικό πρωτόκολλο εγκρίθηκε από την επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου, ενώ απαραίτητη προϋπόθεση για την συμμετοχή των εθελοντών στην παρούσα μελέτη ήταν η υπογραφή συμφωνητικού εθελοντικής συμμετοχής, όπου αναφέρεται αναλυτικά ο σκοπός της μελέτης και οι υποχρεώσεις του εθελοντή και του ερευνητή.

5.2 Μέτρηση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων

Η αιμοληψία πραγματοποιήθηκε μετά από 12ωρη νηστεία στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο παρουσία ιατρού. Το φλεβικό αίμα που συλλέχτηκε τοποθετήθηκε σε ειδικά σωληνάρια που περιείχαν το αντιπηκτικό ACD (κιτρικό οξύ, κιτρικό νάτριο και δεξτρόζη), σε αναλογία αίμα/αντιπηκτικό 9/1. Ακολούθησε φυγοκέντρηση στα 173 g για 8 λεπτά στους 24 °C και το υπερκείμενο (platelet rich plasma, PRP) μεταφέρθηκε σε πλαστικό σωλήνα. Ακολούθησε και δεύτερη φυγοκέντρηση στα 1120 g για 20 λεπτά στους 24 °C και το δεύτερο υπερκείμενο που είναι πλέον φτωχό σε αιμοπετάλια (platelet-poor plasma, PPP) αποθηκεύτηκε σε δοκιμαστικό σωλήνα με σκοπό να χρησιμοποιηθεί στη ρύθμιση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο PRP που πρέπει να είναι σταθερός (5000000 cells/μl).

Στη συνέχεια σε γυάλινες κυψελίδες συσσωρευματομέτρου Chrono-log των 0,5 ml προστέθηκε 250 μl από το PRP και μικρός μαγνητικός αναδευτήρας που περιστρέφεται με 1200 στροφές το λεπτό. Ακολούθησε επώαση για 15 λεπτά σε θερμοστατούμενο υδατόλουτρο θερμοκρασίας 37 °C. Ακολούθως, προστέθηκαν διάφορες ποσότητες των συσσωρευτικού

παραγόντων (10^{-4} M, 10^{-5} M, 10^{-6} M και 10^{-7} M) και καταγράφηκε η καμπύλη συσσώρευσης, ως αύξηση της διαπερατότητας. Εντοπίστηκε η μέγιστη αντιστρεπτή συσσώρευση και η ελάχιστη μη αντιστρεπτή συσσώρευση των αιμοπεταλίων και στη συνέχεια προστέθηκαν ποσότητες παραγόντων τέτοιες ώστε να επιτυγχάνεται η συσσώρευση μεταξύ 50 και 80 % της μέγιστης αντιστρεπτής αλλά και μεταξύ 20 και 50% της μέγιστης αντιστρεπτής συσσώρευσης. Στις συγκεντρώσεις του έκαστου παράγοντα που προκαλείται συσσώρευση από 20-80% της μέγιστης αντιστρεπτής υπάρχει γραμμική απόκριση οπότε και υπολογίστηκε το EC50 με το οποίο και εκφράστηκαν τα αποτελέσματα.

5.3 Βασικοί βιοχημικοί δείκτες

Μετρήθηκαν οι κλασσικοί βιοχημικοί δείκτες HDL, LDL, ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια καθώς και η P-σελεκτίνη.

5.4. Στατιστική ανάλυση

Αρχικά έγινε έλεγχος της κανονικής κατανομής των μεγεθών με τη χρήση μη παραμετρικού ελέγχου (1 Sample K-S). Τα μεγέθη που ακολουθούσαν κανονική κατανομή εκφράστηκαν ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση ενώ τα μη κανονικά μεγέθη εκφράστηκαν ως διάμεσος (25^ο-75^ο τεταρτημόριο). Ακόμα έγινε εκ των προτέρων (a-priori) και εκ των υστέρων (a-posterior) ανάλυση, όπως επίσης και ανάλυση κύριας συνιστώσας (PCA ανάλυση). Στις συσχετίσεις που έγιναν χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης Spearman και επιπλέον έγινε ανάλυση για συγχυτικούς παράγοντες. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο $p < 0.05$ και το λογισμικό που χρησιμοποιήθηκε ήταν το IBM, SPSS έκδοση 17.0.

Κεφάλαιο 6. Αποτελέσματα

6.1 Ανθρωπομετρικά δεδομένα και καπνιστικές συνήθειες

Τα ανθρωπομετρικά δεδομένα του δείγματος παρουσιάζονται στον πίνακα 4. Συνολικά στη μελέτη συμμετείχαν 173 εθελοντές με μέσο όρο ηλικίας 40,6 ετών, εκ των οποίων 42,8% ήταν

γυναίκες και 57,2% άνδρες και ήταν υπέρβαροι (BMI: 27.1 Kgr/m²). Το BMI των γυναικών ήταν ελάχιστα μικρότερο από των ανδρών (26,3 έναντι 27,8), ενώ και τα ποσοστά των καπνιστών ήταν σημαντικά υψηλότερα στους άνδρες (42,9%) από ότι στις γυναίκες (28,1%)

Πίνακας 4. Ανθρωπομετρικά δεδομένα και καπνιστικές συνήθειες.

		Διάμεσος (25-75)	Πλήθος	%	p-value
Ηλικία (χρόνια)		40,6 (36-49)			0,002
BMI (Kgr/m ²)		27,1 (25,4-29,8)			0,041
Φύλο	γυναίκες		74	42,8%	
	άνδρες		99	57,2%	
	μη καπνιστές		49	55,7%	
Κάπνισμα	πρώην καπνιστές		6	6,8%	
	καπνιστές		33	37,5%	

		Γυναίκες	Άνδρες	p-value
Ηλικία (χρόνια)		42,95 (37,00-53,10)	39,95 (35,00-46,00)	0,012
BMI (Kgr/m ²)		26,3 (24,1-29,5)	27,8 (25,9-30,6)	0,005
Κάπνισμα	μη καπνιστές	22	27	
	πρώην καπνιστές	1	5	
	καπνιστές	9	24	

- Τα μεγέθη με κανονική κατανομή εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, ενώ τα μεγέθη με μη κανονική κατανομή εκφράζονται ως διάμεσος (25-75).

6.2 Βιοχημικά δεδομένα του δείγματος

Σύμφωνα με τα βιοχημικά δεδομένα του δείγματος των εθελοντών, η μέση τιμή της ολικής χοληστερόλης ήταν ελαφρώς αυξημένη στο συνολικό δείγμα (203,8 mg/dl με φυσιολογικές τιμές 120 – 200 mg/dl), μία αύξηση που παρατηρήθηκε εξίσου και στα δύο φύλλα. Αν και οι υπόλοιπες βιοχημικές παράμετροι βρίσκονταν μέσα στα φυσιολογικά όρια, οι γυναίκες του δείγματος εμφάνισαν χαμηλότερες τιμές LDL, τριγλυκεριδίων, γλυκόζης και ουρικού οξέος συγκριτικά με τους άνδρες ενώ η διάμεση τιμή της HDL ήταν αξιοσημείωτα πιο χαμηλή στους άνδρες από ότι στις γυναίκες του δείγματος [Πίνακας 5].

Πίνακας 5. Κλασσικοί βιοχημικοί δείκτες

	Μέση τιμή ± Τυπική απόκλιση	Διάμεσος (25-75)	p-value
Χοληστερόλη (mg/dl)	203,8±40.8		0,200
LDL (mg/dl)	133,4±37,0		0,200
HDL (mg/dl)		49,0 (41-57)	0,015
Τριγλυκερίδια (mg/dl)		87,1(64,3-130,1)	0,000
Γλυκόζη (mg/dl)		100,0 (91,9-109,0)	0,000
Ουρικό οξύ (mmol/L)	4,8±1,5		0,200

	Γυναίκες	Άνδρες	p-value
Χοληστερόλη (mg/dl)	202,7±42,7	204,6±39,6	0.760
LDL (mg/dl)	125,9±35,2	139,1±37,5	0.021
HDL (mg/dl)	57,7 (50,0-66,8)	43,1 (37,5-50,0)	0.000
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	78,0 (57,1-107,0)	95,2 (72,5-143,3)	0.004
Γλυκόζη (mg/dl)	99,0 (87,8-106,0)	100,0 (93,3-112,0)	0.041
Ουρικό οξύ (mmol/L)	4,0±1,5	5,4±1,3	0.000

- Τα μεγέθη με κανονική κατανομή εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, ενώ τα μεγέθη με μη κανονική κατανομή εκφράζονται ως διάμεσος (25-75).

6.3 Δεδομένα για τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τους δείκτες αιμόστασης στον πληθυσμό

Στη συνέχεια υπολογίστηκε η συγκέντρωση των δεικτών αιμόστασης τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και ξεχωριστά στους άνδρες και στις γυναίκες όπου δεν βρέθηκε κάποια σημαντική διαφορά [πίνακας6]

Πίνακας 6. Δείκτες αιμόστασης

	Διάμεσος (25-75)	p-value
P-σελεκτίνη (ng/mL)	46,90 (30.8-65.5)	0,027
EC50 PAF (μM)	0,07 (0.03-0.26)	0,000
EC50 ADP(mM)	3,60 (2.55-5.52)	0,000
EC50 θρομβίνη(μM)	0,43(0.33-0.51)	0,000

EC50 TRAP(μM)	0,88 (0.69-1.19)	0,000
---------------	------------------	-------

	Γυναίκες	Άνδρες	P-value
P-σελεκτίνη(ng/mL)	39,25 (30.8-64.1)	48,25 (36,05-67,35)	0,430
EC50 PAF (μM)	0,06 (0.03-0.30)	0,10 (0,04-0,23)	0,237
EC50 ADP (mM)	3,60 (2.46-5.09)	3,58 (2,68-6,27)	0,534
EC50 θρομβίνη (μM)	0,43 (0.31-0.52)	0,43 (0,37-0,50)	0,708
EC50 TRAP (μM)	0,86 (0.67-1.19)	0,90 (0,70-1,18)	0,620

- Τα μεγέθη με κανονική κατανομή εκφράζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση, ενώ τα μεγέθη με μη κανονική κατανομή εκφράζονται ως διάμεσος (25-75).

6.4 Διατροφικές συνήθειες πληθυσμού

6.4.1 Ενέργεια και μακρο-θρεπτικά συστατικά

Σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων προέκυψαν οι διατροφικές συνήθειες του δείγματος των εθελοντών που χρησιμοποιήσαμε. Αρχικά, όπως φαίνεται και στον πίνακα 7, υπολογίστηκε το είδος της ενέργειας που καταναλώθηκε από τους εθελοντές στο οποίο προέκυψε ότι το 36% της προσλαμβανουσας ενέργειας προέρχεται από τους υδατάνθρακες το 48% από τα λίπη και το 16% από πρωτεΐνες, ενώ δεν προέκυψε καμία διαφοροποίηση του είδους της ενέργειας ως προς το φύλλο [πίνακας 7].

Πίνακας 7. Ενέργεια ανά ημέρα που κατανάλωναν οι εθελοντές

	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	p-value
Ενέργεια από υδατάνθρακες(Kcal)	789,4	281,1	0,223
Ποσοστό %	35,92	6,21	0,443
Ενέργεια από πρωτεΐνες (Kcal)	343,5	106,4	0,780
Ποσοστό %	16,1	2,99	0,243
Ενέργεια από λίπη (Kcal)	1021,7	292,2	0,628
Ποσοστό %	47,98	6,64	0,645
Ολική ενέργεια(Kcal)	2207,9	611,0	0,802

ΓΥΝΑΙΚΕΣ

	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
Ενέργεια από υδατάνθρακες (Kcal)	771,3	230,4
Ποσοστό %	36,94	5,88
Ενέργεια από πρωτεΐνες (Kcal)	327,3	84,4
Ποσοστό %	15,82	2,87
Ενέργεια από λίπη (Kcal)	977,9	240,0
Ποσοστό %	47,23	6,84
Ολική ενέργεια(Kcal)	2125,6	458,6
ΑΝΔΡΕΣ		
	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
Ενέργεια από υδατάνθρακες (Kcal)	800,8	317,5
Ποσοστό %	35,08	6,38
Ενέργεια από πρωτεΐνες (Kcal)	356,6	120,3
Ποσοστό %	16,33	3,09
Ενέργεια από λίπη (Kcal)	1057,4	326,0
Ποσοστό %	48,59	3,09
Ολική ενέργεια(Kcal)	2275,1	707,3

- Τα μεγέθη με κανονική κατανομή εκφράζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση, ενώ τα μεγέθη με μη κανονική κατανομή εκφράζονται ως διάμεσος (25-75).

6.4.2 Ομάδες τροφίμων

Εκτός από το είδος της ενέργειας, μελετήθηκαν επίσης και τα είδη των τροφών που καταναλώθηκαν σε μεγαλύτερη συχνότητα από τους εθελοντές μας, όπως αυτά παρουσιάζονται στον πίνακα 8, με τις τιμές να αναφέρονται σε αριθμό κατανάλωσης μερίδων ανά ημέρα. Αξιοσημείωτη είναι η πολύ μεγάλη κατανάλωση δημητριακών που πλησιάζει τις 5 μερίδες την ημέρα, γεγονός που παρατηρείται στα ίδια ποσοστά τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Πολύ υψηλή ήταν επίσης και η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, κοντά στις 4 μερίδες τη μέρα, το ελαιόλαδο, 2 μερίδες την ημέρα, ο καφές και το τσάι, 2 μερίδες την ημέρα. Άλλα έλαια όπως σογιέλαιο, σησαμέλαιο κλπ. Εμφάνισαν χαμηλή κατανάλωση και δεν αναφέρονται στον πίνακα. Ψηλότερα στην κατανάλωση κρέατος ήταν το κόκκινο κρέας ενώ η κατανάλωση ψαριών και πουλερικών ήταν αρκετά χαμηλή. Χαμηλή ήταν επίσης η κατανάλωση ανθυγιεινών τροφών

όπως αναψυκτικά, μαγιονέζα πλήρης λιπαρών και light, αλμυρών δημητριακών και σνακς τα οποία δεν παρουσιάζονται στον πίνακα. Η κατανάλωση αλκοόλ περιορίστηκε σε λιγότερο από ένα ποτήρι του κρασιού την ημέρα. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και οι διαφορές στις προτιμήσεις ομάδων τροφών ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες. Συγκεκριμένα μεγαλύτερη κατανάλωση προκύπτει για τους άνδρες στο πλήρες τυρί, στα πλήρη γαλακτοκομικά, στα επεξεργασμένα δημητριακά, στο κόκκινο κρέας στο ολικό κόκκινο κρέας αλλά και στο αλκοόλ, ενώ στις υπόλοιπες τροφές (Light γαλακτοκομικά, μη επεξεργασμένα δημητριακά, και φρούτα) περισσότερη κατανάλωση καταγράφεται στις γυναίκες.

Πίνακας 8.Ομάδες τροφίμων που κατανάλωναν οι εθελοντές

	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεσος	25	75	K – S p- value
Ολικό γάλα και γιαούρτι			0,64	0,07	1,00	0,000
Πλήρες τυρί			0,85	0,42	1,28	0,000
Ολικό τυρί			1,00	0,71	1,64	0,000
Πλήρη γαλακτοκομικά			1,07	0,64	1,68	0,000
Light γαλακτοκομικά			0,21	0,00	0,85	0,000
Ολικά γαλακτοκομικά	1,76	1,02				0,197
Επεξεργασμένα δημητριακά			2,76	1,89	5,12	0,000
Μη επεξεργασμένα δημητριακά			0,63	0,14	1,33	0,000
Ολικά δημητριακά	4,69	2,37				0,508
Πατάτα			0,22	0,12	0,36	0,000
Φρούτα			0,99	0,42	1,92	0,000
Χυμοί φρούτων			0,14	0,00	1,28	0,000
Φρούτα και χυμοί φρούτων	1,88	1,44				0,093
Λαχανικά	1,83	0,87				0,649
Ολικά φρούτα και λαχανικά	3,69	1,95				0,559
Όσπρια			0,18	0,53	0,36	0,000
Ψάρια			0,35	0,35	0,70	0,000
Πουλερικά			0,53	0,18	0,53	0,000
Κόκκινο κρέας			1,02	0,68	1,47	0,001
Αλλαντικά			0,18	0,07	0,39	0,000
Ολικό κόκκινο κρέας	1,39	0,76				0,094
Αλκοόλ			0,63	0,21	1,07	0,000
Ξηροί καρποί			0,22	0,11	0,37	0,000
Ελαιόλαδο			2,00	1,00	2,00	0,000
Γλυκά			0,42	0,21	0,85	0,000
Γλυκαντικά			1,00	0,21	2,00	0,000
Καφές & τσάι			2,00	1,07	2,07	0,000

ΓΥΝΑΙΚΕΣ

	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεσος	25	75
Ολικό γάλα και γιαούρτι			0,64	0,14	1,00
Πλήρες τυρί			0,71	0,42	1,21
Ολικό τυρί			0,89	0,57	1,39
Πλήρη γαλακτοκομικά			1,00	0,63	1,35
Light γαλακτοκομικά			0,53	,07	1,00
Ολικά γαλακτοκομικά	1,74	0,96			
Επεξεργασμένα δημητριακά			2,38	1,76	4,17
Μη επεξεργασμένα δημητριακά			0,80	0,22	2,12
Ολικά δημητριακά	4,52	2,20	4,54	2,76	5,91
Πατάτα			0,24	0,12	0,36
Φρούτα			1,13	0,71	2,28
Χυμοί φρούτων			0,14	0,00	1,28
Φρούτα και χυμοί φρούτων	2,07	1,36			
Λαχανικά	1,95	,85	1,85	1,44	2,44
Ολικά φρούτα και λαχανικά	3,97	1,73	3,76	2,69	4,94
Όσπρια			0,53	0,18	0,53
Ψάρια			0,35	0,18	0,70
Πουλερικά			0,53	0,18	0,53
Κόκκινο κρέας			0,84	0,53	1,12
Αλλαντικά			0,14	0,04	0,36
Ολικό κόκκινο κρέας	1,15	0,51			
Αλκοόλ			0,32	0,11	0,71
Ξηροί καρποί			0,24	0,11	0,37
Ελαιόλαδο			2,00	1,00	2,00
Γλυκά			0,35	0,14	0,89
Γλυκαντικά			0,82	0,21	2,00
Καφές & τσάι			2,00	1,07	2,07

ΑΝΔΡΕΣ

Ολικό γάλα και γιαούρτι			0,21	0,07	0,85
Πλήρες τυρί			1,00	0,64	1,28
Ολικό τυρί			1,07	0,85	1,64
Πλήρη γαλακτοκομικά			1,21	0,85	1,85
Light γαλακτοκομικά			0,07	0,00	0,64
Ολικά γαλακτοκομικά	1,78	1,06			
Επεξεργασμένα δημητριακά			3,25	1,90	5,43
Μη επεξεργασμένα δημητριακά			0,42	0,07	1,28
Ολικά δημητριακά	4,82	2,50	5,04	2,84	6,19
Πατάτα			0,22	0,12	0,36
Φρούτα			0,82	0,28	1,56
Χυμοί φρούτων			0,14	0,00	1,28
Φρούτα και χυμοί φρούτων	1,74	1,49			
Λαχανικά	1,75	,88	1,68	1,12	2,32
Ολικά φρούτα και λαχανικά	3,49	2,08	3,11	1,88	5,03

Όσπρια			0,53	0,18	0,53
Ψάρια			0,35	0,35	0,70
Πουλερικά			0,53	0,18	0,53
Κόκκινο κρέας			1,12	0,84	1,47
Αλλαντικά			0,21	0,11	0,50
Ολικό κόκκινο κρέας	1,57	0,87	1,44	1,05	1,96
Αλκοόλ			0,82	0,35	1,28
Ξηροί καρποί			0,22	0,11	0,37
Ελαιόλαδο			1,00	1,00	2,00
Γλυκά			0,46	0,21	0,84
Γλυκαντικά			1,00	0,21	2,00
Καφές & τσάι			2,00	1,07	2,07

- Τα μεγέθη με κανονική κατανομή εκφράζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση, ενώ τα μεγέθη με μη κανονική κατανομή εκφράζονται ως διάμεσος (25-75)

6.4.3 Διατροφικά πρότυπα

➤ Εκ των προτέρων (a-priori) ανάλυση

Με βάση τις διατροφικές συνήθειες των εθελοντών υπολογίστηκε το Μεσογειακό Σκορ (Med Diet Score) που κυμάνθηκε στο 30 με 35, γεγονός που δείχνει μια καλή συμμόρφωση στη Μεσογειακή Διατροφή, καθώς το εύρος του Μεσογειακού σκορ κυμαίνεται από 0 έως 55 μονάδες. Συγκεκριμένα στις γυναίκες κυμάνθηκε από 31 έως 36 και στους άνδρες από 30 έως 35 (πίνακας 9)

Πίνακας 9. Med Diet score

	Med Diet score	p-value
Συνολικό δείγμα	33,0 (30,0-36,0)	
Γυναίκες	33,0 (31,0-36,0)	0.357
Άνδρες	33,0 (30,0-35,0)	

- Τα μεγέθη με κανονική κατανομή εκφράζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση, ενώ τα μεγέθη με μη κανονική κατανομή εκφράζονται ως διάμεσος (25-75).

➤ Εκ των υστέρων (a-posterior) ανάλυση

Προκειμένου να προσδιοριστούν τα διατροφικά πρότυπα με βάση την κατανάλωση των τροφών διεξάγεται διερευνητική παραγοντική ανάλυση. Από το κριτήριο KMO με τιμή $p=0,483$ φαίνεται ότι η ανάλυση μπορεί να ανιχνεύσει διακριτές ομάδες εντός παρατηρήσεων. Από την ανάλυση σε κύριες συνιστώσες (Principal Components Analysis) και με περιστροφή των αξόνων με τη μέθοδο Varimax προκύπτει ότι οι τροφές διαμορφώνουν τα ακόλουθα διατροφικά πρότυπα [πίνακας 10].

Στο 1^ο εντάσσονται τα light γαλακτοκομικά και τα μη επεξεργασμένα δημητριακά

Στο 2^ο εντάσσονται τα πλήρη γαλακτοκομικά, το πλήρες τυρί και οι ξηροί καρποί.

Στο 3^ο εντάσσονται το ολικό κόκκινο κρέας, τα επεξεργασμένα δημητριακά και οι πατάτες

Στο 4^ο εντάσσονται τα όσπρια και τα ολικά λαχανικά

Στο 5^ο εντάσσονται το πλήρες γάλα και γιαούρτι και τα ψάρια

Στο 6^ο εντάσσονται το τσάι και ο καφές τα φρούτα και το αλκοόλ

Στο 7^ο εντάσσονται το ελαιόλαδο και τα πουλερικά

Πίνακας 10. Διατροφικά πρότυπα που προέκυψαν από την PCA ανάλυση

Ομάδες τροφών	Διατροφικά πρότυπα						
	1	2	3	4	5	6	7
Light γαλακτοκομικά	,952	-,049	,049	-,056	-,099	-,163	,085
Light γάλα και γιαούρτι	,806	,035	,100	-,169	-,138	-,326	,138
Τυρί light	,710	-,170	-,065	,172	,023	,207	-,051
Μη επεξεργασμένα δημητριακά	,525	,176	-,213	,412	,072	,092	,007
Πλήρη γαλακτοκομικά	-,085	,851	,236	-,027	,320	,017	-,154
Πλήρες τυρί	-,005	,835	,314	,067	-,029	,001	-,087
Ξηροί καρποί	-,022	,614	-,068	,074	-,220	-,045	,294
Ολικό κόκκινο κρέας	,080	,058	,724	-,007	,138	,224	,067
Επεξεργασμένα δημητριακά	-,110	,071	,669	,003	-,136	-,072	,049
Πατάτα	,017	,198	,634	-,047	,017	,101	-,080
Όσπρια	,006	,051	-,106	,799	-,065	,007	-,073
Ολικά λαχανικά	,019	,070	,331	,555	,136	-,475	,043
Πλήρες γάλα και γιαούρτι	-,173	,172	-,115	-,190	,742	,035	-,157
Ψάρια	,007	-,234	,183	,243	,626	-,054	,224
Αλκοόλ	-,102	,060	,292	-,104	,218	,632	,013
Καφές τσάι	,082	-,083	,042	,303	-,313	,521	,268

Φρούτα	,301	,032	-,177	,208	,390	-,484	,201
Πουλερικά	,168	-,053	,074	,098	,098	-,033	,760
Ελαιόλαδο	,091	-,090	,068	,389	,110	-,110	-,632

6.5 Συσχετίσεις μεταξύ ενέργειας και μακρο-θρεπτικών συστατικών με τους δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων

Από το σύνολο των συσχετίσεων που εξετάζονται με το κάθε ένα από τα είδη ενέργειας καταγράφονται στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις για την ενέργεια από λίπη με το EC50 ADP και την ολική ενέργεια με το ECP 50 θρομβίνης. Και οι δύο συσχετίσεις είναι αρνητικές δηλαδή όσο μεγαλύτερη κατανάλωση ενέργειας από λίπη αλλά και ολική κατανάλωση ενέργειας απαιτείται μικρότερη συγκέντρωση των συσσωρευτικών παραγόντων ADP και θρομβίνης για να επιτευχθεί η συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Τα ίδια αποτελέσματα εμφανίζονται και στον διαχωρισμό φύλου όσον αφορά τους άνδρες ενώ στις γυναίκες δεν υπάρχει κάποια σημαντική συσχέτιση [πίνακας 11]

Μετά τον έλεγχο συγχυτικών παραγόντων όπως η ηλικία, το φύλο και ο δείκτης μάζας σώματος, παρέμειναν όλες οι συσχετίσεις.

Πίνακας 11. Συσχέτιση ενέργειας και δεικτών ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων

		P-σελεκτίνη	EC50 PAF	EC50 ADP	EC50 θρομβίνη	EC50 TRAP
Ενέργεια από υδατάνθρακες	Συντελεστής συσχέτισης	0,020	0,136	-0,073	-0,435	-0,002
	p-value	0,916	0,107	0,384	0,016	0,988
	N	30	142	145	30	71
Ενέργεια από πρωτεΐνες	Συντελεστής συσχέτισης	0,100	0,062	-0,091	-0,276	0,181
	p-value	0,600	0,464	0,278	0,140	0,130
	N	30	141	144	30	71
Ενέργεια από λίπη	Συντελεστής συσχέτισης	0,122	0,007	-0,222	-0,299	-0,040
	p-value	0,522	,932	0,007	0,109	0,740
	N	30	141	144	30	71
Ολική ενέργεια	Συντελεστής συσχέτισης	0,016	0,079	-0,145	-0,451	0,038
	p-value	0,935	0,353	0,082	0,012	0,756
	N	30	141	144	30	71

ΓΥΝΑΙΚΕΣ

		P Selectin	EC50 PAF	EC50 ADP	EC50 θρομβίνη	EC50 TRAP
Ενέργεια από υδατάνθρακες	Συντελεστής συσχέτισης	-0,200	0,060	0,062	-0,393	0,112
	p-value	0,493	0,635	0,621	0,164	0,510
	N	14	65	66	14	37
Ενέργεια από πρωτεΐνες	Συντελεστής συσχέτισης	-0,178	-0,013	0,019	-0,187	0,250
	p-value	00,543	0,919	0,880	0,523	0,135
	N	14	65	66	14	37
Ενέργεια από λίπη	Συντελεστής συσχέτισης	-0,459	-0,084	-0,181	-0,332	0,024
	p-value	0,098	0,506	0,147	0,246	0,887
	N	14	65	66	14	37
Ολική ενέργεια	Συντελεστής συσχέτισης	-0,451	-0,017	-0,083	-0,354	0,114
	p-value	0,106	0,891	0,507	0,215	0,503
	N	14	65	66	14	37

ΑΝΔΡΕΣ

		P Selectin	EC50 PAF	EC50 ADP	EC50 θρομβίνη	EC50 TRAP
Ενέργεια από υδατάνθρακες	Συντελεστής συσχέτισης	0,258	0,187	-0,145	-0,459	-0,090
	p-value	0,336	0,104	0,202	0,074	0,613
	N	16	77	79	16	34
Ενέργεια από πρωτεΐνες	Συντελεστής συσχέτισης	0,287	0,086	-0,188	-0,306	0,141
	p-value	0,281	0,463	0,099	0,249	0,427
	N	16	76	78	16	34
Ενέργεια από λίπη	Συντελεστής συσχέτισης	0,511	0,060	-0,252	-0,371	-0,054
	p-value	0,043	0,606	0,026	0,158	0,763
	N	16	76	78	16	34
Ολική ενέργεια	Συντελεστής συσχέτισης	0,372	0,144	-0,191	-0,500	0,031
	p-value	0,156	0,215	0,093	0,049	0,862
	N	16	76	78	16	34

6.6 Συσχετίσεις μεταξύ ομάδων τροφίμων με τους δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων

Στη συνέχεια μελετήθηκε η επίδραση των ομάδων τροφών στους δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων [πίνακας 12]. Η κατανάλωση πλήρων γαλακτοκομικών και τυριών συσχετίστηκε θετικά με την προκαλούμενη από τον PAF συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Σημαντική αύξηση των τιμών EC50 έναντι του PAF βρέθηκε στην κατανάλωση πλήρων γαλακτοκομικών ($p=0.049$), ολικών γαλακτοκομικών ($p=0.001$), συνολική κατανάλωση γάλακτος και γιαουρτιού ($p=0.026$), στο πλήρες τυρί ($p=0.036$) και στο ολικό τυρί ($p=0.008$). Θετική συσχέτιση βρέθηκε επίσης και στην συνολική κατανάλωση γάλακτος και γιαουρτιού για τον παράγοντα TRAP ($p=0.004$). Φαίνεται δηλαδή πως η αυξημένη κατανάλωση γαλακτοκομικών μειώνει την ικανότητα των αιμοπεταλίων για συσσώρευση έναντι του PAF.

Ως προς την κατανάλωση δημητριακών, οι τιμές EC50 έναντι του PAF συσχετίστηκαν θετικά με την κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών ($p=0.048$) ενώ η συνολική κατανάλωση γλυκών ανεξαρτήτου σύστασης συσχετίστηκε αρνητικά EC50 έναντι του ADP ($p=0.018$). Η κατανάλωση ξηρών καρπών συσχετίστηκε αρνητικά με το EC50 έναντι του ADP ($p=0.029$). Ακόμα μία πηγή υδατάνθρακα που μελετήθηκε ήταν η κατανάλωση πατάτας. Το EC50 έναντι της θρομβίνης συσχετίστηκε αρνητικά με την κατανάλωση πατάτας ($p=0.016$).

Ως προς το είδος του κρέατος δε βρέθηκε κάποια στατιστικώς σημαντική συσχέτιση στην κατανάλωση κόκκινου κρέατος ή πουλερικών με κάποιον από τους υπό μελέτη παράγοντες. Η κατανάλωση όμως ψαριών φάνηκε να συσχετίζεται αρνητικά με το EC50 έναντι του παράγοντα PAF ($p=0.000$).

Μία άλλη μεγάλη ομάδα τροφίμων που μελετήθηκε είναι η κατανάλωση λαδιού. Η κατανάλωση ελαιόλαδου δε συσχετίστηκε σημαντικά με κάποιον από τους δείκτες συσσώρευσης των αιμοπεταλίων.

Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από τη συσχέτιση ομάδων τροφών και δεικτών ενεργοποίησης αιμοπεταλίων ως προς το φύλο με τις γυναίκες να εμφανίζουν θετική συσχέτιση στην κατανάλωση ολικού γάλακτος και γιαουρτιού ($p=0,005$), ολικών γαλακτοκομικών ($=0,003$) με το EC50 έναντι των PAF και TRAP ($0,000$) και ($p=0,001$) αντίστοιχα. Αντίθετα βρέθηκε αρνητική συσχέτιση της κατανάλωσης πατάτας ($p=0,021$) και ξηρών καρπών ($p=0,004$) με τη p -σελεκτίνη και ψαριών ($p=0,009$) με τον EC50 έναντι του PAF. Στους άνδρες παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση της κατανάλωσης ολικών γαλακτοκομικών ($p=0,039$) με την p -σελεκτίνη. Αρνητικά συσχετίστηκε η κατανάλωση ψαριών ($p=0,025$) με το EC50 έναντι του PAF, η κατανάλωση ξηρών καρπών με τον EC50 έναντι του ADP ($p=0.25$) καθώς και με την κατανάλωση πατάτας ($p=0,003$) και τη θρομβίνη.

Μετά τον έλεγχο συγχυτικών παραγόντων όπως η ηλικία, το φύλο και ο δείκτης μάζας σώματος, παρέμειναν όλες οι συσχετίσεις.

Πίνακας 12.Συσχετίσεις ομάδων τροφών και δεικτών ενεργοποίησης αιμοπεταλίων

		P Selectin	EC50 PAF	EC50 ADP	EC50 θρομβίνη	EC50 TRAP
Ολικό γάλα και γιαούρτι	Συντελεστής συσχέτισης	-0,204	0,175	0,000	-0,013	0,318
	P-value	0,280	0,026	0,997	0,945	0,004
	N	30	162	165	30	79
Πλήρες τυρί	Συντελεστής συσχέτισης	0,151	0,164	-0,035	-0,156	-0,058
	P-value	0,426	0,036	0,656	0,410	0,608
	N	30	164	167	30	80
Ολικό τυρί	Συντελεστής συσχέτισης	0,171	0,207	-0,014	-0,160	-0,020
	P-value	0,366	0,008	0,860	0,398	0,857
	N	30	163	166	30	80
Πλήρη γαλακτοκομικά	Συντελεστής συσχέτισης	0,214	0,155	0,006	-0,114	0,053
	P-value	0,256	0,049	0,935	0,549	0,644
	N	30	162	165	30	78
Ολικά γαλακτοκομικά	Συντελεστής συσχέτισης	0,059	0,268	-0,020	-0,337	0,203
	P-value	0,758	0,001	0,803	0,068	0,075
	N	30	160	163	30	78
Επεξεργασμένα δημητριακά	Συντελεστής συσχέτισης	-0,201	0,156	-0,039	-0,116	-0,086
	P-value	0,286	0,048	0,617	0,540	0,454
	N	30	161	164	30	78
Πατάτα	Συντελεστής συσχέτισης	-0,145	0,050	0,014	-0,435	-0,134
	P-value	0,445	0,520	0,861	0,016	0,231
	N	30	166	169	30	82
Ψάρια	Συντελεστής συσχέτισης	-0,025	-0,276	0,098	-0,133	0,112
	P-value	0,894	0,000	0,209	0,484	0,328
	N	30	162	165	30	78
Ξηροί καρποί	Συντελεστής συσχέτισης	-0,077	0,051	-0,168	-0,106	-0,130
	P-value	0,687	0,518	0,029	0,578	0,246
	N	30	166	169	30	82
Γλυκά	Συντελεστής συσχέτισης	0,029	0,001	-0,184	-0,151	-0,034
	P-value	0,879	0,985	0,018	0,426	0,765
	N	30	164	167	30	80

ΓΥΝΑΙΚΕΣ

		P Selectin	EC50 PAF	EC50 ADP	EC50 θρομβίνη	EC50 TRAP
Ολικό γάλα και γιαούρτι	Συντελεστής συσχέτισης	-0,037	0,333	0,205	-0,272	0,559
	P-value	0,901	0,005	0,087	0,346	0,000
	N	14	70	71	14	40
Ολικά γαλακτοκομικά	Συντελεστής συσχέτισης	-0,355	0,349	0,084	-0,344	0,505
	P-value	0,213	0,003	0,492	0,229	0,001

	N	14	69	70	14	39
Πατάτα	Συντελεστής συσχέτισης	0-,609	0,056	-0,082	-0,284	-0,202
	P-value	0,021	0,637	0,487	0,326	0,199
	N	14	73	74	14	42
Ψάρια	Συντελεστής συσχέτισης	0,169	-0,310	0,031	0,322	0,120
	P-value	0,563	0,009	0,797	0,261	0,462
	N	14	71	72	14	40
Ξηροί καρποί	Συντελεστής συσχέτισης	-0,715	-0,033	-0,106	0,079	-0,058
	P-value	0,004	0,785	0,368	0,789	0,715
	N	14	73	74	14	42

ΑΝΔΡΕΣ

		P Selectin	EC50 PAF	EC50 ADP	EC50 θρομβίνη	EC50 TRAP
Ολικά γαλακτοκομικά	Συντελεστής συσχέτισης	0,520	0,109	-0,053	-0,378	0,002
	P-value	0,039	0,301	0,615	0,148	0,990
	N	16	92	94	16	39
Πατάτα	Συντελεστής συσχέτισης	0,103	0,048	0,071	-0,694	-0,107
	P-value	0,703	0,650	0,497	0,003	0,511
	N	16	93	95	16	40
Ψάρια	Συντελεστής συσχέτισης	0-,196	-0,244	0,149	-0,530	0,077
	P-value	0,468	0,020	0,153	0,035	0,648
	N	16	91	93	16	38
Ξηροί καρποί	Συντελεστής συσχέτισης	0,323	0,113	-0,230	-0,283	-0,205
	P-value	0,223	0,280	0,025	0,289	0,205
	N	16	93	95	16	40

6.7 Συσχετίσεις μεταξύ των διατροφικών προτύπων με τους δείκτες ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων

Από το σύνολο των συσχετίσεων που εξετάζονται με το κάθε ένα από τα διατροφικά πρότυπα που βρέθηκαν, καταγράφεται θετική συσχέτιση του EC50 έναντι του PAF στο 2^ο διατροφικό πρότυπο ($p=0.041$) που περιλαμβάνει την κατανάλωση πλήρων γαλακτοκομικών. Θετική συσχέτιση επίσης προκύπτει με το 4^ο διατροφικό πρότυπο και την p-σελεκτίνη ($p=0.047$) αλλά και το 5^ο διατροφικό πρότυπο και το EC50 του ADP ($p=0.008$). Αρνητική συσχέτιση προκύπτει ως προς το EC50 έναντι της θρομβίνης και του 3^{ου} διατροφικού προτύπου ($p=0.019$), του 4^{ου} διατροφικού προτύπου και του EC50 έναντι του PAF ($p=0.010$) και του 5^{ου} διατροφικού προτύπου με το EC50 έναντι του PAF ($p=0.034$). Στις γυναίκες προκύπτει θετική συσχέτιση του 5^{ου} διατροφικού προτύπου με τον EC50 έναντι του ADP ($p=0.010$) και αρνητική συσχέτιση του EC50 έναντι του PAF με το 4^ο ($p=0.005$) και το 6^ο ($p=0.015$) διατροφικό πρότυπο. Στους άνδρες

προκύπτει θετική συσχέτιση του 6^{ου} διατροφικού προτύπου και του EC50 έναντι του TRAP ($p=0.030$), αρνητική συσχέτιση του 3^{ου} διατροφικού προτύπου με τον EC50 έναντι της θρομβίνης ($p=0.026$) και αρνητική σχέση του 5^{ου} διατροφικού προτύπου με τον EC50 έναντι του PAF ($p=0.041$) (πίνακας 13).

Μετά τον έλεγχο συγχυτικών παραγόντων όπως η ηλικία, το φύλο και ο δείκτης μάζας σώματος, παρέμειναν όλες οι συσχετίσεις.

Πίνακας 13. Συσχετίσεις διατροφικών προτύπων και δεικτών ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων

		P Selectin	EC50 PAF	EC50 ADP	EC50 θρομβίνη	EC50 TRAP
1ο διατροφικό πρότυπο	Συντελεστής συσχέτισης	-0,160	0,113	0,015	-0,200	0,063
	p-value	0,398	0,171	0,855	0,289	0,594
	N	30	149	152	30	74
2ο διατροφικό πρότυπο	Συντελεστής συσχέτισης	0,140	0,168	-0,078	-0,124	0,047
	p-value	0,459	0,041	0,337	0,514	0,690
	N	30	149	152	30	74
3ο διατροφικό πρότυπο	Συντελεστής συσχέτισης	-0,183	0,119	-0,012	-0,425	-0,053
	p-value	0,333	0,148	0,886	0,019	0,657
	N	30	149	152	30	74
4ο διατροφικό πρότυπο	Συντελεστής συσχέτισης	0,366	-0,211	-0,068	0,067	-0,089
	p-value	0,047	0,010	0,406	0,725	0,450
	N	30	149	152	30	74
5ο διατροφικό πρότυπο	Συντελεστής συσχέτισης	0,126	-0,173	0,216	-0,120	0,118
	p-value	0,507	0,034	0,008	0,526	0,319
	N	30	149	152	30	74
6ο διατροφικό πρότυπο	Συντελεστής συσχέτισης	0,109	-0,039	0,034	0,088	0,190
	p-value	0,566	0,633	0,680	0,643	0,106
	N	30	149	152	30	74
7ο διατροφικό πρότυπο	Συντελεστής συσχέτισης	0,068	-0,077	-0,057	0,277	0,048
	p-value	0,722	0,349	0,483	0,138	0,682
	N	30	149	152	30	74

ΓΥΝΑΙΚΕΣ

		P Selectin	EC50 PAF	EC50 ADP	EC50 θρομβίνη	EC50 TRAP
1ο διατροφικό πρότυπο	Συντελεστής συσχέτισης	-0,029	0,103	-0,026	-0,385	0,079
	p-value	0,923	0,409	0,838	0,175	0,635
	N	14	66	67	14	38
2ο διατροφικό πρότυπο	Συντελεστής συσχέτισης	-0,345	0,157	0,062	0,007	0,135
	p-value	0,227	0,208	0,621	0,982	0,418
	N	14	66	67	14	38
3ο διατροφικό πρότυπο	Συντελεστής συσχέτισης	-0,429	0,027	-0,156	-0,349	-0,180
	p-value	0,126	0,833	0,207	0,221	0,279
	N	14	66	67	14	38
4ο διατροφικό πρότυπο	Συντελεστής συσχέτισης	0,253	-0,345	-0,114	0,204	0,029
	p-value	0,383	0,005	0,358	0,483	0,863
	N	14	66	67	14	38
5ο διατροφικό πρότυπο	Συντελεστής συσχέτισης	0,358	-0,132	0,314	-0,108	0,173
	p-value	0,208	0,289	0,010	0,714	0,299
	N	14	66	67	14	38
6ο διατροφικό πρότυπο	Συντελεστής συσχέτισης	0,174	-0,298	-0,110	0,007	0,004
	p-value	0,553	0,015	0,378	0,982	0,979
	N	14	66	67	14	38
7ο διατροφικό πρότυπο	Συντελεστής συσχέτισης	-0,002	-0,146	0,035	0,262	0,076
	p-value	0,994	0,247	0,780	0,366	0,651
	N	14	66	67	14	38

ΑΝΔΡΕΣ

		P Selectin	EC50 PAF	EC50 ADP	EC50 θρομβίνη	EC50 TRAP
1ο διατροφικό πρότυπο	Συντελεστής συσχέτισης	-0,163	0,133	0,099	-0,097	0,070
	p-value	0,546	0,230	0,367	0,721	0,687
	N	16	83	85	16	36
2ο διατροφικό πρότυπο	Συντελεστής συσχέτισης	0,486	0,150	-0,159	-0,350	-0,001
	p-value	0,057	0,075	0,145	0,184	0,996
	N	16	83	85	16	36
3ο διατροφικό πρότυπο	Συντελεστής συσχέτισης	0,063	0,150	0,060	-0,0553	0,076
	p-value	0,816	0,175	0,587	0,026	0,658
	N	16	83	85	16	36
4ο διατροφικό πρότυπο	Συντελεστής συσχέτισης	0,344	-0,052	-0,046	-0,235	-0,151
	p-value	0,192	0,637	0,678	0,380	0,379
	N	16	83	85	16	36
5ο διατροφικό πρότυπο	Συντελεστής συσχέτισης	-0,125	-0,225	0,136	-0,197	0,016
	p-value	0,644	0,041	0,214	0,464	0,924
	N	16	83	85	16	36
	Συντελεστής συσχέτισης	-0,143	0,091	0,116	0,138	0,361

6ο διατροφικό πρότυπο	p-value	0,598	0,411	0,290	0,610	0,030
	N	16	83	85	16	36
7ο διατροφικό πρότυπο	Συντελεστής συσχέτισης	0,191	-0,056	-0,135	0,368	0,007
	p-value	0,478	0,613	0,219	0,161	0,967
	N	16	83	85	16	36

Κεφάλαιο 7. Συζήτηση

Η αθηροσκλήρωση εξακολουθεί να είναι η κύρια αιτία θανάτου στις αναπτυσσόμενες χώρες. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της έχουν μελετηθεί εκτενώς αλλά ακόμα τα αρχικά στάδια ανάπτυξης της αθηρωματικής πλάκας παραμένουν υπό διερεύνηση. Τα τελευταία χρόνια οι μελέτες προσανατολίζονται περισσότερο στο μηχανισμό οξείδωσης της LDL που θεωρείται κομβικό σημείο στην έναρξη της αθηρωματικής διαδικασίας. Κατά τη διαδικασία αυτή φαίνεται να παράγεται ο PAF, ο οποίος είναι ένας μεσολαβητής της φλεγμονώδους αντίδρασης και θεωρείται από πολλούς ερευνητές ως ο πιο πιθανός συνδετικός κρίκος στη διαδικασία της αθηρογένεσης.

Εκτός από την τεκμηριωμένη συμμετοχή των αιμοπεταλίων στην αιμόσταση, τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας. Οι παράγοντες που συμμετέχουν στην προσέλκυση, προσκόλληση και ενεργοποίηση τους είναι πολλοί και ένα μεγάλο πλήθος μελετών έχουν πραγματοποιηθεί με στόχο να αποκρυπτογραφήσουν τους ακριβείς μηχανισμούς δημιουργίας της αθηρωματικής βλάβης και τον τρόπο συμμετοχής των αιμοπεταλίων στο μηχανισμό αυτό. Μετά την ταυτοποίηση όλων αυτών των παραγόντων που συμμετέχουν στη διέγερση των αιμοπεταλίων, ο επόμενος στόχος τίθεται η εύρεση μηχανισμών αναστολής της αλληλουχίας των σταδίων που χαρακτηρίζουν την αθηρογένεση. Ως προς αυτό το επίπεδο, οι επιστήμονες, εκτός των άλλων, μετά από παρατηρήσεις σχετικές με την επίδραση της διατροφής σε άλλους αθηρωματικούς παράγοντες πλην των αιμοπεταλίων, προσανατολίζονται στην αναζήτηση των διατροφικών παραγόντων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων και τη συμμετοχή τους στη διαδικασία της αθηρογένεσης.

Η Μεσογειακή διατροφή θεωρείται ένα υγιές διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από πληθώρα ομάδων τροφίμων ικανών να βελτιστοποιήσουν την υγεία του ανθρώπου. Παρόμοιες ευεργετικές ιδιότητες παρουσιάζει και η δίαιτα DASH. Και τα δύο πρότυπα χαρακτηρίζονται από την κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, ψαριών, ελαιολάδου αλλά και κρασιού και η ευεργετική τους δράση στη μείωση της εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι πλέον αδιαμφισβήτητη. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές έρευνες σχετικά με την επίδραση της διατροφής, ομάδων τροφίμων ή και μεμονωμένων συστατικών της τροφής στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου αλλά

και συγκεκριμένα στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Στη μεγαλύτερη πλειοψηφία των μελετών η επίδραση της διατροφής ελέγχεται ως προς την κατανάλωση συγκεκριμένης ομάδας τροφίμων οι οποίες λαμβάνονται είτε φυσικά είτε με τη μορφή συμπληρώματος. Οι μελέτες αυτές μας προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες για την επίδραση των συστατικών της τροφής στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων δεν μας δίνουν όμως στοιχεία για την επίδραση της διατροφής ως σύνολο και όχι μεμονωμένα.

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η επίδραση της διατροφής σε δείγμα υγιούς πληθυσμού στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Οι εθελοντές που συμμετείχαν κατανάλωναν όλες σχεδόν τις ομάδες τροφών στο καθημερινό τους διαιτολόγιο βάση προτίμησης. Η συσχέτιση των δεικτών συσσώρευσης των αιμοπεταλίων έγινε ως προς 3 παραμέτρους: το είδος της ενέργειας, τις ομάδες τροφίμων και τα διατροφικά πρότυπα που προέκυψαν από την ανάλυση των κύριων συνιστωσών (Principal Component Analysis - PCA).

Η κατανάλωση ενέργειας με τη μορφή λίπους συσχετίστηκε αρνητικά με τον EC50 έναντι του ADP τόσο στους άνδρες όσο και στο σύνολο ($p=0,026$) και ($p=0.007$) αντίστοιχα. Στη συνολική κατανάλωση της ενέργειας βρέθηκε πάλι αρνητική συσχέτιση ως προς το EC50 έναντι της θρομβίνη στους άνδρες ($p=0.049$) αλλά και στο σύνολο ($p=0.012$). Αυτό ίσως είναι και αναμενόμενο καθώς στο δείγμα των εθελοντών μας το 48% της συνολικής ενέργειας προέρχεται από τα λίπη. Η υψηλή κατανάλωση λιπών αλλά και γενικά η αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη σχετίζονται αρνητικά με δύο παράγοντες συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, δηλαδή με αυξημένη συσσωρευτική ικανότητα των αιμοπεταλίων. Η συσχέτιση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων με το συνολικό είδος της ενέργειας δεν έχει μελετηθεί εκτενώς και τα δεδομένα είναι λιγοστά. Θα μπορούσαμε ίσως να συσχετίσουμε αυτά τα αποτελέσματα με την μελέτη διατροφών χαμηλής θερμιδικής αξίας όπως οι μελέτες των Roggi και των συνεργατών [119] όπου η χαμηλή θερμιδική δίαιτα δεν έδειξε σημαντική μείωση στα επίπεδα του ινωδογόνου, ενώ αντίθετα στη μελέτη των Fanari και συνεργατών [120] παρατηρήθηκε μείωση του ινωδογόνου. Από την άλλη, μελέτη της επίδρασης της διατροφής με αυξημένα λιπαρά έχει μελετηθεί εκτενώς κυρίως ως προς την επιρροή της στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ ως προς την επίδραση των λιπαρών στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων οι μελέτες είναι περισσότερο στοχευμένες σε συγκεκριμένα συστατικά των λιπών όπως τα λιπαρά οξέα και όχι στη συνολική πρόσληψη ενέργειας από λίπος [123-126].

Στη συνέχεια, οι δείκτες συσσώρευσης των αιμοπεταλίων συσχετίστηκαν με τις ομάδες των τροφών. Η κατανάλωση πλήρων γαλακτοκομικών και τυριών συσχετίστηκε θετικά, με τις τιμές EC50 έναντι του PAF. Σημαντική θετική συσχέτιση των τιμών EC50 έναντι του PAF

βρέθηκε στην κατανάλωση πλήρων γαλακτοκομικών ($p=0.049$), ολικών γαλακτοκομικών ($p=0.001$), συνολική κατανάλωση γάλακτος και γιαουρτιού ($p=0.026$), στο πλήρες τυρί ($p=0.036$) και στο ολικό τυρί ($p=0.008$). Ο EC50 έναντι του PAF δηλαδή συσχετίστηκε θετικά σχεδόν με όλες τις κατηγορίες των γαλακτοκομικών προϊόντων υποστηρίζοντας ότι η αυξημένη κατανάλωση τους μειώνει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων έναντι του PAF.. Θετική συσχέτιση βρέθηκε επίσης και στην συνολική κατανάλωση γάλακτος και γιαουρτιού για το EC50 έναντι του παράγοντα TRAP ($p=0.004$). Η επίδραση της κατανάλωσης γιαουρτιού στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων διερευνήθηκε και στη μελέτη των Megaleμου et al [198], όπου τα συστατικά από 3 είδη γιαουρτιού, αγελαδινό, πρόβειο και κατσικίσιο, είχαν την ικανότητα να μειώνουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων έναντι του PAF. Σε άλλη μελέτη της ίδιας ομάδας, οι ερευνητές κατέληξαν πως το γάλα, το γιαούρτι και το τυρί περιέχουν συστατικά που αναστέλλουν τον PAF [199]. Οι Rutherford et al διερεύνησαν ένα σύνολο μελετών σχετικών με την επίδραση των πρωτεϊνών του γάλακτος στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Επικεντρώθηκαν κυρίως στα συστατικά του γάλακτος όπως στην επίδραση της χορήγησης καζεΐνης στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από το ADP σε πειραματόζωα όπου φάνηκε η ανασταλτική δράση της πρωτεΐνης [200,201]. Στη μελέτη των Sofi et al βρέθηκε η μείωση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων που προκαλείται από το αραχιδονικό οξύ σε εθελοντές που κατανάλωναν συγκεκριμένο τυρί [202].

Οι τιμές EC50 έναντι του PAF συσχετίστηκαν θετικά με την κατανάλωση επεξεργασμένων δημητριακών ($p=0.48$). Η αντι-αιμοπεταλιακή δράση των δημητριακών ως προς τον PAF πιθανώς οφείλεται στην παρουσία των πολυφαινόλων που υπάρχουν άφθονα κυρίως στα δημητριακά ολικής άλεσης αν και στη μελέτη μας δε βρέθηκε κάποια σημαντική συσχέτιση ανάμεσα σε κάποιον από τους δείκτες συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και στα μη επεξεργασμένα δημητριακά. Επίσης αρνητική συσχέτιση με το EC50 έναντι του ADP εμφάνισαν και οι ξηροί καρποί ($p=0.029$) ενώ η κατανάλωση πατάτας συσχετίστηκε αρνητικά με το EC50 έναντι της θρομβίνης ($p=0.016$).

Παρά την παρουσία πληθώρας μελετών σχετικά με την ευεργετική δράση των $\omega 3$ λιπαρών στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, στη μελέτη μας η κατανάλωση ψαριών σχετίστηκε αρνητικά με τον παράγοντα PAF, ενώ σημαντική συσχέτιση δε βρέθηκε ούτε στην κατανάλωση ελαιολάδου.

Η συσχέτιση ομάδων τροφών και δεικτών ενεργοποίησης αιμοπεταλίων ως προς το φύλο δεν παρουσίασε κάποιο ξεχωριστό ενδιαφέρον καθώς δεν προέκυψε κάποια σημαντική συσχέτιση με κάποια διαφορετική ομάδα τροφίμων από αυτές του συνολικού δείγματος.

Στη συνέχεια οι δείκτες συσσώρευσης των αιμοπεταλίων συσχετίστηκαν με τα διατροφικά πρότυπα όπως αυτά προέκυψαν μετά την ανάλυση των κύριων συνιστωσών (Principal Component Analysis - PCA). Δημιουργήθηκαν επίσης διαφορετικά διατροφικά πρότυπα ως προς το φύλο. Το 2^ο διατροφικό πρότυπο συσχετίστηκε θετικά με το EC50 έναντι του PAF. Αυτό σημαίνει ότι σε μεγαλύτερη κατανάλωση γαλακτοκομικών και τυριού με πλήρη λιπαρά και ξηρών καρπών απαιτείται μεγαλύτερη συγκέντρωση του παράγοντα PAF για να επιτευχθεί συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Δε βρέθηκε κάποια σημαντική συσχέτιση με το 1^ο διατροφικό πρότυπο που περιελάμβανε τα light γαλακτοκομικά. Ως προς το διαχωρισμό του φύλλου, δε βρέθηκε συσχέτιση του EC50 έναντι του PAF με την κατανάλωση πλήρων γαλακτοκομικών.

Θετική συσχέτιση επίσης προκύπτει με το 4^ο διατροφικό πρότυπο, δηλαδή την κατανάλωση οσπρίων και λαχανικών και την p-σελεκτίνη ($p=0.047$) αλλά και το 5^ο διατροφικό πρότυπο (πλήρες γάλα και γιαούρτι και τα ψάρια) και το EC50 του ADP ($p=0.008$). Προέκυψε επομένως συσχέτιση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών και ADP όπως είχε προκύψει και στις μελέτες που αναφέρθηκαν παραπάνω. Αρνητική συσχέτιση προκύπτει ως προς το EC50 έναντι της θρομβίνης και του 3^{ου} διατροφικού προτύπου ($p=0.019$), που αποτελεί ένα μάλλον ανθυγιεινό πρότυπο, του 4^{ου} διατροφικού προτύπου και του EC50 έναντι του PAF ($p=0.010$) και του 5^{ου} διατροφικού προτύπου με το EC50 έναντι του PAF ($p=0.034$). Στις γυναίκες προκύπτει θετική συσχέτιση του 5^{ου} διατροφικού προτύπου με τον EC50 έναντι του ADP ($p=0.010$) και αρνητική συσχέτιση του EC50 έναντι του PAF με το 4^ο ($p=0.005$) και το 6^ο ($p=0.015$) διατροφικό πρότυπο. Στους άνδρες προκύπτει θετική συσχέτιση του 6^{ου} διατροφικού προτύπου και του EC50 έναντι του TRAP ($p=0.030$), αρνητική συσχέτιση του 3^{ου} διατροφικού προτύπου με τον EC50 έναντι της θρομβίνης ($p=0.026$) και αρνητική σχέση του 5^{ου} διατροφικού προτύπου με τον EC50 έναντι του PAF ($p=0.041$).

Συμπέρασμα

Η αυξημένη πρόσληψη λιπαρών στη διατροφή αλλά και η αυξημένη θερμιδική πρόσληψη γενικά σχετίζονται με αυξημένη συσσωρευτική ικανότητα των αιμοπεταλίων. Η κατανάλωση γάλακτος, τυριών και γιαουρτιού όμως με πλήρη λιπαρά φαίνεται να δρα προστατευτικά ως προς τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που αποτελεί ένα σημαντικό στάδιο της διαδικασίας της αθηροσκλήρωσης. Η πληθώρα των διατροφικών συστατικών και η ποικιλία των μηχανισμών επίδρασης τους στη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων, δημιουργεί την ανάγκη για ακόμη περισσότερες μελέτες έτσι ώστε να δημιουργηθούν τα διατροφικά πρότυπα που θα περιορίζουν τη συσσωρευτική τάση των αιμοπεταλίων στην αθηρωμάτωση.

Βιβλιογραφία

1. Lozano R, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2095-2128.CrossRefMedlineWeb of Science)
2. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, Ferguson TB, Ford E, Furie K, Gillespie C, et al. Heart disease and stroke statistics–2010 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2010;121:e46–215.
3. Nichols,et al. European Cardiovascular Disease Statistics (2012)
4. McMillan GC: Nature and definitions of atherosclerosis. Ann N Y Acad Sci. 454:1 1985 3865602
5. Mackey RH, et al.: Calcifications, arterial stiffness and atherosclerosis. AdvCardiol. 44:234-244 2007 17075212
6. Rutherford, R. (2005). *Vascular surgery*. Estados Unidos: Elsevier.
7. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). N Engl J Med 1976;295:369-77.
8. Ross, R., Glomset, J. A. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. Science 1973;180:1332-9
9. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. American heart journal 1999;138:S419-20.
10. Saphir O GI. Evidence for an inflammatory basis of coronary arteriosclerosis in the young. . Arch Pathol1950;49:418-426
11. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. Arteriosclerosis 1989;9:908-918.

12. Katsuda S, Kaji T. Atherosclerosis and extracellular matrix. *J AtherosclerThromb*2003;10:267-274
13. Goldstein, J. L., Ho, Y. K., Basu, S. K., Brown, M. S. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:333-7.
14. Sattler, W., Mohr, D., Stocker, R. Rapid isolation of lipoproteins and assessment of their peroxidation by high-performance liquid chromatography postcolumn chemiluminescence. *Methods Enzymol* 1994;233:469-89.
15. Keaney, J. F. Jr. Atherosclerosis: from lesion formation to plaque activation and endothelial dysfunction. *Mol Aspects Med* 2000;21:99-166.
16. Steinbrecher, U. P., Pritchard, P. H. Hydrolysis of phosphatidylcholine during LDL oxidation is mediated by platelet-activating factor acetylhydrolase. *J Lipid Res* 1989;30:305-15.
17. Lehr, H. A., Seemuller, J., Hubner, C., Menger, M. D., Messmer, K. Oxidized LDLinduced leukocyte/endothelium interaction in vivo involves the receptor for plateletactivating factor. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1013-8.
18. Demopoulos, C., Karantonis, H. and Antonopoulou, S. (2003). Platelet activating factor—a molecular link between atherosclerosis theories. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 105(11), pp.705-716.
19. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583–92.
20. Libby, P. (2006). Inflammation and cardiovascular disease mechanisms. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(2), pp.456S-460S.
21. Mendis, S. (2010). The Contribution of the Framingham Heart Study to the Prevention of Cardiovascular Disease: A Global Perspective. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 53(1), pp.10-14.
22. Centers for Disease Control: Vital signs: current cigarette smoking among adults ≥ 18 years—United States, 2005–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 60:1207-1212 2011
23. Donnelly R, et al.: Vascular complications of diabetes. *BMJ.* 320 (7241):1062-1066 2000
24. Stamler J, et al.: Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous or graded? Findings in 356222 primary screens of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). for the MRFIT Research Group *JAMA.* 256:2823-2828 1986
25. Yoon SS, et al.: Hypertension among adults in the United States, 2009-2010. *NCHS Data Brief.* 107:1-8 2012

26. Burt VL, et al.: Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 25:305-313 1995
27. MacMahon, S., Peto, R., Cutler, J., Collins, R., Sorlie, P., Neaton, J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
28. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-128
29. Refsum H, Smith AD, Ueland PM et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004;50:3-32.
30. Dedoussis GVZ, Panagiotakos DB, Pitsavos C et al. An association between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation and inflammation markers related to cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005;100:409-414.
31. Graham IM, Daly LE, Refsum HM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775-1781
32. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med* 2008;264:295-314.
33. Shah T, Casas JP, Cooper JA et al. Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. *Int J Epidemiol* 2009;38:217-231.
34. Smith SC, Anderson JL, Cannon RO et al. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: report from the clinical practice discussion group. *Circulation* 2004;110:550-553.
35. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118:956-963.139
36. Buechler C, Ullrich H, Ritter M et al. Lipoprotein (a) up-regulates the expression of the plasminogen activator inhibitor 2 in human blood monocytes. *Blood* 2001;97:981-6.
37. Koschinsky ML. Lipoprotein(a) and atherosclerosis: new perspectives on the mechanism of action of an enigmatic lipoprotein. *Current atherosclerosis reports* 2005;7:389-95.
38. Georgoulis, I. (2011). *Hematology from A to Z*. 1st ed. [Greece]: Rotonda.
39. Holmsen, H. Significance of testing platelet functions in vitro. *Eur J Clin Invest* 1994;24 Suppl 1:3-8.
40. Kumar V., Abbas A.K. and Aster J.C., (2012). *Robbins Basic Pathology*. 9th Ed. Elsevier, Philadelphia, 79-80

41. Nieswandt B. and Watson S.P., (2003). Platelet-collagen interaction: is GPVI the central receptor? *Blood*, (102) 2, 409-460
42. Kahner B.N., Shankar H., Murugappan S., Prasad G.L. and Kunapuli S.P., (2006). Nucleotide receptor signaling in platelets. *J. ThrombHaemos* 4, 2317–26
43. Benveniste, J. Paf-acether, an ether phospho-lipid with biological activity. *Prog Clin Biol Res* 1988;282:73-85
44. Bussolino, F., Camussi, G. Platelet-activating factor produced by endothelial cells. A molecule with autocrine and paracrine properties. *Eur J Biochem* 1995;229:327-37.
45. Dentan, C., Lesnik, P., Chapman, M. J., Ninio, E. Phagocytic activation induces formation of platelet-activating factor in human monocyte-derived macrophages and in macrophage-derived foam cells. Relevance to the inflammatory reaction in atherogenesis. *Eur J Biochem* 1996;236:48-55
46. Evangelou, A. M. Platelet-activating factor (PAF): implications for coronary heart and vascular diseases. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1994;50:1-28.
47. Kramer, R. M., Roberts, E. F., Manetta, J. V., Hyslop, P. A., Jakubowski, J. A. Thrombin-induced phosphorylation and activation of Ca(2+)-sensitive cytosolic phospholipase A2 in human platelets. *J Biol Chem* 1993;268:26796-804.
48. Öberg K.V., (2009). The role of platelet thrombin receptors PAR1 and PAR4 in platelet activation. Linköping University. 5-70
49. Angiolillo D.J., Capodanno D. and Goto S., (2010). Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. *European Heart Journal*. 31, 17-28
50. Cambien B. and Wagner D.D., (2004). A new role in hemostasis for the adhesion receptor Pselectin. *TRENDS in Molecular Medicine*. (10) 4, 179-186
51. Weber C. Platelets and chemokines in atherosclerosis: partners in crime. *Circ Res* 2005;96:612-6. 37.
52. May AE, Langer H, Seizer P, Bigalke B, Lindemann S, Gawaz M. Platelet-leukocyte interactions in inflammation and atherothrombosis. *SeminThrombHemost*2007;33:123-7. 39.
53. Gawaz M. Role of platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischemic myocardium. *Cardiovasc Res* 2004;61:498-511. 41.
54. Palomo I, Toro C, Alarcon M. The role of platelets in the pathophysiology of atherosclerosis (Review). *Mol Med Report* 2008;1:179-84. 42. Gawaz M. Do platelets trigger atherosclerosis? *ThrombHaemost*2003;90:971-2. 43.

55. Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, et al. Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. *Circulation* 1998;98:1164-71. 46.
56. Stellos K, Gawaz M. Platelet interaction with progenitor cells: potential implications for regenerative medicine. *ThrombHaemost* 2007;98:922-9. 156 47.
57. Subramaniam M, Frenette PS, Saffaripour S, Johnson RC, Hynes RO, Wagner DD. Defects in hemostasis in P-selectin-deficient mice. *Blood* 1996;87:1238-42. 49.
58. Bombeli T, Schwartz BR, Harlan JM. Adhesion of activated platelets to endothelial cells: evidence for a GPIIb/IIIa-dependent bridging mechanism and novel roles for endothelial intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), α v β 3 integrin, and GPIb α . *J Exp Med* 1998;187:329-39. 51
59. Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, et al. Vitronectin receptor (α v β 3) mediates platelet adhesion to the luminal aspect of endothelial cells: implications for reperfusion in acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:1809-18. 52.
60. Lindemann S, Tolley ND, Dixon DA, et al. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1 β synthesis. *J Cell Biol* 2001;154:485-90. 55.
61. von Hundelshausen P, Petersen F, Brandt E. Platelet-derived chemokines in vascular biology. *ThrombHaemost* 2007;97:704-13. 56.
62. Slupsky JR, Kalbas M, Willuweit A, Henn V, Kroczeck RA, Muller-Berghaus G. Activated platelets induce tissue factor expression on human umbilical vein endothelial cells by ligation of CD40. *ThrombHaemost* 1998;80:1008-14. 58.
63. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998;391:591-4. 57.
64. Santos-Martinez MJ, Medina C, Jurasz P, Radomski MW. Role of metalloproteinases in platelet function. *Thromb Res* 2008;121:535-42. 59.
65. Chavakis T, Santoso S, Clemetson KJ, et al. High molecular weight kininogen regulates platelet-leukocyte interactions by bridging Mac-1 and glycoprotein Ib. *J Biol Chem* 2003;278:45375-81. 69.
66. Weyrich AS, Elstad MR, McEver RP, et al. Activated platelets signal chemokine synthesis by human monocytes. *J Clin Invest* 1996;97:1525-34. 71.
67. Haselmayer P, Grosse-Hovest L, von Landenberg P, Schild H, Radsak MP. TREM-1 ligand expression on platelets enhances neutrophil activation. *Blood* 2007;110:1029- 35. 72.
68. Otterdal K, Smith C, Oie E, et al. Platelet-derived LIGHT induces inflammatory responses in endothelial cells and monocytes. *Blood* 2006;108:928-35. 158 73.

69. Sandberg WJ, Halvorsen B, Yndestad A, et al. Inflammatory interaction between LIGHT and proteinase-activated receptor-2 in endothelial cells: potential role in atherogenesis. *Circ Res* 2009;104:60-8. 74.
70. Takahashi T, Nishizawa Y, Hato F, et al. Neutrophil-activating activity and platelet activating factor synthesis in cytokine-stimulated endothelial cells: reduced activity in growth-arrested cells. *Microvasc Res* 2007;73:29-34.
71. Kritchevsky D. Dietary protein, cholesterol and atherosclerosis: a review of the early history. *J Nutr* 1995;125:589S-593S.
72. Keys A, Aravanis C, Blackburn HW et al. Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries. *Acta medicaScandinavicaSupplementum* 1966;460:1-392
73. Oomen CM, Ocke MC, Feskens EJ, van Erp-Baart MA, Kok FJ, Kromhout D. Association between trans fatty acid intake and 10-year risk of coronary heart disease in the Zutphen Elderly Study: a prospective population-based study. *Lancet* 2001;357:746-751.
74. Oh K, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the nurses' health study. *Am J Epidemiol* 2005;161:672-679.
75. Sacks FM, Katan M. Randomized clinical trials on the effects of dietary fat and carbohydrate on plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Am J Med* 2002;113 Suppl 9B:24.
76. Mozaffarian D. Effects of dietary fats versus carbohydrates on coronary heart disease: a review of the evidence. *Currentatherosclerosisreports* 2005;7:435-45
77. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:2747-57.
78. He K, Song Y, Daviglius ML et al. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004;109:2705-2711.
79. von Schacky C, Harris WS. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *CardiovascRes* 2007;73:310-315
80. Champagne CM. Dietary interventions on blood pressure: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trials. *Nutrition reviews* 2006;64:S53-6. 129
81. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006;136:2588-93.
82. Singh, R. B., Rastogi, S. S., Verma, R., Laxmi, B., Singh, R., Ghosh, S. Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. *BMJ* 1992;304:1015-9.

83. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-455.
84. Burr, M.L., Fehily, A.M., Gilbert, J.F., Rogers, S., Holliday, R.M., Sweetnam, P.M. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-61
85. Jacques PF, Tucker KL Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? *Am J Clin Nutr.* 2001 Jan;73(1):1-2
86. Schulze MB, Hoffmann K. Methodological approaches to study dietary patterns in relation to risk of coronary heart disease and stroke. *Br J Nutr.* 2006 May;95(5):860-9.
87. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:3-9.
88. Hearty AP, Gibney MJ. Comparison of cluster and principal component analysis techniques to derive dietary patterns in Irish adults. *Br J Nutr.* 2009 Feb;101(4):598-608.
89. Van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton PM et al. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* 2008;108:287-331.
90. Hu FB, Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Spiegelman D, Willett WC. Prospective study of major dietary patterns and risk of coronary heart disease in men. *Am J Clin Nutr* 2000;72:912-921.
91. Howard BV, Van Horn L, Hsia J et al. Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-666
92. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. 1970. *Nutrition.* 1997 Mar;13(3):250-2; discussion 249, 253.
93. Huijbregts PP, Feskens EJ, Kromhout D. Dietary patterns and cardiovascular risk factors in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Int J Epidemiol* 1995;24:313- 20.
94. Willett, W. C., Sacks, F., Trichopoulou, A., Drescher, G., Ferro-Luzzi, A., Helsing, E. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin.Nutr.* 1995;61:1402S-6S
95. Leaf A. Dietary prevention of coronary heart disease: the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:733-5.
96. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:1-11.

97. Martinez-Gonzalez MA, Sanchez-Villegas A. The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? *Eur J Epidemiol* 2004;19:9-13.
98. Knuops KTB, de Groot LCPGM, Kromhout D et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004;292:1433-1439.
99. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008;337
100. deKoning L, Anand SS. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-608. *VascMed* 2004;9:145-6
101. Chryschoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:152-158.
102. Panagiotakos DB, Chryschoou C, Pitsavos C, Stefanadis C. Association between the prevalence of obesity and adherence to the Mediterranean diet: the ATTICA study. *Nutrition* 2006;22:449-456.
103. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Polychronopoulos E, Chryschoou C, Zampelas A, Trichopoulou A. Can a Mediterranean diet moderate the development and clinical progression of coronary heart disease? A systematic review. *Med Sci Monit* 2004;10:193-198
104. Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M, Stranges S. 'Mediterranean' dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Aug 12;8:CD009825.
105. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, Briel M. Metaanalysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med.* 2011 Sep;124(9):841-51.e2.
106. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Mar 15;57(11):1299-313.
107. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E E et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1997; Vol. 336(16):1117-1124.

108. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M et al. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006. AHA Scientific Statement. *Circulation*. 2006; 114:82-96
109. Chen ST, Maruthur NM, Appel L. The Effect of Dietary Patterns on Estimated Coronary Heart Disease Risk. Results From the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; Vol. 3: 484-489
110. Salehi-Abargouei A, Maghsoudi Z, Cand D et al. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet on fatal or nonfatal cardiovascular diseases Incidence: A systematic review and meta-analysis on observational prospective studies. *Nutrition*. 2013; Vol. 29:611-618
111. Reusser ME, McCarron DA. Reducing Hypertensive Cardiovascular Disease Risk of African Americans with Diet: Focus on the Facts. *American Society for Nutrition*. 2006; Vol. 136(4):1099-1102.
112. Fung TT, Stephanie E, Marjorie L et al. Adherence to a DASH-style Diet and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke in Women. *Arch Intern Med*. 2008; Vol. 168(7):713-720
113. Fitzgerald KC, Chiuve SE, Buring JE. Comparison of associations of adherence to a Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet with risks of cardiovascular disease and venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.; Vol. 10:189–198.
114. Azadbakht L, Rashidi N, Karimi M et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Eating Plan on Cardiovascular Risks Among Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2011; Vol. 34:55-57
115. Teixeira Rde C, Molina Mdel C, Zandonade E, Mill JG. Cardiovascular risk in vegetarians and omnivores: a comparative study. *Arq Bras Cardiol*. 2007 Oct;89(4):237-44.
116. Yang SY, Li XJ, Zhang W, Liu CQ, Zhang HJ, Lin JR, Yan B, Yu YX, Shi XL, Li CD, Li WH. Chinese lacto-vegetarian diet exerts favorable effects on metabolic parameters, intima-media thickness, and cardiovascular risks in healthy men. *Nutr Clin Pract*. 2012 Jun;27(3):392-8.
117. Turner-McGrievy GM, Barnard ND, Scialli AR. A two-year randomized weight loss trial comparing a vegan diet to a more moderate low-fat diet. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 Sep;15(9):2276-81.
118. Kahleova H, Matoulek M, Malinska H, Oliyarnik O, Kazdova L, Neskudla T, Skoch A, Hajek M, Hill M, Kahle M, Pelikanova T. Vegetarian diet improves insulin resistance and oxidative stress markers more than conventional diet in subjects with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011 May;28(5):549-59.

119. Poggi M., Palareti G., Biagi R., Legnani C., Parenti M., Babini A.C., Baraldi L. and Coccheri S., (1994). Prolonged very low calorie diet in highly obese subjects reduced plasma viscosity and red cell aggregation but not fibrinogen. *Int J Obes and Relat Meta Disord* 18, 490-496
120. Fanari P., Semazzi R., Nasrawi F., Ticozzelli P., Gragni G., Agosti R. and Longhini E., (1993). Haemorheological changes in obese adolescents after short-term diet. *Int J Obes and Relat Meta Disord*. 17, 487-494
121. Violi, F., Pignatelli, P., & Basili, S. (2010). Nutrition, supplements, and vitamins in platelet function and bleeding. *Circulation* 121, 1033–1044.
122. Vilahur, G., & Badimon, L. (2013). Antiplatelet properties of natural products. *Vascul Pharmacol* 59, 67–75.
123. Hoak, J. C., Spector, A. A., Fry, G. L., & Warner, E. D. (1970). Effect of free fatty acids on ADP-induced platelet aggregation. *Nature* 228, 1330–1332
124. MacIntyre, D. E., Hoover, R. L., Smith, M., Steer, M., Lynch, C., Karnovsky, M. J., et al. (1984). Inhibition of platelet function by cis-unsaturated fatty acids. *Blood* 63, 848–857.
125. Chardigny, J. M., Sebedio, J. L., Juaneda, P., Vatele, J. M., & Grandgirard, A. (1995). Effects of trans N-3 polyunsaturated fatty acids on human platelet aggregation. *Nutr Res* 15, 1463–1471.
126. Hornstra, G., Chait, A., Karvonen, M. J., Lewis, B., Turpeinen, O., & Vergroesen, A. J. (1973). Influence of dietary fat on platelet function in men. *Lancet* 1, 1155–1157.
127. Hunter, K. A., Crosbie, L. C., Weir, A., Miller, G. J., & Dutta-Roy, A. K. (2000). A residential study comparing the effects of diets rich in stearic acid, oleic acid, and linoleic acid on fasting blood lipids, hemostatic variables and platelets in young healthy men. *J Nutr Biochem* 11, 408–416.
128. Benito, P., Nelson, G. J., Kelley, D. S., Bartolini, G., Schmidt, P. C., & Simon, V. (2001). The effect of conjugated linoleic acid on platelet function, platelet fatty acid composition, and blood coagulation in humans. *Lipids* 36, 221–227
129. Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F. Olive oil and haemostasis: platelet function, thrombogenesis and fibrinolysis. *Curr Pharm Des* 2011;17:778–85.
130. Llorente-Cortes V, Estruch R, Mena MP, Ros E, Gonzalez MA, Fito M, et al. Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2010;208:442–50.

131. Sirtori CR, Tremoli E, Gatti E, Montanari G, Sirtori M, Colli S, et al. Controlled evaluation of fat intake in the Mediterranean diet: comparative activities of olive oil and corn oil on plasma lipids and platelets in high-risk patients. *Am J Clin Nutr* 1986;44:635–42.
132. Karantonis HC, Fragopoulou E, Antonopoulou S, Rementzis J, Phenekos C, Demopoulos CA. Effect of fast-food Mediterranean-type diet on type 2 diabetics and healthy human subjects' platelet aggregation. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;72:33–41
133. Karantonis HC, Antonopoulou S, Demopoulos CA. Antithrombotic lipid minor constituents from vegetable oils. Comparison between olive oils and others. *J Agric Food Chem* 2002;50:1150–60.
134. Turpeinen AM, Mutanen M. Similar effects of diets high in oleic or linoleic acids on coagulation and fibrinolytic factors in healthy humans. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999;9:65–72.
135. Bang HO, Dyerberg J, Nielsen AB. Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos. *Lancet* 1971;1:1143–5.
136. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015–26.
137. Breslow JL. n-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1477S–82S.
138. De Caterina R, Madonna R, Massaro M. Effects of omega-3 fatty acids on cytokines and adhesion molecules. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6:485–91
139. Nomikos T., Fragopoulou E., Antonopoulou S., (2007). Food ingredients and lipid mediators. *Curr Nutr Food Sci*, 3 (4), 255-276
140. Abeywardena MY, Head RJ. Longchain n-3 polyunsaturated fatty acids and blood vessel function. *Cardiovasc Res* 2001;52:361–71
141. Holy EW, Forestier M, Richter EK, Akhmedov A, Leiber F, Camici GG, et al. Dietary alpha-linolenic acid inhibits arterial thrombus formation, tissue factor expression, and platelet activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:1772–80
142. Keen CL, Holt RR, Polagruto JA, et al. Cocoa flavanols and cardiovascular health. *Phytochemistry Rev.* 2002;1:231–240
143. Corti R., Flammer A.J., Hollenberg N.K. and Luscher T.F., (2009). Cocoa and cardiovascular health. *Circulation*, 119:1433-1441
144. Selmi C., Mao T.K., Keen C.L., Schmitz H.H. and Eric G.M., (2006). The anti-inflammatory properties of cocoa flavanols. *J Cardiovasc Pharmacol*, 47 (2):S163-S171

145. Murphy K.J., Chronopoulos A.K, Singh I., Francis M.A., Moriarty H., Pike M.J, Turner A.H., Mann N.J. and Sinclair A.J, (2003). Dietary flavanols and procyanidin oligomers from cocoa (*Theobroma cacao*) inhibit platelet function. *Am J Clin Nutr.* 77 (6), 1466-1473
146. Mathur S., Devaraj S., Grundy S.M. and Jialal I., (2002). Cocoa Products Decrease Low Density Lipoprotein Oxidative Susceptibility but Do Not Affect Biomarkers of Inflammation in Humans. *J Nutr.* 132: 3663–3666
147. Farouque H.M.O., Leung M., Hope S.A., Baldi M., Schechter C., Cameron J.D. and Meredith I.T., (2006). Acute and chronic effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in subjects with coronary artery disease: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Clin Sci.* 111 (1), 71-80
148. Innes A.J., Kennedy G., McLaren M., Bancroft A.J. and Belch J.J., (2003) Dark chocolate inhibits platelet aggregation in healthy volunteers. *Platelets.* 14 (5), 325-7
149. Fragopoulou E., Antonopoulou S. and Demopoulos C.A. (2002). Biologically active lipids with antiatherogenic properties from white wine and must. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 2684–2694
150. Fragopoulou E., Antonopoulou S., Nomikos T. and Demopoulos C.A., (2003). Structure elucidation of phenolic compounds from red/white wine with antiatherogenic properties. *BiochimBiophys Acta*, 1632, 90–99
151. Fragopoulou E., Nomikos T., Tsantila N., Mitropoulou A., Zabetakis I. and Demopoulos, C.A., (2001). Biological activity of total lipids from red and white wine/must. *J Agric Food Chem*, 49, 5186–5193
152. Fragopoulou E., Nomikos T., Antonopoulou S., Mitsopoulou C.A. and Demopoulos C.A., (2000). Separation of biologically active lipids from red wine. *J Agric Food Chem*, 48, 1234–1238
153. Xanthopoulou M.N., Asimakopoulos D., Antonopoulou S., Demopoulos C.A. and Fragopoulou E., (2014). Effect of Robola and Cabernet Sauvignon extracts on platelet activating factor enzymes activity on U937 cells. *Food Chem* 165, 50-59
154. Renaud, S., Beswick, A., Fehily, A., Sharp, D. and Elwood, P. (1992). Alcohol and platelet aggregation: the Caerphilly Prospective Heart Disease Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 55(5), pp.1012-1017
155. Salem, R. and Laposata, M. (2005). Effects of Alcohol on Hemostasis. *PathologyPatternsReviews*, 123(suppl_1), pp.S96-S105.
156. Velayutham P., Babu A. and Liu D., (2008). Green Tea Catechins and Cardiovascular Health: An Update. *Curr Med Chem.* 15 (18), 1840-1850

- 157.Griffiths G, Trueman L, Crowther T, Thomas B, Smith B. Onions — a global benefit to health. *Phytother Res* 2002;16:603–15.
- 158.Makheja AN, Bailey JM. Antiplatelet constituents of garlic and onion. *Agents Actions* 1990;29:360–3.
- 159.Chen JH, Chen HI, Tsai SJ, Jen CJ. Chronic consumption of raw but not boiled Welsh onion juice inhibits rat platelet function. *J Nutr*2000;130:34–7.
- 160.Kiesewetter H, Jung F, Pindur G, Jung EM, Mrowietz C, Wenzel E. Effect of garlic on thrombocyte aggregation, microcirculation, and other risk factors. *Int J Clin PharmacolTherToxicol*1991;29:151–5.
- 161.Kiesewetter H, Jung F, Jung EM, Blume J, Mrowietz C, Birk A, et al. Effects of garlic coated tablets in peripheral arterial occlusive disease. *Clin Investig*1993;71:383–6.
- 162.Steiner M, Lin RS. Changes in platelet function and susceptibility of lipoproteins to oxidation associated with administration of aged garlic extract. *J Cardiovasc Pharmacol*1998;31:904–8.
- 163.Barrie SA, Wright JV, JE P. Effects of garlic oil on platelet aggregation, serum lipids and blood pressure in humans. *J Orthomolecular Med* 1987;2:15–21.
- 164.Bordia A, Verma SK, Srivastava KC. Effect of garlic (*Allium sativum*) on blood lipids, blood sugar, fibrinogen and fibrinolytic activity in patients with coronary artery disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998;58:257–63
- 165.Ali M, Thomson M, Afzal M. Garlic and onions: their effect on eicosanoid metabolism and its clinical relevance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000;62:55–73
- 166.Moon CH, Jung YS, Kim MH, Lee SH, Baik EJ, Park SW. Mechanism for antiplatelet effect of onion: AA release inhibition, thromboxane A(2)synthase inhibition and TXA(2)/PGH(2)receptor blockade. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000;62:277–83
- 167.Goldman IL, Kopelberg M, Debaene JE, Schwartz BS. Antiplatelet activity in onion (*Allium cepa*) is sulfur dependent. *ThrombHaemost*1996;76:450–2.
- 168.Apitz-Castro R, Badimon JJ, Badimon L. Effect of ajoene, the major antiplatelet compound from garlic, on platelet thrombus formation. *Thromb Res* 1992;68:145–55.
- 169.Apitz-Castro R, Ledezma E, Escalante J, Jain MK. The molecular basis of the antiplatelet action of ajoene: direct interaction with the fibrinogen receptor. *BiochemBiophys Res Commun*1986;141:145–50.
- 170.Palomo I, Fuentes E, Padro T, Badimon L. Platelets and atherogenesis: platelet antiaggregation activity and endothelial protection from tomatoes (*Solanum lycopersicum* L.). *Exp Ther Med* 2012;23:109–17.

171. O'Kennedy N, Crosbie L, Whelan S, Luther V, Horgan G, Broom JI, et al. Effects of tomato extract on platelet function: a double-blinded crossover study in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2006;84:561–9.
172. Fuentes EJ, Astudillo LA, Gutierrez MI, Contreras SO, Bustamante LO, Rubio PI, et al. Fractions of aqueous and methanolic extracts from tomato (*Solanum lycopersicum* L.) present platelet antiaggregant activity. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;2013:867578.
173. Fuentes E, Carle R, Astudillo L, Guzman L, Gutierrez M, Carrasco G, et al. Antioxidant and antiplatelet activities in extracts from green and fully ripe tomato fruits (*Solanum lycopersicum*) and pomace from industrial tomato processing. *Evid Based Complement Altern Med* 2013;867578
174. Wasser SP. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl Microbiol Biotechnol* 2002;60:258–74.
175. Jose N, Ajith TA, Janardhanan KK. Methanol extract of the oyster mushroom, *Pleurotus florida*, inhibits inflammation and platelet aggregation. *Phytother Res* 2004;18:43–6.
176. Doljak B, Cateni F, Anderluh M, Procida G, Zilic J, Zacchigna M. Glycerolipids as selective thrombin inhibitors from the fungus *Stereum hirsutum*. *Drug Dev Ind Pharm* 2006;32:635–43.
177. Mori K, Kikuchi H, Obara Y, Iwashita M, Azumi Y, Kinugasa S, et al. Inhibitory effect of hericenone B from *Hericiu merinaceus* on collagen-induced platelet aggregation. *Phytomedicine* 2010;17:1082–5.
178. Kamruzzaman SM, Endale M, Oh WJ, Park SC, Kim TH, Lee IK, et al. Antiplatelet activity of *Phellinus baumii* methanol extract is mediated by cyclic AMP elevation and inhibition of collagen-activated integrin- α (IIb) β (3) and MAP kinase. *Phytother Res* 2011;25:1596–603.
179. Kamruzzaman SM, Yayeh T, Ji HD, Park JY, Kwon YS, Lee IK, et al. p-Terphenyl curtisian E inhibits in vitro platelet aggregation via cAMP elevation and VASP phosphorylation. *Vascul Pharmacol* 2013 (Epub ahead of print).
180. Kim, J., Han, M., Hanl, K. and Kim, H. (2011). Vitamin E inhibition on platelet procoagulant activity: Involvement of aminophospholipid translocase activity. *Thrombosis Research*, 127(5), pp.435-442.
181. Rizvi S., Raza S.T., Ahmed F., Ahmad A., Abbas S. and Mahdi F., (2014). The Role of Vitamin E in Human Health and Some Diseases. *Sultan Qaboos University Med J*, (14) 2, 157-165

182. Cruz, M., Aboulfatova, K., Martin, C., Choi, H., Bergeron, A., Martini, S., Kroll, M., Kent, T. and Dong, J. (2008). Magnesium maintains endothelial integrity, up-regulates proteolysis of ultra-large von Willebrand factor, and reduces platelet aggregation under flow conditions. *Thrombosis and Haemostasis*, 99(03), pp.586-593.
183. Iseri L.T. and French J.H., (1984). Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J*. 108, 188-193
184. Pignatelli, P., Pastori, D., Farcomeni, A., Nocella, C., Bartimoccia, S., Vicario, T., Bucci, T., Carnevale, R. and Violi, F. (2015). Mediterranean diet reduces thromboxane A2 production in atrial fibrillation patients. *Clinical Nutrition*, 34(5), pp.899-903.
185. Li, D., Sinclair, A., Mann, N., Turner, A., Ball, M., Kelly, F., Abedin, L. and Wilson, A. (1999). The association of diet and thrombotic risk factors in healthy male vegetarians and meat-eaters. *European Journal of Clinical Nutrition*, 53(8), pp.612-619.
186. Bonaccio, M., Di Castelnuovo, A., De Curtis, A., Costanzo, S., Persichillo, M., Donati, M., Cerletti, C., Iacoviello, L. and de Gaetano, G. (2014). Adherence to the Mediterranean diet is associated with lower platelet and leukocyte counts: results from the Moli-sani study. *Blood*, 123(19), pp.3037-3044.
187. Nettleton, J., Matijevic, N., Follis, J., Folsom, A. and Boerwinkle, E. (2010). Associations between dietary patterns and flow cytometry-measured biomarkers of inflammation and cellular activation in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Carotid Artery MRI Study. *Atherosclerosis*, 212(1), pp.260-267.
188. Li, D., Zhang, H., Hsu-Hage, B., Wahlqvist, M. and Sinclair, A. (2001). The influence of fish, meat and polyunsaturated fat intakes on platelet phospholipid polyunsaturated fatty acids in male Melbourne Chinese and Caucasian. *European Journal of Clinical Nutrition*, 55(12), pp.1036-1042.
189. Carter, S., Roberts, M., Salter, J. and Eaton, C. (2010). Relationship between Mediterranean Diet Score and atherothrombotic risk: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988–1994. *Atherosclerosis*, 210(2), pp.630-636.
190. Connelly, J., Roderick, P., Cooper, J., Meade, T. and Miller, G. (1993). Positive Association Between Self-Reported Fatty Food Consumption and Factor VII Coagulant Activity, a Risk Factor for Coronary Heart Disease, in 4246 Middle-Aged Men. *Thrombosis and Haemostasis*, 70(02), pp.250-252.
191. Mennen, L., Witteman, J., den Breeijen, J., Schouten, E., de Jong, P., Hofman, A. and Grobbee, D. (1997). The association of dietary fat and fiber with coagulation factor VII in

- the elderly: the Rotterdam Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 65(3), pp.732-736.
192. NILSSON, T., SUNDELL, I., HELLSTEN, G. and HALLMANS, G. (1990). Reduced plasminogen activator inhibitor activity in high consumers of fruits, vegetables and root vegetables. *Journal of Internal Medicine*, 227(4), pp.267-271.
 193. Shivappa, N., Hébert, J., Rietzschel, E., De Buyzere, M., Langlois, M., Debruyne, E., Marcos, A. and Huybrechts, I. (2015). Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study. *British Journal of Nutrition*, 113(04), pp.665-671.
 194. Heidemann, C., Scheidt-Nave, C., Richter, A. and Mensink, G. (2011). Dietary patterns are associated with cardiometabolic risk factors in a representative study population of German adults. *British Journal of Nutrition*, 106(08), pp.1253-1262.
 195. Liese, A., Weis, K., Schulz, M. and Toozé, J. (2008). Food Intake Patterns Associated With Incident Type 2 Diabetes: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*, 32(2), pp.263-268.
 196. Wannamethee, S., Lowe, G., Rumley, A., Bruckdorfer, K. and Whincup, P. (2006). Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(3), pp.567-574.
 197. Renaud, S., Beswick, A., Fehily, A., Sharp, D. and Elwood, P. (1992). Alcohol and platelet aggregation: the Caerphilly Prospective Heart Disease Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 55(5), pp.1012-1017.
 198. Megalemmou, K., Sioriki, E., Lordan, R., Dermiki, M., Nasopoulou, C. and Zabetakis, I. (2017). Evaluation of sensory and in vitro anti-thrombotic properties of traditional Greek yogurts derived from different types of milk. *Heliyon*, 3(1), p.e00227.
 199. Poutzalis, S., Anastasiadou, A., Nasopoulou, C., Megalemmou, K., Sioriki, E. and Zabetakis, I. (2015). Evaluation of the in vitro anti-atherogenic activities of goat milk and goat dairy products. *Dairy Science & Technology*, 96(3), pp.317-327.
 200. Rutherford, K. and Gill, H. (2000). Peptides affecting coagulation. *British Journal of Nutrition*, 84(S1).
 201. Jollès, P. and Caen, J. (1991). Parallels between milk clotting and blood clotting: opportunities for milk-derived products. *Trends in Food Science & Technology*, 2, pp.42-43.
 202. Sofi, F., Gori, A., Cesari, F., Mannini, L., Marcucci, R., Buccioni, A., Antongiovanni, M., Casini, A., Abbate, R. and Gensini, G. (2008). Effect of a dairy product (pecorino cheese) naturally rich in cis-, trans-11 conjugated linoleic acid on lipid, inflammatory and

haemorheological variables: an intervention study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 18, pp.S61-S62.