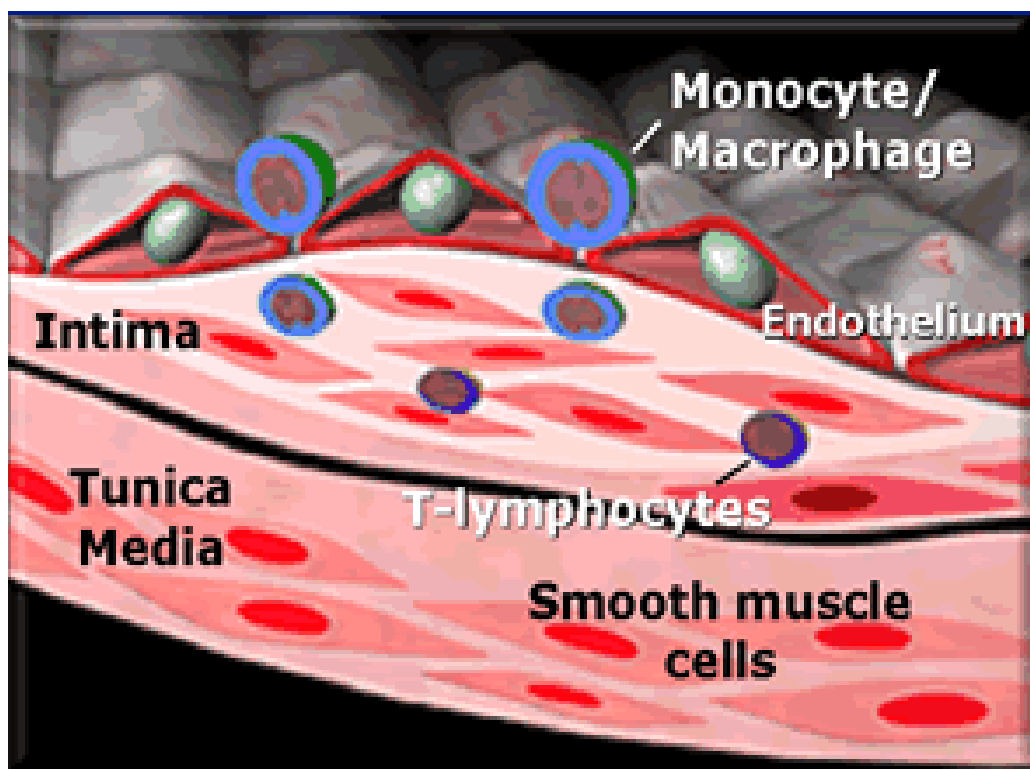




ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Θρεπτικά συστατικά και λειτουργικότητα ενδοθηλίου



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ: ΓΡΑΜΜΑΤΟΓΛΟΥ ΕΛΕΝΗ

Επιβλέπων καθηγητής: Ζαμπέλας Αντώνιος, Επίκουρος Καθηγητής

Τριμελής εξεταστική επιτροπή: Δεδούσης Γεώργιος, Λέκτορας
Σκοπούλη Φωτεινή, Τακτική Καθηγήτρια
Ζαμπέλας Αντώνιος, Επίκουρος Καθηγητής

ΑΘΗΝΑ 2004

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Είμαι ιδιαίτερα ευγνώμων στον επιβλέποντα καθηγητή μου, κύριο Ζαμπέλα Αντώνιο, για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με το πολύ ενδιαφέρον θέμα της πτυχιακής μου μελέτης. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κυρία Καράτζη Πόπη για την καθοδήγηση, τις συμβουλές, την άριστη συνεργασία, καθώς και για την πολύτιμη υποστήριξη που μου παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της εργασίας μου.

Οπωσδήποτε, ευχαριστώ από τα βάθη της καρδιάς μου τους γονείς μου, στους οποίους και αφιερώνω τη μελέτη αυτή, για την αγάπη, την υπομονή και τη συμπαράστασή τους. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον αδερφό μου και το σύντροφό μου για την υπομονή και την ενθάρρυνση που μου παρείχαν. Τέλος, ευχαριστώ τις φίλες μου Σταθοπούλου Μαρία και Σιαλβέρα Ντορίνα για την ηθική τους υποστήριξη, καθώς και για την πρακτική τους βοήθεια στην ολοκλήρωση της πτυχιακής μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ενδοθήλιο είναι ένας δυναμικός ιστός με ολική επιφάνεια περίπου 400 m² και βάρος περίπου 2 κιλά. Καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια των αγγείων και την εσωτερική στιβάδα του ενδοκαρδίου στις καρδιακές κοιλότητες. Μέσω της σύνθεσης διάφορων αγγειοσυσπαστικών (ενδοθηλίνες, θρομβοξάνη A₂) και αγγειοδιασταλτικών (μονοξειδίου του αζώτου, ενδοθηλιακός παράγοντας υπερπόλωσης, προστακυκλίνη) παραγόντων, το ενδοθήλιο ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων και του αγγειακού τοιχώματος, ελέγχει τη θρόμβωση και την αγγειακή ανάπτυξη. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου οφείλεται σε παράγοντες όπως η υπερχοληστερολαιμία, η υπερομοκυστεϊναιμία, γενετικοί και περιβαλλοντικοί (διατροφή) παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί έχουν ως κοινό παρανομαστή το αυξημένο οξειδωτικό στρες. Αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου είναι η αθηροσκλήρωση και ο σχηματισμός θρόμβων, η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή και η νεφρική ανεπάρκεια.

Η διατροφή παίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του ενδοθηλίου. Έχουν μελετηθεί πολλά μακροθρεπτικά (υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λίπη) και μικροθρεπτικά (βιταμίνες, μέταλλα, ιχνοστοιχεία) συστατικά για την επίδρασή τους στη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου. Συστατικά με θετική επίδραση είναι τα μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες (βιταμίνες C, E και A, καροτενοειδή, φυλλικό οξύ), οι πολυφαινόλες, τα αμινοξέα αργινίνη και κιτρουλίνη, το ασβέστιο και ο ψευδάργυρος. Συστατικά με αρνητική επίδραση είναι τα κορεσμένα και τα trans λιπαρά οξέα, τα αμινοξέα ομοκυστεΐνη, γλουταμίνη και λυσίνη, ο σίδηρος και η καφεΐνη. Το αλκοόλ δείχνει να έχει θετική επίδραση, όταν καταναλώνεται σε μικρές ποσότητες, και αρνητική, όταν καταναλώνεται σε μεγάλες ποσότητες. Οι πιο συχνοί μηχανισμοί με τους οποίους τα διάφορα θρεπτικά συστατικά επιδρούν στη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου είναι μέσω της ρύθμισης της παραγωγής του μονοξειδίου του αζώτου και μέσω της μείωσης ή αύξησης του οξειδωτικού στρες. Ωστόσο, ο ρόλος της διατροφής στη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ: Λειτουργικότητα ενδοθηλίου

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	2
1.1.1. Ενδοθήλιο	2
1.2. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ	3
1.2.1. Φυσιολογική ενδοθηλιακή λειτουργία	3
1.2.2. Αγγειοσυσπαστικοί ενδοθηλιακοί παράγοντες	4
1.2.2.1. Ενδοθηλίνες	4
1.2.2.2. Άλλοι παράγοντες	6
1.2.3. Αγγειοδιασταλτικοί ενδοθηλιακοί παράγοντες	7
1.2.3.1. Μονοξείδιο του αζώτου (NO)	7
1.2.3.2. Ενδοθηλιακός παράγοντας υπερπόλωσης (EDHF)	10
1.2.3.3. Προστακυκλίνη	11
1.2.4. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-II /βραδυκινίνης και ενδοθήλιο	11
1.3. ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	13
1.3.1. Γενικά	13
1.3.2. Υπερχοληστερολαιμία	14
1.3.3. Αρτηριακή Υπέρταση	14
1.3.4. Σακχαρώδης Διαβήτης	15
1.3.5. Υπερομοκυστεϊναιμία	16
1.3.6. Αθηροσκλήρωση	16
1.3.7. Στεφανιαία Νόσος	18
1.3.8. Καρδιακή Ανεπάρκεια	19

1.3.9. Νεφρική Ανεπάρκεια.....	20
--------------------------------	----

ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ: Θρεπτικά συστατικά

2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	22
---------------------------	-----------

2.2. ΛΙΠΗ.....	23
-----------------------	-----------

2.2.1. Γενικά.....	23
--------------------	----

2.2.2. Χοληστερόλη.....	24
-------------------------	----

2.2.2.1. Σύσταση.....	24
-----------------------	----

2.2.2.2. Χοληστερόλη και ενδοθηλιακή λειτουργία.....	24
--	----

2.2.3. Κορεσμένα λιπαρά οξέα.....	26
-----------------------------------	----

2.2.3.1. Σύσταση.....	26
-----------------------	----

2.2.3.2. Κορεσμένα λιπαρά οξέα και ενδοθηλιακή λειτουργία.....	26
--	----

2.2.4. Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα.....	28
--------------------------------------	----

2.2.4.1. Σύσταση.....	28
-----------------------	----

2.2.4.2. Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και ενδοθηλιακή λειτουργία.....	28
--	----

2.2.5. Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα.....	30
--------------------------------------	----

2.2.5.1. ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και ενδοθηλιακή λειτουργία.....	30
--	----

2.2.6. Trans λιπαρά οξέα.....	35
-------------------------------	----

2.2.6.1. Σύσταση.....	35
-----------------------	----

2.2.6.2. Trans λιπαρά οξέα και ενδοθηλιακή λειτουργία.....	35
--	----

2.3. ΒΙΤΑΜΙΝΕΣ	36
2.3.1. Γενικά	36
2.3.2. Βιταμίνη C ή ασκορβικό οξύ	37
2.3.2.1. Σύσταση	37
2.3.2.2. Ασκορβικό οξύ και ενδοθηλιακή λειτουργία	37
2.3.3. Βιταμίνη E (τοκοφερόλες)	41
2.3.3.1. Σύσταση	41
2.3.3.2. Βιταμίνη E και ενδοθηλιακή λειτουργία	41
2.3.4. Καροτενοειδή	44
2.3.4.1. Σύσταση	44
2.3.4.2. Καροτενοειδή και ενδοθηλιακή λειτουργία	44
2.3.5. Φυλλικό οξύ	45
2.3.5.1. Σύσταση	45
2.3.5.2. Φυλλικό οξύ και ενδοθηλιακή λειτουργία	45
2.3.6. Βιταμίνη A	46
2.3.6.1. Σύσταση	46
2.3.6.2. Βιταμίνη A και ενδοθηλιακή λειτουργία	46
 2.4. ΦΥΤΟΧΗΜΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ	 47
2.4.1. Πολυφαινόλες	47
2.4.2. Φυτοστερόλες και φυτοστανόλες	48
2.4.3. Φυτοοιστρογόνα	49
2.4.4. Πολυφαινόλες στο κρασί	50
2.4.5. Πολυφαινόλες στο τσάι	51

2.5. ΑΛΚΟΟΛ	52
2.6. ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ	55
2.7. ΑΜΙΝΟΞΕΑ	56
2.7.1. Αργινίνη	56
2.7.2. Ομοκυστεΐνη	57
2.7.3. Άλλα αμινοξέα	58
2.8. ΜΕΤΑΛΛΑ	59
2.8.1. Ασβέστιο, σίδηρος	59
2.8.2. Ψευδάργυρος	60
2.9. ΚΑΦΕΪΝΗ	60
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	62
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	66

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1.1. *Ενδοθηλιακοί παράγοντες*

Σελ. 4

Πίνακας 2.1. Αγγειοδραστικά θρεπτικά συστατικά, διατροφικές πηγές τους και επίδρασή τους στη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου

Σελ. 22

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1.1. *Σύνθεση ET-1 και παράγοντες που την επηρεάζουν*

Σελ. 5

Εικόνα 1.2. *Παραγωγή και μηχανισμός δράσης του NO*

Σελ. 9

Εικόνα 1.3. *Σύνοψη της επίδραση του NO και του EDHF στα αγγειακά λεία μυϊκά*

κύτταρα

Σελ. 10

Εικόνα 1.4. *Μηχανισμός δράσης του MEA*

Σελ. 12

Εικόνα 1.5. *Στεφανιαία αρτηρία με αθηροσκλήρωση*

Σελ. 19

Εικόνα 2.1. *Χημική δομή της χοληστερόλης*

Σελ. 24

Εικόνα 2.2. *Ειδικοί ως προς την LDL και ως προς τους ιστούς μηχανισμοί δράσης των*

αντιοξειδωτικών

Σελ. 43

ΜΕΡΟΣ ΠΡΩΤΟ

Λειτουργικότητα ενδοθηλίου

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1.1. Ενδοθήλιο

Το ενδοθήλιο είναι ένας χιτώνας, ο οποίος καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια των αγγείων, καθώς και την εσωτερική στιβάδα του ενδοκαρδίου στις καρδιακές κοιλότητες.¹ Η ολική επιφάνεια που καλύπτει είναι 400 m² και το βάρος του κυμαίνεται στα 2 κιλά.² Αποτελείται από μια στιβάδα αποπλατυσμένων επιθηλιακών κυττάρων με ποικίλους λειτουργικούς ρόλους, που σχηματίζει φυσιολογικά μια συνεχή και σχετικά λεία επιφάνεια.¹ Τα κύτταρα μεταξύ τους συνδέονται τουλάχιστον με δύο τρόπους μεσοκυττάρων συνδεσμικών συμπλεγμάτων: με σφιχτές συνδέσεις, οι οποίες παρεμποδίζουν τη διαρροή των συστατικών του πλάσματος μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα, και με συνδέσεις επικοινωνίας ή χάσματα, που επιτρέπουν μικρά μόρια να περνούν μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων.² Κύριο χαρακτηριστικό αυτών είναι η παρουσία πολλών πινοκυτταρικών κυστιδίων, τα οποία εμπλέκονται στη διαδικασία μεταφοράς ουσιών από τη μια πλευρά των κυττάρων στην άλλη.¹ Το ενδοθήλιο δεν είναι ομοιόμορφο σε όλη του την έκταση, αλλά υπάρχουν διαφορές από περιοχή σε περιοχή. Για παράδειγμα τα αρτηριακά ενδοθηλιακά κύτταρα, σε αντίθεση με τα τριχοειδικά, στερούνται υποδοχέων για τον αυξητικό αιμοπεταλιακό παράγοντα (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF). Ωστόσο, για το θέμα αυτό υπάρχουν σχετικά λίγα δεδομένα, αλλά είναι γνωστό ότι μερικές αρτηρίες είναι ευαίσθητες στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και άλλες όχι.²

Για πολλές δεκαετίες επικρατούσε η άποψη ότι το ενδοθήλιο αποτελεί έναν παθητικό ημιδιαπερατό φραγμό μεταξύ του αγγειακού τοιχώματος και των συστατικών του αίματος. Σήμερα γίνεται αποδεκτό ότι πρόκειται για ένα δυναμικό ιστό με μεγάλη ποικιλία καρδιαγγειακών ομοιοστατικών λειτουργιών.²⁻⁴

1.2. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ

1.2.1. Φυσιολογική ενδοθηλιακή λειτουργία

Η φυσιολογική ενδοθηλιακή λειτουργία περιλαμβάνει: α) τη ρύθμιση του αγγειακού τόνου, της διαμέτρου και της αιματικής ροής σε απάντηση νευρικών και μηχανικών ερεθισμάτων, β) τον έλεγχο της θρόμβωσης του αίματος και της θρομβώλυσης, γ) τη ρύθμιση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων και του αγγειακού τοιχώματος, δ) την προώθηση και παρεμπόδιση της αγγειακής ανάπτυξης, ε) τη ρύθμιση της αρχιτεκτονικής του αγγειακού τοιχώματος και της αγγειακής διαπερατότητας, στ) την τροποποίηση διαφόρων ουσιών που κυκλοφορούν στο πλάσμα (π.χ.αμίνες, λιποπρωτεΐνες) και ζ) μέσω της αγγειακής ρύθμισης, τον έλεγχο του τόνου των λείων μυϊκών ινών των στεφανιαίων αρτηριών. Η λειτουργικότητα του ενδοθηλίου οφείλεται στην ικανότητά του να συνθέτει και να απελευθερώνει αγγειοδραστικούς, θρομβωρυθμιστικούς και αυξητικούς παράγοντες, οι οποίοι θα αναλυθούν στη συνέχεια. (πίνακας 1.1) ³⁻⁷

Στην καρδιά εκτός από τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα των στεφανιαίων αρτηριών, υπάρχουν και τα ενδοκαρδιακά ενδοθηλιακά κύτταρα. Σήμερα γίνεται αποδεκτό ότι, φυσιολογικά, υπάρχει μια παρακρινής οδός ρύθμισης της καρδιακής λειτουργίας από το ενδοθήλιο, το οποίο απελευθερώνοντας καρδιοδραστικούς παράγοντες συμμετέχει άμεσα στη ρύθμιση της ενδογενούς συσταλτικής κατάστασης του μυοκαρδίου, αλλά και έμμεσα επηρεάζοντας το μεταφορτίο, προφορτίο, στεφανιαία αιμάτωση και καρδιακή συχνότητα ή, τέλος, αλληλεπιδρώντας με άλλους νευροορμονικούς παράγοντες.² Επίσης, υποστηρίχθηκε ότι για την παρακρινή ρύθμιση της συσταλτικής κατάστασης του μυοκαρδίου ευθύνονται όχι μόνο τα ενδοκαρδιακά ενδοθηλιακά κύτταρα, αλλά, κυρίως, τα στεφανιαία μικροαγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία έρχονται σε στενή επαφή με τα μυοκαρδιακά κύτταρα σε όλη την έκταση της καρδιάς.¹

Πίνακας 1.1. Ενδοθηλιακοί παράγοντες⁴

Αγγειοδιασταλτικοί	Αγγειοσυσπαστικοί
Μονοξείδιο του Αζώτου	Ενδοθηλίνη - 1
Προστακυκλίνη	Αγγειοτασίνη II
EDHF (ενδοθηλιακός παράγοντας υπερπόλωσης)	Ενδοϋπεροξειδία
	<i>Θρομβοξάνη A2</i>
Αντιθρομβωτικοί	Προθρομβωτικοί
Προστακυκλίνη	Θρομβοξάνη A2
Μονοξείδιο του Αζώτου	
Αναστολείς Αύξησης	Αυξητικοί
Μονοξείδιο του Αζώτου	Υπεροξειδικές ρίζες
Προστακυκλίνη	Ενδοθηλίνη
	Αγγειοτασίνη II
Αντιφλεγμονώδεις	Φλεγμονώδεις
Μονοξείδιο του Αζώτου	Ελεύθερες Ρίζες
	TNF-α (παράγοντας νέκρωσης)

1.2.2. Αγγειοσυσπαστικοί ενδοθηλιακοί παράγοντες

1.2.2.1. Ενδοθηλίνες

Η ενδοθηλίνη (ET) αποτελεί τον ισχυρότερο αγγειοσυσπαστικό παράγοντα προερχόμενο από το ενδοθήλιο. Ανήκει σε μια οικογένεια ισοπεπτιδίων με 21 αμινοξέα και δύο δισουλφιδικές γέφυρες μέσα στην αλυσό τους που ενώνουν ζεύγη αμινοξέων κυστεΐνης. Η ET-1 είναι το σπουδαιότερο ισοπεπτίδιο που εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.³ Επίσης, ET-1 συνθέτουν και τα λεία μυϊκά κύτταρα. Επιπλέον, στα ενδοθηλιακά και στα λεία μυϊκά κύτταρα των στεφανιαίων αρτηριών είναι δυνατό, παράλληλα με τη σύνθεση της ET-1, να συντίθενται και οι ET-2 και ET-3.⁸

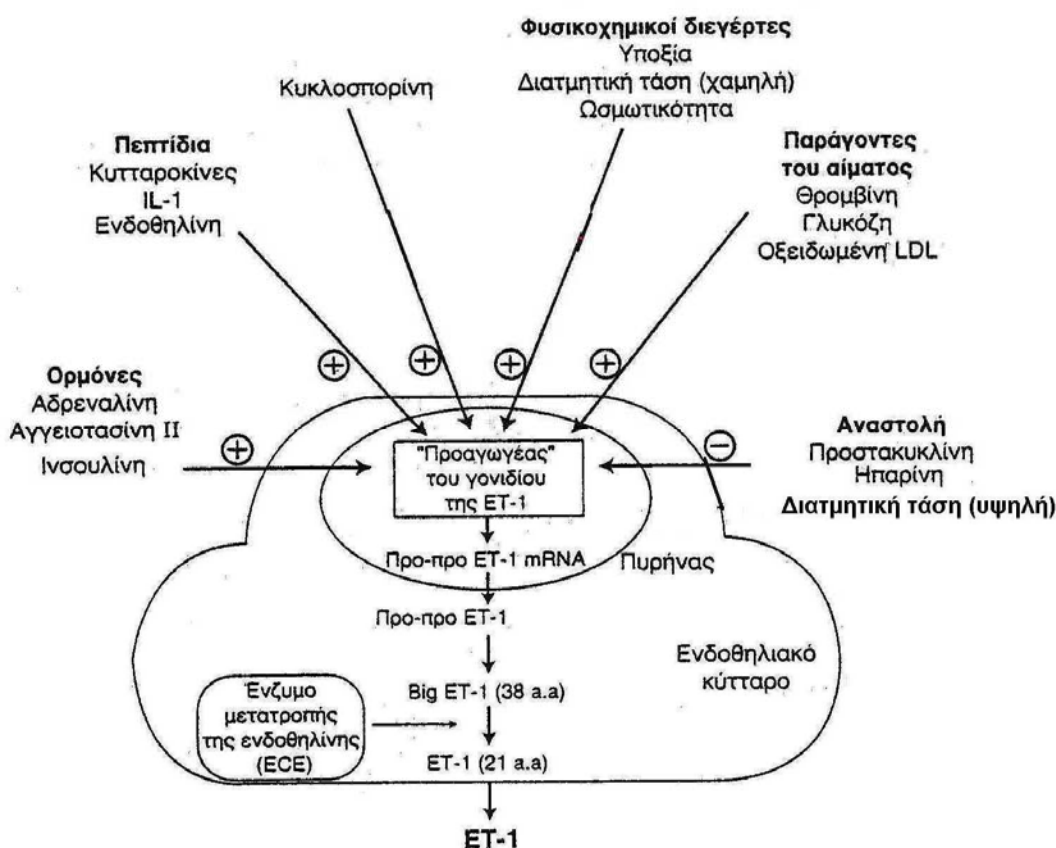
Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί τουλάχιστον τρία γονίδια που κωδικοποιούν τα ισοπεπτίδια της ενδοθηλίνης. Και οι τρεις ενδοθηλίνες σχηματίζονται από τα αντίστοιχα πρόδρομα πεπτίδια με παρόμοια μεταβολική διαδικασία. Στην περίπτωση της ET-1, η παραγωγή της αρχίζει με το αγγελιοφόρο RNA (m-RNA) που κωδικοποιεί μία προ-προενδοθηλίνη. Αυτή,

εξερχόμενη από τον πυρήνα στον κυτταροπλασματικό χώρο, υφίσταται πρωτεόλυση με τη δράση της πρωτεάσης φουρίνης, οπότε απελευθερώνεται η big Endothelin-1, μια πρόδρομη μορφή της ET-1 και λιγότερο δραστική από αυτή. Με την απόσπαση της big Endothelin-1 με το ένζυμο μετατροπής της ενδοθηλίνης (Endothelin Converting Enzyme, ECE) απομένει η ενδοθηλίνη-1. (Εικ.1.1). Το ECE είναι μια ψευδαργυρούχος μεταλλοπρωτεΐνωση, συνδεδεμένη στη μεμβράνη.²

Η ενδοθηλίνη απελευθερώνεται σε φυσιολογικές συνθήκες και εμπλέκεται στη ρύθμιση του περιφερικού αγγειακού τόνου, ανταγωνιζόμενη τη δράση του μονοξειδίου του αζώτου.⁹ Ο φυσιολογικός ρόλος της είναι η διατήρηση της βασικής αγγειακής αντίστασης. Στα υγιή άτομα βρίσκεται σε μικρές συγκεντρώσεις.⁴

Διάφοροι παράγοντες επηρεάζουν θετικά ή αρνητικά τη σύνθεση και παραγωγή της ET-1 μέσω της απελευθέρωσης μιας σειράς ενδοκυτταρικών μεσολαβητών που τροποποιούν τη μεταγραφή του γονιδίου. (Εικ.1.1.)²

Εικόνα 1.1. Σύνθεση ET-1 και παράγοντες που την επηρεάζουν²



Υπάρχουν τουλάχιστον τρεις διαφορετικοί υποδοχείς ET, από τους οποίους, έχουν αναγνωριστεί και μελετηθεί καλά μόνο οι δύο, οι A και B. Οι υποδοχείς ET_A, μέσω των οποίων ασκείται η αυξητική δράση της ενδοθηλίνης, κατανέμονται ευρέως στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα. Αντίθετα, οι υποδοχείς ET_B εκφράζονται κυρίως στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, αλλά ανευρίσκονται και στα λεία μυϊκά κύτταρα. Δέσμευση της ET-1 στους ET_A υποδοχείς και στους ET_B των λείων μυϊκών κυττάρων οδηγεί σε αγγειοσύσπαση, ενώ η δέσμευσή της από τους ET_B υποδοχείς των ενδοθηλιακών κυττάρων προκαλεί απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου (NO) και προστακυκλίνης και επακόλουθη αγγειοδιαστολή. Συνεπώς, η σύσπαση των λείων μυϊκών κυττάρων γίνεται κυρίως μέσω της διέγερσης των ET_A υποδοχέων, ενώ η σύσπαση αυτή τροποποιείται με την απελευθέρωση αγγειοδιασταλτικών παραγόντων από το ενδοθήλιο, μέσω της διέγερσης των ET_B υποδοχέων.¹⁰

Στην καρδιά υπάρχουν και οι δύο τύποι υποδοχέων ενδοθηλίνης. Εκεί εμφανίζουν όμοια κατανομή, εκτός από τα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα των στεφανιαίων αρτηριών, τον κολποκοιλιακό κόμβο, τους διατριταίνοντες κλάδους του δεματίου His, το κοιλιακό και κοιλιακό μυοκάρδιο και τα ενδοκαρδιακά κύτταρα.

Γενικά, οι ET_A υποδοχείς εμφανίζουν πολύ υψηλή συγγένεια για τις ET-1 και ET-2 και 70-100 φορές χαμηλότερη για την ET-3. Αντίθετα, οι ET_B υποδοχείς εμφανίζουν υψηλή και ίση συγγένεια για όλα τα ισοπεπτιδία.²

1.2.2.2. Άλλοι παράγοντες

Εκτός από την ενδοθηλίνη υπάρχουν κι άλλοι παράγοντες ενδοθηλιακής προέλευσης που προκαλούν αγγειοσύσπαση και οι οποίοι παράγονται μέσω της οδού της κυκλο-οξυγενάσης.²

Τέτοιοι παράγοντες είναι μερικά υπεροξειδωτικά ανιόντα, τα οποία επιτυγχάνουν αγγειοσύσπαση μέσω της αδρανοποίησης του NO, που απελευθερώνεται ταυτόχρονα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.¹¹

Επίσης, σε πολλά αιμοφόρα αγγεία, η εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοσύσπαση οφείλεται στη θρομβοξάνη A₂ ή σε ενδοϋπεροξειδία

ενδοθηλιακής προέλευσης.² Η παραγωγή της θρομβοξανθής A_2 διεγείρεται από τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Όταν η λειτουργικότητα του ενδοθηλίου είναι φυσιολογική, η θρομβοξανθή A_2 διεγείρει την έκκριση NO με επακόλουθη αγγειοδιαστολή. Αντίθετα, όταν υπάρχει βλάβη στο ενδοθήλιο, η απελευθέρωση της θρομβοξανθής A_2 οδηγεί σε αγγειοσυσπασση.⁹

1.2.3. Αγγειοδιασταλτικοί ενδοθηλιακοί παράγοντες

1.2.3.1. Μονοξείδιο του αζώτου (NO)

Το μονοξείδιο του αζώτου, γνωστό και ως ενδοθηλιακός παράγοντας χάλασης (Endothelial-Derived Relaxing Factor, EDRF), αποτελεί τον ισχυρότερο ενδοθηλιακό αγγειοδιασταλτικό παράγοντα, που βρέθηκε ότι απελευθερώνεται από το ενδοθήλιο μετά από διέγερσή του με ακετυλοχολίνη. Συντίθεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα από το αμινοξύ L-αργινίνη μέσω του ενζύμου της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (Nitric Oxide Synthase, NOS). (Εικόνα 1.2.) Είναι χημικά ασταθές με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, λίγων μόνο δευτερολέπτων.^{3,7} Το NO ρυθμίζει τον αγγειακό τόνο και, κατ' επέκταση, την αρτηριακή πίεση. Επίσης, ρυθμίζει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων και των μονοκυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα.⁷

Έχουν περιγραφεί τρεις ισομορφές NOS : η ενδοθηλιακή (endothelial NOS, eNOS), η νευρωνική (neuronal NOS, nNOS) και η επαγώγιμη (inducible NOS, iNOS). Στα ενδοκαρδιακά ενδοθηλιακά κύτταρα, στο ενδοθήλιο των στεφανιαίων αγγείων και στα αιμοπετάλια υπάρχει ο ενδοθηλιακός τύπος της συνθετάσης του NO (eNOS), που αποτελεί φυσιολογικό συστατικό των κυττάρων. Μερικά αγγεία που νευρώνονται από μη-αδρενεργικά νεύρα περιέχουν στον έξω χιτώνα τους τη νευρωνική συνθετάση του NO. Η έκφραση, τέλος, της iNOS δεν παρατηρείται φυσιολογικά, αλλά σχετίζεται με τη φλεγμονή.²

Η αγγειοδιασταλτική δραστηριότητα του NO οφείλεται στην ικανότητά του να αλληλεπιδρά με το άτομο σιδήρου του μορίου της αίμης της γουανυλικής κυκλάσης, οπότε ενεργοποιείται το ένζυμο αυτό, το οποίο με τη σειρά του καταλύει την παραγωγή της κυκλικής μονοφωσφορικής

γουανοσίνης (cGMP) από την τριφωσφορική γουανοσίνη.^{2,3} Η αύξηση ενδοκυτταρικά της συγκέντρωσης του cGMP αφενός οδηγεί σε χάλαση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και των καρδιακών μυοκυττάρων και αφετέρου αναστέλλει τη συνάθροιση των αιμοπεταλίων και εξασθενεί την προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων. Σε μερικά κύτταρα δε η αύξηση αυτή προκαλεί μείωση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης του ασβεστίου.¹²

Εκτός από τις δράσεις αυτές, το NO έχει την ικανότητα να αλληλεπιδρά με τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, που παράγονται φυσιολογικά σε όλους τους ιστούς. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου απενεργοποιούν το NO, οπότε τα επίπεδά τους προσδιορίζουν πρακτικά το μέγεθος της δράσης του NO και της λειτουργικότητας των ενδοθηλιακών κυττάρων. Σε αυξημένες συγκεντρώσεις το NO μειώνει τα επίπεδα των υπεροξειδίων. Ωστόσο, σε μεγάλες ποσότητες το NO μπορεί να εμφανίσει τοξικότητα, η οποία οφείλεται στο σχηματισμό του υπεροξειδίου του αζώτου που είναι πολύ δραστικό.^{2,12}

Το NO απελευθερώνεται συνεχώς από το ενδοθήλιο των αρτηριών και των αρτηριολίων και συμμετέχει στη ρύθμιση του βασικού αγγειακού τόνου. Αντίθετα, οι φλέβες δε διαθέτουν βασική έκκριση NO.² Το αγγειακό ενδοθήλιο, γενικά, διαθέτει μια σειρά υποδοχέων για τοπικές ή κυκλοφορούμενες ορμόνες, καθώς και διαύλους ιόντων ικανών να απαντούν σε μεταβολές της πίεσης, της έκτασης ή της διατμητικής τάσης (shear stress). Η σύνδεση μιας ορμόνης με τον υποδοχέα ή η διάνοιξη των διαύλων οδηγεί σε ενδοκυττάρια αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου και ενεργοποίηση της συνθετάσης του NO προς παραγωγή NO.^{2,3,6}

Στην καρδιά, το NO αυξάνει τη μυοκαρδιακή χάλαση και μειώνει το διαστολικό τόνο. Οι δράσεις αυτές επιτυγχάνονται μέσω της αύξησης του μυοκαρδιακού cGMP, το οποίο ενεργοποιεί μια πρωτεϊνική κινάση (PKG).²

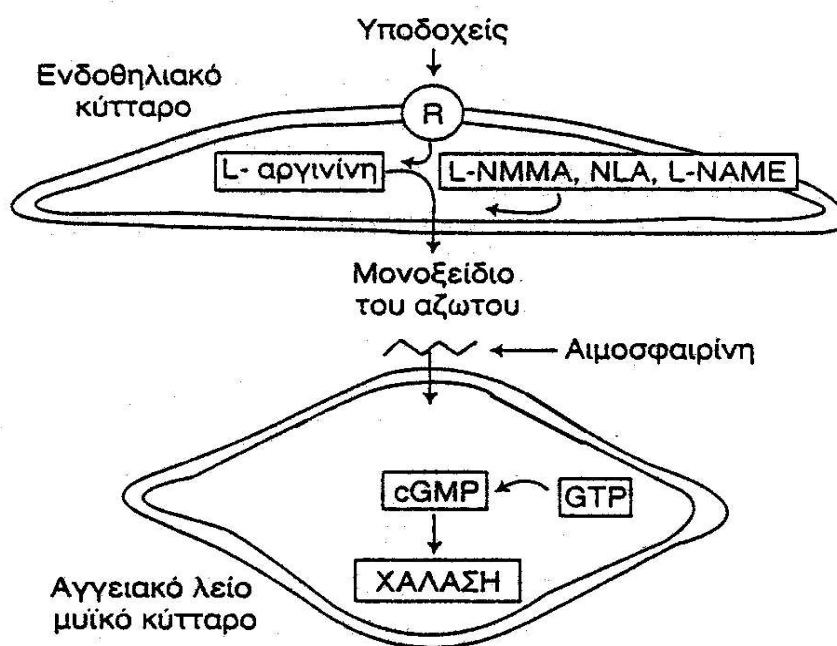
Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός παραγόντων που διεγείρουν την έκκριση του EDRF. Οι παράγοντες αυτοί είναι οι εξής:

- **Διατμητική τάση.** Η αυξημένη αιματική ροή, δια μέσου μιας απομονωμένης αρτηρίας, αυξάνει σημαντικά την απελευθέρωση του EDRF.¹³

- **Ενεργοποίηση ενδοθηλιακών υποδοχέων.** Οι υποδοχείς αυτοί διεγείρουν τη σύνθεση του NO μέσω διαφόρων τύπων συζευγμένων πρωτεϊνών (π.χ. πρωτεΐνη G). Στις περισσότερες περιπτώσεις η απελευθέρωση του NO συνοδεύεται και από απελευθέρωση προστακυκλίνης. Οι ουσίες που διεγείρουν τους υποδοχείς αυτούς είναι κυκλοφορούμενες ορμόνες, όπως η αδρεναλίνη και οι κατεχολαμίνες, διάφορα νευροπεπτίδια, όπως η ουσία P, ορμόνες που σχηματίζονται στα αγγειακά τοιχώματα (π.χ. η ισταμίνη και η βραδυκινίνη), ή ουσίες που απελευθερώνονται από τα αιμοπετάλια ή σχηματίζονται κατά την πήξη (π.χ. θρομβίνη)^{3,6}

Από την άλλη μεριά υπάρχουν παράγοντες που αναστέλλουν την παραγωγή του NO. Τέτοιοι είναι τα ανάλογα της L-αργινίνης, NLA, L-NAME (μεθυλ-εστέρας της νίτρο- L-αργινίνης) και, το κυριότερο, L-NMMA (N^G μονομεθυλ- L-αργινίνη), το οποίο αναστέλλει μερικώς την εξαρτώμενη από την αιματική ροή αγγειοδιαστολή.² Συνεπώς, η εξαρτώμενη από την αιματική ροή αγγειοδιαστολή φαίνεται να εξαρτάται μερικώς μόνο από την απελευθέρωση του ενδοθηλιακού NO και περισσότερο από τη συγκέντρωση του L-NMMA.⁹

Εικόνα 1.2. Παραγωγή και μηχανισμός δράσης του NO²



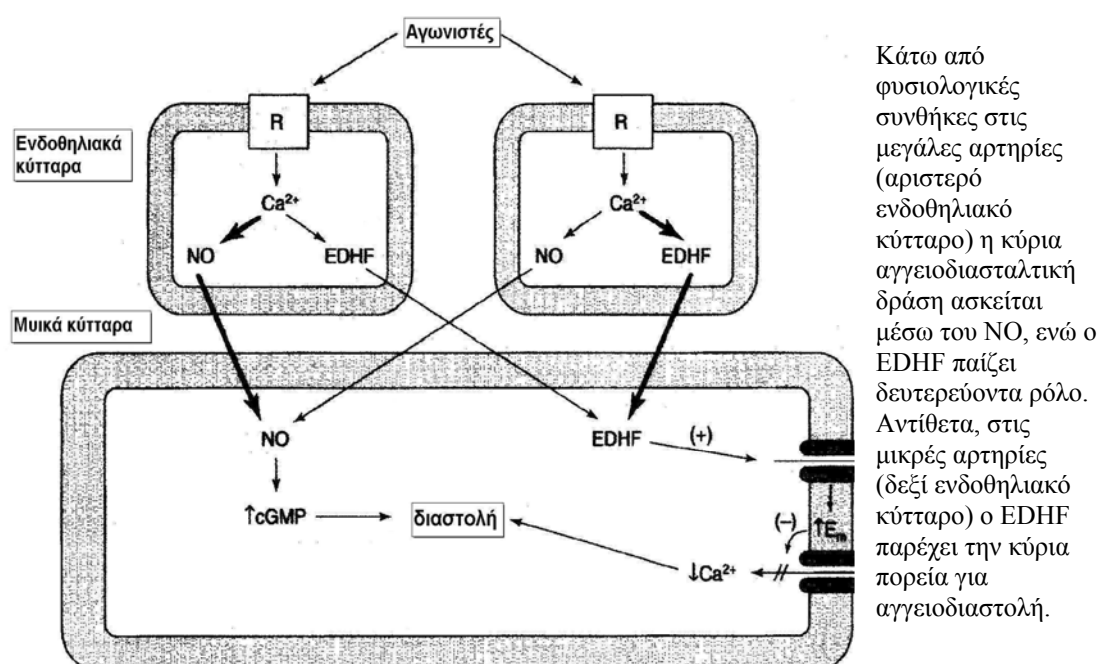
1.2.3.2. Ενδοθηλιακός παράγοντας υπερπόλωσης (EDHF)

Κατά τη διέγερση του ενδοθηλίου με ακετυλοχολίνη παρατηρήθηκε η παραγωγή ενός ακόμη παράγοντα, ο οποίος προκαλεί υπερπόλωση των υποκείμενων λείων μυϊκών κυττάρων και, κατ' επέκταση, αγγειοδιαστολή.³ Ο παράγοντας αυτός πιθανολογείται ότι είναι ο EDHF.

Ο ενδοθηλιακός παράγοντας υπερπόλωσης είναι ένας μεταβολίτης του αραχιδονικού οξέος. Η υπερπόλωση που προκαλείται από αυτόν σχετίζεται με τη διάνοιξη διαύλων καλίου-εξαρτώμενων από το ασβέστιο (K^+_{Ca}) και με την ελάττωση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης του ασβεστίου στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα. Επιπλέον, ο EDHF εκκρίνεται κυρίως παρουσία αναστολέων της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου και της κυκλο-οξυγενάσης, οπότε μειώνεται η παραγωγή του NO και της προστακυκλίνης.²

Η δράση του EDHF δεν αναστέλλεται από το L-NMMA όπως συμβαίνει με τη δράση του ενδοθηλιακού παράγοντα χάλασης, αλλά από την ουμπαΐνη, έναν αναστολέα της $Na^+ / K^+ -ATP$ άσης. Η ουμπαΐνη, δε, δεν αναστέλλει τη δράση του NO. Ωστόσο, πέρα από όσα αναφέρθηκαν, η ακριβής ταυτότητα και ο φυσιολογικός ρόλος του EDHF παραμένουν ασαφείς.³

Εικόνα 1.3. Σύνοψη της επίδρασης του NO και του EDHF στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα¹³



1.2.3.3. Προστακυκλίνη

Η προστακυκλίνη αποτελεί έναν ακόμη σημαντικό αγγειοδιασταλτικό παράγοντα ενδοθηλιακής προέλευσης, ο οποίος συντίθεται από το αραχιδονικό οξύ μέσω του ενζύμου κυκλοοξυγενάση.³ Είναι το κυριότερο προστανοϊδές που παράγεται από το ενδοθήλιο.²

Ο παράγοντας αυτός έχει, όπως και οι υπόλοιποι, αντιθρομβωτική και αντιαιμοπεταλιακή δραστηριότητα. Η απελευθέρωσή του διεγείρεται από τη βραδυκινίνη και τα νουκλεοτίδια αδενίνης. Ομοίως με το NO, η προστακυκλίνη είναι χημικά ασταθής με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, ενώ αντίθετα από το NO, δρα μέσω της διέγερσης της αδενυλικής κυκλάσης με επακόλουθη ενδοκυτταρική αύξηση των επιπέδων του κυκλικού AMP (cAMP).³ Με την απελευθέρωσή της ενεργοποιείται το ένζυμο αδενυλ-κυκλάση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη διάνοιξη των διαύλων καλίου που εξαρτώνται από τη δράση του ATP και την αύξηση της συγκέντρωσης του cAMP, οπότε προκαλείται τελικά χάλαση των αγγειακών λείων μυικών κυττάρων.²

1.2.4. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-II /βραδυκινίνης και ενδοθήλιο

Η αγγειοτασίνη-II είναι ένα ισχυρό οκταπεπτίδιο που προέρχεται από το λιγότερο δραστικό πεπτίδιο της αγγειοτασίνης-I και που εμφανίζει αγγειοσυσπαστική δράση. Δρα άμεσα, μέσω της ενεργοποίησης των αγγειακών λείων μυικών κυττάρων, και έμμεσα, μέσω της διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Το μετατρεπτικό ένζυμο (MEA) που μετατρέπει την αγγειοτασίνη-I σε αγγειοτασίνη-II βρίσκεται κυρίως στη μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων. Η βραδυκινίνη, δε, είναι ορμόνη που σχηματίζεται στα αγγειακά τοιχώματα και αποτελεί ισχυρό διεγέρτη της απελευθέρωσης του NO. Το MEA ταυτίζεται με την κινινάση-II, η οποία διασπά τη βραδυκινίνη σε ανενεργά πεπτίδια. (Εικόνα 1.4.)

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (αΜΕΑ) χορηγούμενοι προκαλούν περιφερική αγγειοδιαστολή, η οποία οφείλεται σε δύο λόγους: α) στη μείωση των επιπέδων της αγγειοτασίνης-II τόσο τοπικά, όσο και στην κυκλοφορία αλλά και β) στην αύξηση της τοπικής παραγωγής της βραδυκινίνης. Η δράση αυτή συνοδεύεται από αυξημένη παραγωγή cGMP, υποδεικνύοντας τη μεγαλύτερη απελευθέρωση του NO.²

Εικόνα 1.4. Μηχανισμός δράσης του ΜΕΑ²



1.3. ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

1.3.1. Γενικά

Ο όρος «ενδοθηλιακή δυσλειτουργία» χρησιμοποιείται σήμερα ευρέως ως συνώνυμο των διαταραχών της μεταβολικής πορείας L-αργινίνης – NO.⁷ Βασική αιτία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι ο φυσικός τραυματισμός του ενδοθηλίου.⁶

Οι διαταραχές της μεταβολικής πορείας L-αργινίνης – NO περιλαμβάνουν τη μειωμένη σύνθεση του NO είτε τη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητά του. Η μειωμένη σύνθεση του NO μπορεί να έχει τις εξής αιτιολογίες : α) έλλειψη του υποστρώματος, L-αργινίνη, της συνθάσης του NO, β) έλλειψη συμπαραγόντων, όπως η τετρα-υδρο-βιοπτερίνη (BH₄), γ) μειωμένη έκφραση του ενζύμου, δ) αύξηση των ενδογενών αναστολέων του ενζύμου. Η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα, δε, του NO μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη απενεργοποίησή του ως αποτέλεσμα της αυξημένης παραγωγής ελεύθερων ριζών.⁷ Αποτέλεσμα αυτών των μεταβολών είναι η επικράτηση των αγγειοσυσπαστικών παραγόντων.²

Οι βασικοί παράγοντες και ασθένειες που προκαλούν τραυματισμό του ενδοθηλίου και επακόλουθη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι: α) η υπερχοληστερολαιμία (↑ επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης), β) η υπερομοκυστεϊναιμία, γ) περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως ο τρόπος ζωής, η διατροφή και το κάπνισμα, και δ) τέλος, γενετικοί παράγοντες.⁷ Κοινός παρονομαστής των παραπάνω παραγόντων είναι το αυξημένο οξειδωτικό στρες, το οποίο θεωρείται και βασική αιτία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Επίσης, ασθένειες όπως η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελούν τόσο αίτιο, όσο και αποτέλεσμα της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.⁶

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι κυρίως οι εξής : α) η αθηροσκλήρωση και ο σχηματισμός θρόμβων, β) η στεφανιαία νόσος, γ) η καρδιακή ανεπάρκεια και δ) η νεφρική ανεπάρκεια.⁷

1.3.2. Υπερχοληστερολαιμία

Στην υπερχοληστερολαιμία η οξειδωμένη LDL αναστέλει την απελευθέρωση του NO και του EDHF, εξασθενεί την ενδοθηλιακής προέλευσης αγγειοδιαστολή και απορρυθμίζει την έκφραση της eNOS.⁴

Έτσι, στην υπερχοληστερολαιμία η LDL χοληστερόλη (Low-Density Lipoprotein, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη) τροποποιείται ελάχιστα από τα αγγειακά κύτταρα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό της MCP (monocyte chemotactic protein), η οποία οδηγεί σε αυξημένη συσσώρευση μονοκυττάρων και σε επακόλουθη απόθεσή τους ως μακροφάγα στο αγγειακό τοίχωμα. Στη συνέχεια τα μακροφάγα προσλαμβάνουν μεγάλες ποσότητες οξειδωμένης LDL και μεταπίπτουν σε αφρώδη κύτταρα. Μέσω των αφρωδών κυττάρων το οξειδωτικό στρες αυξάνεται ταχέως στο εσωτερικό αγγειακό τοίχωμα οδηγώντας συγχρόνως σε αυξημένη απενεργοποίηση του ενδοθηλιακού NO. Το NO αναστέλλει το σχηματισμό της MCP και όλη η διαδικασία καταλήγει σε ένα φαύλο κύκλο. Συχνά στην υπερλιποπρωτεϊναιμία, παράλληλα με τα παραπάνω γεγονότα, εξασθενεί και η δραστικότητα της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO. Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε σε αυξημένα επίπεδα αναστολέων της eNOS, είτε σε μειωμένη συγκέντρωση σημαντικών για τη δραστικότητα της eNOS συμπαράγοντων.⁷

Οι προαναφερθείσες διαταραχές της ενδοθηλιακής λειτουργίας μεταβάλλουν την ισορροπία ανάμεσα στους αγγειοδιασταλτικούς και αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες προς την κατεύθυνση της αυξημένης ευαισθησίας σε αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες.⁴

1.3.3. Αρτηριακή Υπέρταση

Η αρτηριακή υπέρταση είναι μια κλινική κατάσταση με διαπιστωμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Στην κατάσταση αυτή παρατηρείται μια ανισορροπία ανάμεσα στη μειωμένη παραγωγή ή τη λειτουργικότητα υποδοχέων των αγγειοδιασταλτικών παραγόντων και στον αυξημένο σχηματισμό ή την ευαισθησία των αγγειοσυσπαστικών παραγόντων.⁴

Ωστόσο, δεν είναι ακόμα σαφές αν η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί αιτία ή συνέπεια της αρτηριακής υπέρτασης.

Σε άτομα με ιδιοπαθή υπέρταση βρέθηκε εξασθενημένη απάντηση στην ακετυλοχολίνη, ενώ οι απαντήσεις των λείων μυϊκών κυττάρων παραμένουν φυσιολογικές.⁸ Η διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας είναι ένα γενικευμένο φαινόμενο που παρατηρείται στην υπέρταση. Η συμμετοχή του ενδοθηλίου στη διατήρηση και την περαιτέρω μείωση της υψηλής αρτηριακής πίεσης είναι σημαντική, ενώ το ενδοθήλιο παίζει καθοριστικό ρόλο και στην ανάπτυξη οργανικών βλαβών κατά την υπέρταση.⁴

1.3.4. Σακχαρώδης Διαβήτης

Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η ενδοθηλιακή λειτουργία δεν είναι φυσιολογική σε ασθενείς με ινσουλινο-εξαρτώμενο και μη ινσουλινο-εξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.⁷

Έχει προταθεί μια ποικιλία από μηχανισμούς υπεύθυνους για την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, που είναι: α) οι διαταραχές στην πορεία του NO, β) η αυξημένη παραγωγή αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, γ) οι αλλαγές στα ενδοκυτταρικά σήματα, δ) η μείωση της δραστηριότητας της $K^+ - Na^+ - ATPάσης$ και ε) τα αυξημένα γλυκοζυλιωμένα τελικά προϊόντα.⁴ Η περιοδική υπεργλυκαιμία που παρατηρείται στους διαβητικούς ασθενείς αυξάνει δραστικά την παραγωγή ελεύθερων ριζών που αποτελούν και τον παράγοντα που απενεργοποιεί το ενδοθηλιακό NO.⁷ Επιπλέον, η υπεργλυκαιμία προάγει την οξείδωση της LDL χοληστερόλης, της οποίας τα επίπεδα είναι αυξημένα στους διαβητικούς ασθενείς. Η οξειδωμένη LDL μπορεί να καταστρέψει περαιτέρω το NO. Τα αυξημένα επίπεδα γλυκοζυλιωμένων τελικών προϊόντων, δε, μπορούν να εξασθενίσουν την ενδοθηλιακή λειτουργία με ποικίλους τρόπους, όπως με μεταβολές της αγγειακής διαπερατότητας και με απόθεση πρωτεΐνης υπενδοθηλιακά. Τέλος, έχει δειχθεί ότι ο σακχαρώδης διαβήτης και η αυξημένη ινσουλίνη λόγω ινσουλινοαντίστασης προκαλούν αγγειοδιαστολή. Η επίδραση αυτή της ινσουλίνης είναι εξαρτώμενη από το NO.⁴

1.3.5. Υπερομοκυστεΐναιμία

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα σουλφυδρυλ-αμινοξύ, που σχηματίζεται από το αμινοξύ μεθειονίνη που αποσπάται από τις πρωτεΐνες. Η υπερομοκυστεΐναιμία προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός με τον οποίο γίνεται αυτό δεν είναι γνωστός. Φαίνεται, όμως, ότι σχετίζεται με το οξειδωτικό στρες, γιατί κατά την αυτό-οξείδωση της ομοκυστεΐνης παράγονται δραστικές ελεύθερες ρίζες. Οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν την υπεροξείδωση των λιπών, την οξείδωση της LDL και την αυξημένη συσσώρευση χοληστερόλης στο εσωτερικό των κυττάρων. Η ομοκυστεΐνη, όπως και η οξειδωμένη LDL, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και την αύξηση των ενδοθηλιακών κυττάρων.⁴

1.3.6. Αθηροσκλήρωση

Ο τραυματισμός του ενδοθηλίου αποτελεί το εναρκτήριο περιστατικό της αθηρογένεσης.³ Όπως έχει αναφερθεί, κατά την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία παρατηρείται αυξημένη παραγωγή υπεροξειδωτικών ανιόντων. Παρουσία ελεύθερων ριζών οξυγόνου γίνεται η οξείδωση της LDL, η οποία ευνοείται από όλα τα κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος, ενδοθηλιακά, μακροφάγα και λεία μυϊκά κύτταρα. Οι ελεύθερες ρίζες οξειδώνουν τα ακόρεστα λιπαρά οξέα που περιέχονται στην LDL, οπότε δημιουργούνται υπεροξείδια λιπιδίων και μια μεγάλη ποικιλία τοξικών προϊόντων, όπως οι αλδεΐδες. Κυριότερος εκπρόσωπος των υπεύθυνων για την οξείδωση της LDL ελεύθερων ριζών είναι το ανιόν υπεροξειδίου (O_2^-).^{3,15}

Ο υπεύθυνος για την οξείδωση της LDL μηχανισμός περιλαμβάνει την πρώτη φάση ή φάση υστέρησης, στην οποία η οξείδωση της LDL καθυστερεί μέχρι την πλήρη κατανάλωση των ενδογενών αντιοξειδωτικών της, τη δεύτερη φάση ή φάση πολλαπλασιασμού, όπου παρατηρείται γρήγορος πολλαπλασιασμός των οξειδωμένων μορίων της LDL, και την τρίτη φάση ή αποικοδομητική φάση, που καταλήγει στο σχηματισμό προϊόντων από την αποικοδόμηση των υδροϋπεροξειδίων.¹⁶

Πιο αναλυτικά, η οξείδωση της LDL στον εσωτερικό χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος αρχίζει με τη δημιουργία της ελαφρά τροποποιημένης LDL (minimally modified LDL, MM-LDL). Κατά την οξείδωση της LDL τα συστατικά του μορίου της υφίστανται μετατροπές. Συγκεκριμένα, η χοληστερόλη οξειδώνεται προς οξυστερόλη, η φωσφατιδυλοχολίνη μετατρέπεται σε λυσοφωσφατιδυλοχολίνη, ενώ τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα καταλήγουν σε σχηματισμό αλδεϋδών, όπως η μαλονδιαλδεϋδη.¹⁵

Τα προϊόντα αυτά, καθώς η οξειδωμένη LDL διεγείρει τα ενδοθηλιακά κύτταρα, επιταχύνουν την ανάπτυξη αθηρωματικής βλάβης ως εξής: η λυσοφωσφατιδυλοχολίνη οδηγεί στο σχηματισμό μορίων προσκόλλησης μονοκυττάρων από το ενδοθήλιο. Τέτοια μόρια είναι το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης τύπου 1 (Intracellular Adhesion Molecule-1, ICAM-1), το μόριο προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα τύπου 1 (Endothelium Leukocyte Adhesion Molecule-1, ELAM-1) και το μόριο προσκόλλησης στα αγγειακά κύτταρα τύπου 1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1, VCAM-1). Η έκφραση του ICAM-1 προάγει την προσκόλληση μονοκυττάρων και Τ-λεμφοκυττάρων στο ενδοθήλιο, η έκφραση του ELAM-1 ενισχύει τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ μονοκυττάρων, Τ-λεμφοκυττάρων και ενδοθηλίου, ενώ η έκφραση του VCAM-1 επιτείνει τη δέσμευση μονοκυττάρων και Τ-λεμφοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα.¹⁷

Με τους μηχανισμούς αυτούς τα μονοκύτταρα διεισδύουν στον υπενδοθηλιακό χώρο, όπου μετατρέπονται σε μακροφάγα. Στη συνέχεια, τα μακροφάγα, τα ενδοθηλιακά και τα λεία μυϊκά κύτταρα αυξάνουν την έκκριση ειδικών χημειοελκτικών παραγόντων, με τους οποίους αυξάνουν την προσέλκυση των μονοκυττάρων της κυκλοφορίας. Ένας τέτοιος παράγοντας είναι η χημειοελκτική πρωτεΐνη για τα μονοκύτταρα τύπου 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), η σύνθεση της οποίας διεγείρεται, επίσης, από την οξειδωμένη LDL. Τελικά, τα κύτταρα αυτά, με τη συσσώρευση λιπιδίων στο εσωτερικό τους, μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα.¹⁵

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία διεγείρει ακόμα την έκκριση κυτταροκινών από διάφορα κύτταρα (αφρώδη και λεία μυϊκά κύτταρα), την έκκριση αυξητικών παραγόντων από τα κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος και την ταχεία συσσώρευση αιμοπεταλίων στην περιοχή της βλάβης. Αποτέλεσμα των παραπάνω γεγονότων είναι ο πολλαπλασιασμός και η

μετακίνηση των λείων μυϊκών κυττάρων από το μυϊκό ιστό στον υπενδοθηλιακό χώρο, οπότε σχηματίζεται τελικά η αθηρωματική πλάκα.^{3,15}

Η επαφή του περιεχομένου της πλάκας με το αίμα οδηγεί στο σχηματισμό θρόμβων και στη μείωση της διαμέτρου της αρτηρίας. Η οξειδωμένη LDL μειώνει την αντίσταση του ενδοθηλίου στη συσσώρευση και προσκόλληση αιμοπεταλίων μέσω απενεργοποίησης της σύνθεσης του NO, και παρεμποδίζει την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C (αντιπηκτική πρωτεΐνη), με συνέπεια τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και την αύξηση θρομβογενών παραγόντων, όπως ο ιστικός παράγοντας (Tissue Factor, TF), στο αίμα.^{15,17}

1.3.7. Στεφανιαία Νόσος

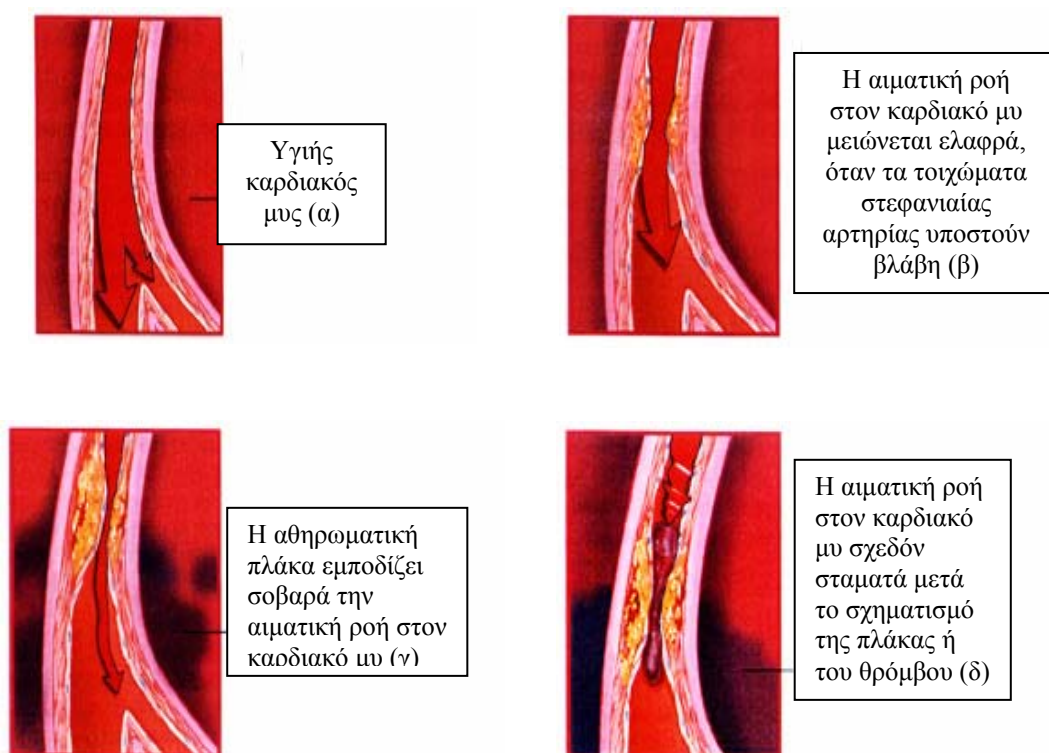
Παρουσία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας τα αγγεία είναι πιο ευαίσθητα στην αγγειοσυσπαστική δράση της νορεπινεφρίνης. Επιπλέον, η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, το οποίο ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια άσκησης και κατά την έκθεση στο κρύο, συνοδεύεται από περίπλοκους αντανεκλαστικούς μηχανισμούς, που περιλαμβάνουν την αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της αιματικής πίεσης. Αποτέλεσμα αυτών είναι η αύξηση των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο.⁹

Σε άτομα με φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες η άσκηση και η έκθεση στο κρύο προάγουν την αγγειοδιαστολή των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών. Αντίθετα, ασθενείς με αθηροσκληρωτικές στεφανιαίες αρτηρίες εμφανίζουν, παραδόξως, αγγειοσύσπαση των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών σε απάντηση στην άσκηση και στην έκθεση στο κρύο ή το πνευματικό στρες. Η παράδοξη αυτή αγγειοσύσπαση κατά τη διέγερση του συμπαθητικού συστήματος οφείλεται στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των αθηροσκληρωτικών επικαρδιακών αρτηριών. Συνεπώς, το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση μυοκαρδιακής ισχαιμίας σε ασθενείς με μέτρια στεφανιαία στένωση.^{3,9}

Η μη φυσιολογική αγγειοσυσπαστική απάντηση, που προκαλείται από την απώλεια της αγγειοδιασταλτικής δράσης του ενδοθηλίου, μπορεί να ευθύνεται και για την αναντιστοιχία ανάμεσα στις απαιτήσεις και την παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η ενδοθηλιακή και η

μυοκαρδιακή δυσλειτουργία στην περιοχή της στένωσης μπορούν να εξηγούν τα επεισόδια στηθάγχης κατά τις καθημερινές ενασχολήσεις.⁹ Στην εικόνα 1.5 φαίνεται η πορεία της αθηρωσκληρωτικής διαδικασίας σε στεφανιαία αρτηρία.

Εικόνα 1.5. Στεφανιαία αρτηρία με αθηροσκλήρωση



1.3.8. Καρδιακή Ανεπάρκεια

Οι κυριότεροι παράγοντες ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας είναι το μυοκαρδιακό έμφραγμα και η αρτηριακή υπέρταση, η οποία και συμβάλλει σε μεγαλύτερο βαθμό στην ανάπτυξη και επιβάρυνση της νόσου.⁴

Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου που παρατηρείται στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται, αφενός μεν, από αυξημένη σύνθεση ενδοθηλίνης και αφετέρου από μειωμένη σύνθεση NO. Η αυξημένη συγκέντρωση της ενδοθηλίνης οφείλεται στην αύξηση της παραγωγής της στην καρδιά, τους πνεύμονες, την αορτή και τους νεφρούς. Οι παράγοντες που προάγουν την αύξηση αυτή διακρίνονται σε αιμοδυναμικούς - αυξημένη

πίεση της καρδιακής πλήρωσης, χρόνια καρδιακή ή πνευμονική αγγειακή διάταση - και σε μη αιμοδυναμικούς - ανάπτυξη ιστικής πνευμονικής ή νεφρικής υποξίας, απορρύθμιση των υποδοχέων ET_B στην καρδιά και τους νεφρούς, αύξηση της αγγειοτασίνης II. Η μειωμένη, δε, σύνθεση του NO οφείλεται α) στη μειωμένη ικανότητα του ενδοθηλίου να το παράγει μέσω του ενζύμου eNOS και β) στην παράλληλη μείωση της δραστηριότητας του ενζύμου κυκλοοξυγενάση, το οποίο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της προστακυκλίνης. Συγχρόνως, ενισχύεται η παραγωγή υπεροξειδωτικών ανιόντων, τα οποία απενεργοποιούν περαιτέρω το NO.²

1.3.9. Νεφρική Ανεπάρκεια

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αναδεικνύεται ως σημαντικός παράγοντας για την ανάπτυξη οξείας και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας.⁴

Η παραγωγή του NO από τους νεφρούς συμμετέχει στη ρύθμιση της απέκκρισης του νατρίου. Ο νεφρός είναι πολύ ευαίσθητος στη μείωση του NO, καθώς παρουσία μικρών δόσεων αναστολέων της NOS μειώνεται η απέκκριση νατρίου και νερού.² Έχει βρεθεί ότι σε ασθενείς που βρίσκονται στο στάδιο της προ-διάλυσης η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι ήδη εγκατεστημένη. Υπάρχουν ενδείξεις που υποδεικνύουν κι άλλους παράγοντες εκτός από το NO που μπορούν να εξασθενίσουν την ενδοθηλιακή λειτουργία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Τέτοιοι παράγοντες είναι η συσσώρευση ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης (asymmetric dimethylarginine, ADMA) και η ομοκυστεΐνη, οι οποίοι είναι και πιο σχετικοί με την ουραιμία σε σχέση με το NO.⁴ Η ADMA είναι ένας ενδογενής ανταγωνιστής της σύνθεσης του NO. Υψηλά επίπεδά της στο αίμα σχετίζονται με διαταραγμένη αγγειοδιαστολή ενδοθηλιακής προέλευσης και με μειωμένη έκκριση νιτρικής ουρίας.⁶ Τέλος, τα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand (von Willebrand Factor, vWF) και των μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1) στο πλάσμα ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια βρέθηκαν ιδιαίτερα αυξημένα, υποδεικνύοντας το σημαντικό τους ρόλο για φλεγμονώδη απάντηση στην παθογένεση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Ο παράγοντας von Willebrand συντίθεται και αποθηκεύεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και, όταν απελευθερώνεται, διεγείρει τη συσσώρευση και προσκόλληση στο ενδοθήλιο των αιμοπεταλίων.⁴

ΜΕΡΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ

Θρεπτικά συστατικά

2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διατροφή του ανθρώπου περιλαμβάνει μεγάλη ποικιλία θρεπτικών συστατικών και άλλων παραγόντων ευεργετικών για την υγεία του. Υπερκατανάλωση ή έλλειψη των θρεπτικών συστατικών οδηγεί σε χρόνιες ασθένειες. Για παράδειγμα, η υψηλή διαιτητική πρόσληψη φρουκτόζης ή κορεσμένου λίπους προκαλεί ινσουλινοαντοχή και καρδιαγγειακές διαταραχές, ενώ η ελλιπής διαιτητική πρόσληψη πρωτεΐνης, βιταμίνης Α ή σιδήρου επιδεινώνει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.¹⁸

Μετά την ανακάλυψη της σύνθεσης και του ρόλου του μονοξειδίου του αζώτου (NO) στην ενδοθηλιακή λειτουργία βρέθηκε ότι πολλοί διαιτητικοί παράγοντες ευνοούν την υγεία του ανθρώπου ή συμβάλουν στην παθογένεση χρόνιων ασθενειών εν μέρει μέσω της ρύθμισης της σύνθεσης του NO.¹⁸

Τις τελευταίες δεκαετίες επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες παρέχουν σημαντικές ενδείξεις για το ρόλο των θρεπτικών συστατικών στη ρύθμιση της ενδοθηλιακής λειτουργίας. Έχουν μελετηθεί για το ρόλο τους στην ενδοθηλιακή λειτουργία τόσο

- Μακροθρεπτικά συστατικά (λίπη, υδατάνθρακες, πρωτεΐνες) όσο και
- Μικροθρεπτικά συστατικά (βιταμίνες, μέταλλα, ιχνοστοιχεία)¹⁸

Στον πίνακα 2.1. φαίνονται τα πιο σημαντικά, οι πηγές τους και το αν η επίδρασή τους στην ενδοθηλιακή λειτουργία είναι ευεργετική (βελτίωση) ή επιζήμια (διαταραχή).¹⁹

Πίνακας 2.1. Αγγειοδραστικά θρεπτικά συστατικά, διατροφικές πηγές τους και επίδρασή τους στη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου

Θρεπτικά συστατικά	Πηγές	Επίδραση
Λίπη/Λιπαρά οξέα		
Κορεσμένα λιπαρά οξέα	Λιπαρά κρέατα, πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα	Διαταραχή
Ελαϊκό οξύ	Ελαιόλαδο, αβοκάντο, φιστίκια	Βελτίωση/Διαταραχή
ω-3 λιπαρά οξέα	Ιχθυέλαιο, θαλασσινά	Βελτίωση
Αντιοξειδωτικά		
Πολυφαινόλες	Κόκκινο κρασί, σοκολάτα, τσάι	Βελτίωση
Βιταμίνη C	Φρούτα, λαχανικά	Βελτίωση
Βιταμίνη E	Ξηροί καρποί, ψάρια, λάδι	Βελτίωση
Άλλα		
Φολλικό οξύ	Πορτοκάλι, φυλλώδη λαχανικά, ακατέργαστα δημητριακά	Βελτίωση
Μεθειονίνη/Ομοκυστεΐνη	Κόκκινο κρέας και άλλα ζωικά προϊόντα	Διαταραχή
L-αργινίνη	Φυτικές πρωτεΐνες (λαχανικά, ξηροί καρποί)	Βελτίωση

2.2. ΛΙΠΗ

2.2.1. Γενικά

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών η μείωση της ποσότητας του προσλαμβανόμενου λίπους αποτελεί το κεντρικό θέμα των διεθνών οδηγιών. Καθώς η μείωση του προσλαμβανόμενου λίπους δεν είχε τα αναμενόμενα αποτελέσματα, που είναι η μείωση των καρδιαγγειακών περιστατικών, εκτιμήθηκε ότι οι διαφορετικοί τύποι διαιτητικού λίπους έχουν και διαφορετική επίδραση στην υγεία.²⁰

Η χοληστερόλη ορού αποτελεί δείκτη της αθηροσκλήρωσης και τα επίπεδά της ρυθμίζονται από τη σύσταση του προσλαμβανόμενου λίπους. Ωστόσο, λίγα είναι γνωστά για το ρόλο συγκεκριμένων λιπαρών οξέων στην αθηροσκλήρωση.²¹

Η επίδραση της χοληστερόλης της διατροφής στη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου και, κατ' επέκταση, στην αθηροσκλήρωση, έχει δημιουργήσει πολλά ερωτηματικά. Επιδημιολογικές έρευνες αναφέρουν θετική συσχέτιση της χοληστερόλης με τις καρδιαγγειακές διαταραχές. Ωστόσο, ανάλυση των διαθέσιμων επιδημιολογικών και κλινικών ερευνών υποδεικνύει ότι για το γενικό πληθυσμό η διαιτητική χοληστερόλη δεν επιδρά σημαντικά στην αθηροσκλήρωση.²²

Ο ρόλος των κορεσμένων λιπαρών οξέων στην αθηροσκλήρωση, επίσης, έχει δημιουργήσει ερωτηματικά.²¹

Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα, δε, και, κυρίως, τα ω-3 λιπαρά οξέα, συγκεντρώνουν αυξανόμενο ενδιαφέρον για το ρόλο τους ως αντιαθηρογενετικούς και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες.²³

Εκτός από τους διάφορους τύπους λιπαρών οξέων, αναφέρεται ότι η μεσογειακή δίαιτα που χαρακτηρίζεται από αυξημένα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο. Προς το παρόν, όμως, η επίδραση της δίαιτας αυτής στην ενδοθηλιακή λειτουργία παραμένει άγνωστη.²⁴

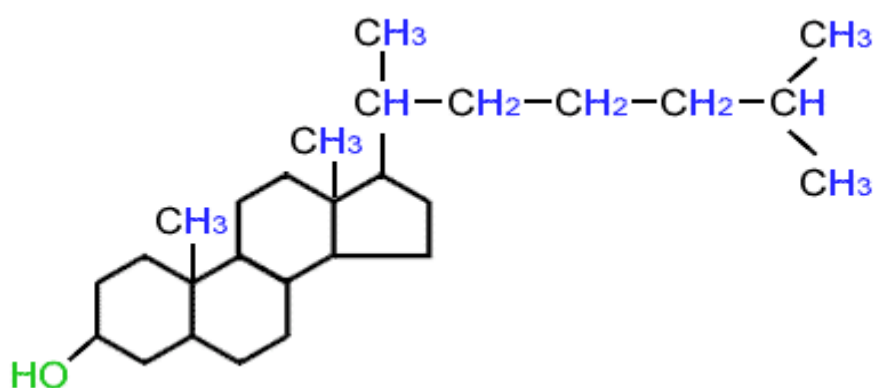
2.2.2. Χοληστερόλη

2.2.2.1. Σύσταση

Η χοληστερόλη είναι ένα στεροειδές που απαντά στις μεμβράνες των περισσότερων ζωικών κυττάρων. Η δομή της φαίνεται στην εικόνα 2.1.²⁵

Η χοληστερόλη είναι αδιάλυτη στο νερό και, συνεπώς, στα υγρά του σώματος. Επομένως, είτε προσλαμβάνεται από την τροφή, είτε συντίθεται στο ήπαρ, μεταφέρεται με μια πρωτεΐνη-μεταφορέα. Η πρωτεΐνη-μεταφορέας είναι λιποπρωτεΐνη. Η λιποπρωτεΐνη που είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά της χοληστερόλης στα κύτταρα είναι η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL), ενώ η υπεύθυνη για τη μεταφορά της χοληστερόλης από τα κύτταρα πίσω στο ήπαρ είναι η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL).²⁶

Εικόνα 2.1. Χημική δομή της χοληστερόλης



2.2.2.2. Χοληστερόλη και ενδοθηλιακή λειτουργία

Τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα (υπερχοληστερολαιμία) έχει βρεθεί ότι οδηγούν σε αύξηση της επιδεκτικότητας της LDL στην οξείδωση. Η οξειδωμένη LDL αποτελεί το έναυσμα για την έναρξη των αθηρογενετικών διαδικασιών.²⁷ (βλ. εισαγωγή) Για το λόγο αυτό η σχέση μεταξύ της διαιτητικής χοληστερόλης και της στεφανιαίας νόσου αποτέλεσε

θέμα εντατικής μελέτης για μεγάλο χρονικό διάστημα κατά τον εικοστό αιώνα.²⁸

Η χοληστερόλη που εισέρχεται στον εντερικό αυλό προέρχεται από διάφορες πηγές. Μόνο το ένα τρίτο της εντερικής χοληστερόλης παραλαμβάνεται από τη διατροφή. Η χοληστερόλη που προέρχεται από ενδογενείς πηγές, συμπεριλαμβανομένων της χολής και των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων, αντιπροσωπεύει το κύριο ποσοστό της χοληστερόλης που απορροφάται και, εν συνεχεία, ενσωματώνεται στα χυλομικρά και εκκρίνεται στην κυκλοφορία.²⁹

Έχει πραγματοποιηθεί ένας μεγάλος αριθμός μελετών τα τελευταία 40 χρόνια με γενική ομολογία ότι η διαιτητική χοληστερόλη έχει στατιστικά σημαντική, μικρή επίδραση στα επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος και ότι η απάντηση της χοληστερόλης πλάσματος στη διαιτητική χοληστερόλη ποικίλει ευρέως ανάμεσα στον πληθυσμό.²² Κάποια άτομα χαρακτηρίζονται ως υπο-ανταποκρινόμενα, δηλαδή τα επίπεδα της χοληστερόλης στο πλάσμα τους δεν αυξάνονται μετά την πρόσληψη διαιτητικής χοληστερόλης, και κάποια χαρακτηρίζονται ως υπερ-ανταποκρινόμενα, δηλαδή τα επίπεδα της χοληστερόλης στο πλάσμα τους αυξάνονται με την πρόσληψη διαιτητικής χοληστερόλης πιο ισχυρά από το αναμενόμενο.²⁸

Αυξανόμενες αποδείξεις υποδεικνύουν ότι οι μεταγευματικές λιποπρωτεΐνες και, κυρίως, τα πλούσια σε χοληστερόλη υπολείμματα των χυλομικρών, είναι αθηρογονικές. Οι λιποπρωτεΐνες αυτές έχουν την ικανότητα να εισέρχονται στο αγγειακό τοίχωμα και να ενισχύουν την αθηρογένεση σε διάφορα στάδια της εξέλιξής της, συμπεριλαμβανομένης της προώθησης του σχηματισμού των αφρωδών κυττάρων. Επιπλέον, η αυξημένη μεταφορά των υπολειμμάτων των χυλομικρών στο ήπαρ μειώνει την έκφραση των ηπατικών LDL-υποδοχέων με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης της χοληστερόλης πλάσματος.²⁹

Η προσλαμβανόμενη χοληστερόλη, καθώς έχειδειχθεί ότι από μόνη της ασκεί μικρή επίδραση στα λιπίδια του αίματος, λειτουργεί ως συμπληρωματικός παράγοντας για άλλα δύο διατροφικά σχήματα που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο: α) την υψηλή πρόσληψη κορεσμένου λίπους, που καταλήγει σε αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, και β) το διατροφικό σχήμα με χαμηλή πρόσληψη

φρούτων, λαχανικών και δημητριακών, που καταλήγει σε μειωμένες προσλήψεις βιταμινών του συμπλέγματος Β, αντιοξειδωτικών και διαιτητικών ινών. Με την κατανόηση του ρόλου των διαιτητικών ινών, των φυτικών πρωτεϊνών, των αντιοξειδωτικών και των βιταμινών του συμπλέγματος Β στη στεφανιαία νόσο, γίνεται σαφές ότι ο αυξημένος κίνδυνος για στεφανιαία νόσο προκύπτει όχι μόνο από την υψηλή πρόσληψη θρεπτικών συστατικών, αλλά και από τις υποφυσιολογικές προσλήψεις συγκεκριμένων συστατικών.²²

2.2.3. Κορεσμένα λιπαρά οξέα

2.2.3.1. Σύσταση

Τα λιπαρά οξέα είναι οργανικά οξέα που αποτελούνται από μια αλυσίδα ατόμων άνθρακα με υδρογόνα συνδεδεμένα στις θέσεις των υποκαταστατών και με μια ομάδα καρβοξυλίου (COO⁻) στο ένα άκρο. Τα λιπαρά οξέα που απαντούν στη φύση έχουν συνήθως ζυγό αριθμό ατόμων άνθρακα. Ανάλογα με τον αριθμό των διπλών δεσμών που περιέχονται στα μόρια των λιπαρών οξέων, διακρίνονται σε: α) κορεσμένα (saturated fatty acids, SFA) που δεν έχουν διπλούς δεσμούς στο μόριό τους, β) μονοακόρεστα (monounsaturated fatty acids, MUFA) με ένα διπλό δεσμό και γ) πολυακόρεστα (polyunsaturated fatty acids, PUFA) με δύο ή περισσότερους διπλούς δεσμούς.

Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα που απαντούν στα τρόφιμα είναι κυρίως το βουτυρικό (4:0), το καπρυλικό (8:0), το λαυρικό (12:0), το μυριστικό (14:0), το παλμιτικό (16:0), το στεατικό (18:0), το αραχιδονικό (20:0). (102) Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα απαντούν σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης, στο φοινικέλαιο, στην καρύδα και στο βούτυρο.²⁸

2.2.3.2. Κορεσμένα λιπαρά οξέα και ενδοθηλιακή λειτουργία

Η αυξημένη κατανάλωση κορεσμένου διαιτητικού λίπους αυξάνει τη συγκέντρωση της ολικής και LDL χοληστερόλης στο πλάσμα.³⁰ Για το λόγο

αυτό γίνονται πολλές έρευνες για τη μελέτη του ρόλου των κορεσμένων λιπών και λιπαρών οξέων στην παραγωγή του ενδοθηλιακού NO.¹⁸

Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους τα κορεσμένα λιπαρά οξέα αυξάνουν την LDL χοληστερόλη δεν είναι ακόμη γνωστοί, υπάρχουν στοιχεία που προτείνουν ότι το κορεσμένο λίπος μπορεί να μειώνει την πρόσληψη της LDL πλάσματος από το ήπαρ. Αυτό γίνεται μέσω της μείωσης της δραστηριότητας των ηπατικών υποδοχέων της LDL. Η αυξημένη πρόσληψη κορεσμένου λίπους μπορεί εν μέρει να αναστέλλει την εστεροποίηση της χοληστερόλης στο ήπαρ με αποτέλεσμα την αύξηση της συγκέντρωσης της μη-εστεροποιημένης χοληστερόλης. Ως ρυθμιστικός μηχανισμός, η αυξημένη συγκέντρωση της μη-εστεροποιημένης χοληστερόλης στο ήπαρ μειώνει τη συγκέντρωση του mRNA του υποδοχέα της LDL, με συνέπεια τη μείωση της δραστηριότητας του υποδοχέα της LDL.^{31,32}

Έχει βρεθεί ότι αυξημένες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων και κορεσμένων λιπαρών οξέων στο πλάσμα μειώνουν την παραγωγή του ενδοθηλιακού NO και την αγγειοδιαστολή. Προς το παρόν λίγα είναι γνωστά για τους μηχανισμούς της ανασταλτικής επίδρασης των κορεσμένων λιπών στη σύνθεση του NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.¹⁸

Σε μεταβολικές μελέτες βρέθηκε ότι οι διάφορες τάξεις των κορεσμένων λιπαρών οξέων έχουν διαφορετικές επιδράσεις στα επίπεδα λιπών και λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα. Συγκεκριμένα, κορεσμένα λιπαρά οξέα με 12-16 άτομα άνθρακα τείνουν να αυξήσουν τα επίπεδα της ολικής και LDL χοληστερόλης στο πλάσμα, ενώ το στεατικό οξύ δεν ασκεί τέτοια επίδραση. Πρόσφατα βρέθηκε ότι η διαιτητική πρόσληψη μικρής και μέσης αλύσου λιπαρών οξέων (4-10 άτομα άνθρακα) δε σχετίζεται σημαντικά με τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο. Αντίθετα, πρόσληψη μακράς αλύσου λιπαρών οξέων (12-18 άτομα άνθρακα) σχετίζεται με μικρή αύξηση του κινδύνου.²⁰

Από τα κορεσμένα λιπαρά οξέα τα πιο υπερχοληστερολαιμικά και αθηρογενετικά είναι το λαυρικό, το μυριστικό και το παλμιτικό οξύ, με ισχυρότερο το μυριστικό.²⁸ Συγκριτικά με το μυριστικό και το παλμιτικό οξύ, το στεατικό οξύ μειώνει τη συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης, αλλά, συγχρόνως, μειώνει και την HDL χοληστερόλη, με αποτέλεσμα ο λόγος

LDL:HDL να μην επηρεάζεται.²⁰ Για το λόγο αυτό το στεατικό οξύ θεωρείται ουδέτερο αφού δεν επιδρά στον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο.²⁸

2.2.4. Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα

2.2.4.1. Σύσταση

Τα σπουδαιότερα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα που απαντούν στα τρόφιμα είναι το ελαϊκό (18:1⁹), το παλμιτελαϊκό (16:1⁹) και το μυριστελαϊκό (14:1⁹).³³ Σημαντικότερη πηγή μονοακόρεστων λιπαρών οξέων είναι το ελαιόλαδο, αλλά και τα καρύδια και τα αβοκάντο.²⁰

2.2.4.2. Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και ενδοθηλιακή λειτουργία

Οικολογικές μελέτες προτείνουν μια αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων και στην ολική θνησιμότητα, καθώς και τη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο.³⁴ Σε μεταβολικές μελέτες αντικατάσταση των υδατανθράκων από μονοακόρεστα λιπαρά οξέα αυξάνει την HDL χοληστερόλη χωρίς να επιδρά στην LDL χοληστερόλη. Η αντικατάσταση αυτή μπορεί να βελτιώνει, επίσης, την ινσουλινοαντοχή και την ευαισθησία στην ινσουλίνη στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.²⁰ Η αντικατάσταση των υδατανθράκων από μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, ωστόσο, δεν έχει σημαντική επίδραση στα λιπίδια αίματος. Αντίθετα, αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών οξέων από μονοακόρεστα ελαττώνει τα επίπεδα χοληστερόλης ορού, τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων.²⁸

Όπως είναι γνωστό, η οξειδωση της LDL οδηγεί στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας. Έχει δείχθει από μελέτες ότι δίαιτες πλούσιες σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα οδήγησαν σε μόρια LDL λιγότερο επιδεκτικά στην οξειδωση. Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα, λόγω της ύπαρξης των διπλών δεσμών, είναι ιδιαίτερα επιδεκτικά στην οξειδωση και η επιδεκτικότητα αυτή αυξάνεται όσο αυξάνεται ο βαθμός ακορεστότητας. Ωστόσο, δεν έχει ακόμα

διαλευκανθεί αν η *in vitro* επιδεκτικότητα της LDL σχετίζεται με την αθηρογένεση ή τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο. Περιορισμένα στοιχεία υποδεικνύουν ότι τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα μπορεί να μειώνουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και να αυξάνουν την ινωδόλυση παρέχοντας, ως εκ τούτου, προστασία κατά της θρομβογένεσης.³⁵

Υπάρχουν στοιχεία που προτείνουν ότι τα θρεπτικά συστατικά, συμπεριλαμβανομένων των MUFA, μπορούν να ρυθμίζουν την αθηρογένεση επιδρώντας σε διάφορα συστατικά του αρτηριακού τοιχώματος. Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι η ενσωμάτωση του ελαϊκού οξέος στα λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης, κυρίως σε αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών οξέων, μειώνει την έκφραση διάφορων ενδοθηλιακών μορίων προσκόλλησης λευκοκυττάρων, μεταξύ των οποίων το VCAM-1 το οποίο εμπλέκεται στη συσσώρευση των μονοκυττάρων. Παράλληλα, το ελαϊκό οξύ προκαλεί μείωση του mRNA για το μόριο αυτό αναστέλλοντας την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα-κ B, του σημαντικότερου μεταγραφικού παράγοντα που ελέγχει την ενδοθηλιακή δραστηριότητα. Συνεπώς, το ελαϊκό οξύ, πιθανώς σε συνδυασμό με άλλα πιο ακόρεστα λιπαρά οξέα, συμβάλλει στην πρόληψη της αθηροσκλήρωσης μέσω μιας ρύθμισης της έκφρασης του γονιδίου για τα ενδοθηλιακά μόρια προσκόλλησης λευκοκυττάρων.³⁶

Πέρα, όμως, από τις ευεργετικές επιδράσεις των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων που βρέθηκαν στις διάφορες μελέτες, έχει βρεθεί και ότι το ελαϊκό οξύ αναστέλλει την ενδοθηλιακή σύνθεση του NO μειώνοντας τη δραστηριότητα της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO (eNOS). Το αποτέλεσμα είναι η διαταραγμένη αγγειοδιαστολή από το ενδοθήλιο.¹⁸ Η επίδραση αυτή φαίνεται να ασκείται μέσω ενός μηχανισμού ανεξάρτητου από την πρωτεϊνική κίνηση C (protein kinase C, PKC). Ο μηχανισμός αυτός δεν έχει εξακριβωθεί ακόμα. Τα λιπαρά οξέα, συμπεριλαμβανομένου του ελαϊκού οξέος, μπορούν να ρυθμίζουν διάφορες μεταφορικές διαδικασίες της μεμβράνης, όπως του ασβεστίου. Καθώς η eNOS είναι ένα ασβέστιο / καλμοδουλίνη εξαρτώμενο ένζυμο, συμπεραίνεται ότι πιθανόν το ελαϊκό οξύ να αναστέλλει τη συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου μειώνοντας τη συγκέντρωση ή την επίδραση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου.³⁷

2.2.5. Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα περιέχουν στο μόριό τους περισσότερους από ένα διπλούς δεσμούς. Τα σπουδαιότερα από αυτά που βρίσκονται στα τρόφιμα είναι το λινελαϊκό (Linoleic Acid, LA, 18:2), το α-λινολενικό (α-Linolenic Acid, α-LNA18:3) και το αραχιδονικό οξύ (Arachidonic Acid, AA, 20:4).

Ο οργανισμός μπορεί να συνθέσει από τους υδατάνθρακες, τις πρωτεΐνες και τα λιπίδια όλα τα λιπαρά οξέα που χρειάζεται εκτός από δύο τύπους πολυακόρεστων λιπαρών οξέων: τα ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα. Οι δύο αυτές κατηγορίες πολυακόρεστων λιπαρών οξέων ονομάστηκαν έτσι γιατί περιέχουν τον πρώτο διπλό δεσμό στις θέσεις 3 και 6 μετρώντας από την πλευρά του άνθρακα που δεν περιέχει την καρβοξυλομάδα. Κυριότερος εκπρόσωπος των ω-3 λιπαρών οξέων είναι το λινολεनικό οξύ και των ω-6 το λινελαϊκό και το αραχιδονικό οξύ.³³

2.2.5.1. ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και ενδοθηλιακή λειτουργία

Τα ω-3 λιπαρά οξέα απαντούν κυρίως στα ψάρια και στα ιχθυέλαια. Τα ω-6 λιπαρά οξέα βρίσκονται ευρέως στα τρόφιμα, αλλά η κυριότερη πηγή τους είναι τα σπορέλαια.²⁸ Επιδημιολογικές μελέτες έχουν υποδείξει ότι υπάρχει μια συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ιχθυελαίου και της μείωσης του κινδύνου για καρδιαγγειακές νόσους. Διάφορες παρεμβατικές μελέτες έχουν διεξαχθεί για να διαπιστωθεί αυτό, καθώς και για την εξερεύνηση των μηχανισμών μέσω των οποίων το ιχθυέλαιο αποτρέπει τις καρδιαγγειακές νόσους. Οι γνωστές επιδράσεις του ιχθυελαίου στη μείωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας και της θρόμβωσης μπορούν εν μέρει να εξηγήσουν αυτή την αποτρεπτική τους δράση.³⁸

Ο ακριβής μηχανισμός δια του οποίου τα ω-3 λιπαρά οξέα ασκούν αντιθρομβωτική επίδραση δεν έχει ακόμα διαλευκανθεί. Ωστόσο, τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορούν να επηρεάζουν πολλές πλευρές της παθογένεσης της στεφανιαίας νόσου. Σ' αυτές συμπεριλαμβάνονται οι συγκεντρώσεις των

λιπιδίων, το μέγεθος και η επιδεκτικότητα στην οξείδωση των λιπιδίων, η συσσώρευση των αιμοπεταλίων και η αρρυθμία.³⁰

Επίδραση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στα μόρια προσκόλλησης:

In vitro μελέτες εξέτασαν τις επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων στα μόρια προσκόλλησης κυττάρων, στην έκφραση του m-RNA και στις αλληλεπιδράσεις των λευκοκυττάρων και του ενδοθηλίου. Έδειξαν ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα, ιδιαίτερα το δεικοσαεξανοϊκό οξύ (docosahexanoic acid, DHA, 22:6), μειώνουν την έκφραση του VCAM-1 στο αγγειακό ενδοθήλιο και την προσκόλληση λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο.²⁰

Παρόλο που τα αποτελέσματα των in vitro ερευνών συμφωνούν στην ευεργετική επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων και, κυρίως, του DHA στην ενδοθηλιακή λειτουργία, τα αποτελέσματα των in vivo μελετών είναι πιο αντιφατικά.²⁰

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα ω-3 λιπαρά οξέα επιδρούν στη λειτουργία του ενδοθηλίου βρίσκονται ακόμα υπό διερεύνηση. Είναι γνωστό ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα πρέπει να ενσωματώνονται στα φωσφολιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης για να ασκήσουν τις επιδράσεις τους. Η ενσωμάτωση αυτή οδηγεί σε μείωση των ω-6 λιπαρών οξέων των φωσφολιπιδίων υποδεικνύοντας ότι είναι σημαντικός ένας συγκεκριμένος λόγος ω-3 : ω-6 λιπαρών οξέων για την αναστολή της ενεργοποίησης του ενδοθηλίου.³⁰

Η συσσώρευση των μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα και η επακόλουθη προσκόλληση στο ενδοθήλιο σε απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα αποτελεί σημαντικό βήμα στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης. Η ενσωμάτωση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στα κυτταρικά φωσφολιπίδια ρυθμίζει τις φυσικοχημικές ιδιότητες και τις δράσεις των ενζύμων, των υποδοχέων ή των καναλιών ιόντων στην πλασματική μεμβράνη. Το VCAM-1 εμπλέκεται στην προσκόλληση των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Έχειδειχθεί ότι η ενσωμάτωση του DHA, αλλά όχι του εικοσαπεντανοϊκού οξέος (eicosapentaenoic acid, EPA, 20:5) ή του αραχιδονικού οξέος, στα φωσφολιπίδια των ενδοθηλιακών κυττάρων, οδηγεί σε εκλεκτική εξασθένιση της προκαλούμενης από τον παράγοντα νέκρωσης-α

(tumor necrosis factor, TNF- α) έκφρασης του VCAM-1 και επακόλουθη εξασθένιση της συσσώρευσης των μονοκυττάρων. Αυτό φαίνεται να οφείλεται στη μείωση της δραστηριότητας της ειδικής φωσφολιπάσης της φωσφατιδυλοχολίνης (phosphatidylcholine-specific phospholipase C, PC-PLC) από τον TNF- α .^{23,39}

Επίδραση των ω -3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στο μεταβολισμό των εικοσανοειδών:

Οι περισσότερες έρευνες που συσχετίζουν το ιχθυέλαιο με την καρδιακή νόσο υποδεικνύουν έναν ανταγωνισμό μεταξύ του αραχιδονικού οξέος και των ω -3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων για να αποτελέσουν πρόδρομες ουσίες για την παραγωγή των εικοσανοειδών. Όταν τα ιχθυέλαια συμπεριλαμβάνονται στη δίαιτα, τα ω -3 λιπαρά οξέα EPA και DHA ανταγωνίζονται το αραχιδονικό οξύ με διάφορους τρόπους: 1) αναστέλλουν τη βιοσύνθεση του αραχιδονικού οξέος, 2) ανταγωνίζονται το αραχιδονικό οξύ για τις θέσεις στη φωσφολιπιδική μεμβράνη μειώνοντας έτσι τα επίπεδα του αραχιδονικού στο πλάσμα και στα κύτταρα, 3) το EPA ανταγωνίζεται το αραχιδονικό οξύ ως το υπόστρωμα για το ένζυμο κυκλοοξυγενάση αναστέλλοντας την παραγωγή της θρομβοξανής A_2 (TXA₂) από τα αιμοπετάλια, 4) στα ενδοθηλιακά κύτταρα η προσταγλανδίνη I_3 (PGI₃) συντίθεται από το EPA και επαυξάνει την προσταγλανδίνη I_2 (PGI₂). Το τελικό αποτέλεσμα αυτών των δράσεων είναι η αγγειοδιαστολή με μικρότερη συσσώρευση αιμοπεταλίων, μια αντιθρομβωτική επίδραση. Μεταβάλλοντας τη διαθεσιμότητα του αραχιδονικού οξέος στη μεμβράνη μπορεί να προκληθεί αλλαγή στην παραγωγή των εικοσανοειδών και των κυτταρικών λειτουργιών που εξαρτώνται από αυτά. Μειωμένος λόγος AA/EPA μετατοπίζει το φάσμα παραγωγής εικοσανοειδών προς την κατεύθυνση όπου αυξάνονται η θρομβοξανή A_3 (TXA₃) και η προσταγλανδίνη I_3 (PGI₃) εις βάρος της θρομβοξανής A_2 και της προσταγλανδίνης I_2 αντίστοιχα. Η αλλαγή αυτή βρέθηκε να μειώνει τον κίνδυνο για ξαφνικό θάνατο από καρδιαγγειακά.³⁸

Ένας άλλος αντιαρρυθμικός μηχανισμός που έχει προταθεί περιγράφει την ύπαρξη αποθηκών διαφορετικών υποστρωμάτων (λιπαρών οξέων) ως

αποτέλεσμα των διαφορετικών διαιτητικών λιπιδίων. Επίσης, περιγράφει μια ανασταλτική δράση των ω -3 λιπαρών οξέων στη συνθετάση της θρομβοξάνης.⁴⁰

Τέλος, ένας τρίτος μηχανισμός, που δεν έχει ακόμα διερευνηθεί και που μπορεί να ερευνηθεί σε μελλοντικές μελέτες, είναι ο ρόλος των μεταβολιτών του υδροξυλιωμένου αραχιδονικού οξέος. Το αραχιδονικό οξύ διαφέρει από τα άλλα λιπαρά οξέα στο ότι αποτελεί υπόστρωμα για τις ενζυμικές πορείες της κυκλοοξυγενάσης, της λιποξυγενάσης και του κυτοχρώματος P450 που συνθέτουν βιοενεργά εικοσανοειδή. Οι μεταβολίτες αυτοί είναι σημαντικοί ρυθμιστές της διαδικασίας των κυτταρικών σημάτων, που παίζουν πρωταρχικό ρόλο στη στεφανιαία νόσο και τις αρρυθμίες. Το υποξυ-εικοσατετρανοϊκό οξύ (epoxyeicosatetraenoic acid, EET) και το υδροξυ-εικοσατετρανοϊκό οξύ είναι μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος που σχηματίζονται με την πορεία της λιποξυγενάσης και με την πορεία του κυτοχρώματος P450. Έχουν προφλεγμονώδη δράση και βρέθηκε ότι αποτελούν μια μορφή αυτοκρινούς μεσολάβησης που ενεργοποιείται από αλλαγές στη δομή και τη λειτουργία της μεμβράνης.³⁸

Επίδραση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην παραγωγή του NO:

Το ιχθυέλαιο μπορεί να επηρεάζει την ικανότητα του αγγειακού τοιχώματος να παράγει ή και να απαντά στο μονοξείδιο του αζώτου. Στη βιβλιογραφία υποστηρίζεται εντόνως η υπόθεση ότι τα ω -3 λιπαρά οξέα μπορούν να αυξάνουν την παραγωγή του NO στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Πρόσληψη ω -3 λιπαρών οξέων αύξησε την αγγειοσύσπαση των στεφανιαίων αρτηριών σε απάντηση στην ακετυλοχολίνη σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς και σε ασθενείς με στηθάγχη. Παρόμοια βελτίωση με πρόσληψη ιχθυελαίου έχει παρατηρηθεί και σε διαβητικούς ασθενείς, καθώς και σε υγιή άτομα. Οι περισσότερες μελέτες προτείνουν ότι τα ω -3 λιπαρά οξέα είτε αυξάνουν την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου ή μειώνουν τον καταβολισμό του NO ή αυξάνουν την απάντηση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων στο NO.⁴¹

Όπως είναι γνωστό, το μονοξείδιο του αζώτου συντίθεται από το αμινοξύ L-αργινίνη με το ένζυμο συνθετάση του NO. Η ενδοθηλιακή (eNOS) και η νευρωνική (nNOS) συνθετάση του NO είναι εξαρτώμενες από τα ιόντα ασβεστίου (Ca^{2+}), ενώ η επαγωγίμη συνθετάση του NO (iNOS) δεν εξαρτάται από τα ιόντα ασβεστίου. Η αύξηση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης του ασβεστίου (intracellular Ca^{2+} concentration, $[\text{Ca}^{2+}]_i$), που προκαλείται από αγωνιστές που αυξάνουν το ασβέστιο όπως η βραδυκίνη και το ATP, διεγείρει την ενεργοποίηση της eNOS. Πρόσφατα στοιχεία υποδεικνύουν ότι το EPA προκαλεί την αύξηση της eNOS. Η προκαλούμενη από το EPA παραγωγή του NO συνδέεται με φυσιολογικές λειτουργίες και, συγκεκριμένα, με την προκαλούμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή. Παρ' όλ' αυτά, όμως, η εξάρτηση της προκαλούμενης από τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα παραγωγής του NO από τα ιόντα ασβεστίου παραμένει άγνωστη.⁴²

Επίδραση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στα φωσφολιπίδια των μεμβρανών:

Πιστεύεται ότι αλλαγές στη λιπιδική σύσταση των βιολογικών μεμβρανών οδηγούν σε αλλαγές των λειτουργιών τους. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι οι προκαλούμενες από τη διατροφή αλλαγές στη σύσταση των μεμβρανών των καρδιακών μυϊκών κυττάρων σε λιπαρά οξέα σχετίζονται με την ανάπτυξη αρρυθμιών.³⁸

Οι αλλαγές στα καρδιακά φωσφολιπίδια και στη σύσταση των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων που προκαλούνται από τα διαιτητικά ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν αποδειχθεί ως αντιαρρυθμικές. Ο μηχανισμός που προβάλλεται στην περίπτωση αυτή είναι ο εξής: οι αλλαγές της λιπιδικής σύσταση των μεμβρανών των καρδιακών κυττάρων που προκαλούνται από τη διατροφή, μπορούν να επηρεάζουν τη διαθεσιμότητα των ιόντων ασβεστίου για διέγερση και σύσπαση. Αυτό με τη σειρά του μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη των αρρυθμιών. Η δίαιτα που είναι πλούσια σε ιχθυέλαιο αλλάζει τη φωσφολιπιδική σύσταση των καρδιακών μεμβρανών μειώνοντας το επίπεδο των ω-6 λιπαρών οξέων και αυξάνοντας αυτό των ω-3 λιπαρών οξέων. Τα φωσφολιπίδια των μεμβρανών ελέγχουν τη μεταφορά

ιόντων διαμέσου των μεμβρανών. Τα λιπαρά οξέα της φωσφολιπιδικής μεμβράνης μπορούν να επηρεάζουν τις ιδιότητες συγκεκριμένων καναλιών ιόντων, όπως τα κανάλια ασβεστίου και νατρίου. Πιστεύεται ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα δρουν όχι μόνο ως αναστολείς των καναλιών ασβεστίου, αλλά και ως ρυθμιστές, ή βαλβίδες, που ελέγχουν την εισροή και εκροή του ασβεστίου για τη διατήρηση της φυσιολογικής συσπαστικότητας των μυοκυττάρων.³⁸

2.2.6. *Trans* λιπαρά οξέα

2.2.6.1. Σύσταση

Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα στα τρόφιμα είναι πολύ επιδεκτικά στην οξείδωση. Η υδρογόνωση είναι μια βιομηχανική μέθοδος που εφαρμόζεται με σκοπό να παραμένουν τα διάφορα φυτικά έλαια φρέσκα καθώς μεταβάλλονται οι φυσικές τους ιδιότητες. Με την υδρογόνωση οι διπλοί δεσμοί των ακόρεστων λιπαρών οξέων μετατρέπονται σε απλούς με την προσθήκη υδρογόνων. Έτσι, τα υγρά φυτικά έλαια μετατρέπονται σε στερεά ή ημιστερεά λίπη (μαργαρίνες), που είναι πιο ανθεκτικά στην οξείδωση. Κάποια από τα ακόρεστα λιπαρά οξέα, όμως, αντί να μετατραπούν σε κορεσμένα, αλλάζουν στερεοχημική δομή και από τη *cis* μορφή με την οποία υπάρχουν στα τρόφιμα μεταπίπτουν στην *trans* μορφή. Τα νέα αυτά προϊόντα δε συντίθενται από τον οργανισμό. Βρίσκονται μόνο σε ζωικά προϊόντα και σε περιορισμένο αριθμό. Τα *trans* λιπαρά οξέα αντικαθιστούν τα απαραίτητα λιπαρά οξέα στις κυτταρικές μεμβράνες, ενώ ο μεταβολισμός τους μοιάζει περισσότερο με αυτό των κορεσμένων λιπαρών οξέων.³³

2.2.6.2. *Trans* λιπαρά οξέα και ενδοθηλιακή λειτουργία

Κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες προτείνουν ότι η υψηλή πρόσληψη *trans* λιπαρών οξέων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο. Το ελαϊδικό οξύ, το *trans* ισομερές του ελαϊκού οξέος, είναι υπερχοληστερολαιμικό συγκριτικά με τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, αλλά

υποχοληστερολαιμικό συγκριτικά με το μυριστικό και το λαυρικό οξύ. Επίσης, η υψηλή πρόσληψη trans λιπαρών οξέων μειώνει την HDL χοληστερόλη.²⁸

Η υψηλή πρόσληψη trans λιπαρών οξέων μπορεί να συμβάλλει στον αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο μέσω ποικίλων μηχανισμών: α) τα trans λιπαρά οξέα αυξάνουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης και μειώνουν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Συνεπώς, η αύξηση του λόγου της ολικής προς την HDL χοληστερόλη για τα trans λιπαρά οξέα είναι σχεδόν διπλάσια από ότι για τα κορεσμένα. β) Τα trans λιπαρά οξέα αυξάνουν τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης α, που σχετίζεται θετικά με τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο. γ) Τα trans λιπαρά οξέα αυξάνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων του πλάσματος και, όπως είναι γνωστό, τα αυξημένα τριγλυκερίδια σχετίζονται ανεξάρτητα με τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο. δ) Τα trans λιπαρά οξέα επηρεάζουν δυσμενώς το μεταβολισμό των απαραίτητων λιπαρών οξέων και την ισορροπία των προσταγλανδινών, με αποτέλεσμα την προώθηση της θρομβογένεσης. ε) Πρόσφατα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η υψηλή πρόσληψη trans λιπαρών οξέων προωθεί την ινσουλινοαντοχή.²⁰

2.3. BITAMINEΣ

2.3.1. Γενικά

Τα πιο σημαντικά αντιοξειδωτικά που απαντούν στα τρόφιμα είναι το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C), οι τοκοφερόλες (βιταμίνη E) και τα καροτενοειδή.⁴³ Υπάρχει μεγάλος όγκος επιδημιολογικών στοιχείων που συνδέουν την πρόσληψη αντιοξειδωτικών βιταμινών με μειωμένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο. Ο κυριότερος μηχανισμός που συστήνεται για τη σύνδεση αυτή είναι ότι τα αντιοξειδωτικά μειώνουν την επιδεκτικότητα της LDL στην οξείδωση και εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες στον οργανισμό.³⁰ Πλήθος επιδημιολογικών στοιχείων συνδέει τη διαιτητική πρόσληψη αντιοξειδωτικών

βιταμινών με τη μείωση των κλινικών εκδηλώσεων της αθηροσκλήρωσης. Η δράση τους αυτή επιτυγχάνεται κυρίως μέσω της μείωσης της οξειδωσης της LDL. Εκτός, όμως, από αυτό το μηχανισμό, τα αντιοξειδωτικά επιδρούν θετικά στην αγγειακή λειτουργία και μέσω άλλων μηχανισμών.⁴⁴

Η βιταμίνη C, η βιταμίνη E, το φυλλικό οξύ και η βιταμίνη A (ρετινοϊκό οξύ) αυξάνουν τη σύνθεση του NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, επίδραση που συμφωνεί με το ρόλο τους ως αντιαθηροσκληρωτικοί παράγοντες. Όπως αναμένεται από τις ποικίλες ιδιότητές τους, οι βιταμίνες προωθούν την ενδοθηλιακή σύνθεση του NO μέσω διάφορων μηχανισμών. Για παράδειγμα, η βιταμίνη C αυξάνει την κυτταρική διάθεση τετραϋδροβιοπτερίνης (BH4) στα ενδοθηλιακά κύτταρα σταθεροποιώντας την BH4 και η βιταμίνη E διεγείρει την ενεργοποίηση της προκαλούμενης από αγωνιστές ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO.¹⁸

2.3.2. Βιταμίνη C ή ασκορβικό οξύ

2.3.2.1. Σύσταση

Η βιταμίνη C ή ασκορβικό οξύ είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη. Κύριες διαιτητικές πηγές ασκορβικού οξέος είναι τα φρούτα, ειδικά τα εσπεριδοειδή, το ακτινίδιο, τα κεράσια το πεπόνι, και τα λαχανικά, όπως οι ντομάτες, τα φυλλώδη λαχανικά, το μπρόκολο, το κουνουπίδι και το λάχανο.⁴³

2.3.2.2. Ασκορβικό οξύ και ενδοθηλιακή λειτουργία

Η βιταμίνη C είναι ένα από τα πιο ισχυρά φυσικά αντιοξειδωτικά.⁴³ Έχει βρεθεί ότι το ασκορβικό οξύ αντιστρέφει την εξαρτώμενη από το μονοξείδιο του αζώτου ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που παρατηρείται κατά την αθηροσκλήρωση, καθώς και σε άλλες καταστάσεις που προδιαθέτουν για αθηροσκλήρωση. Τέτοιες καταστάσεις είναι το κάπνισμα, η υπερομοκυστεϊναιμία, η υπερχοληστερολαιμία, η υπέρταση και ο διαβήτης. Η επίδραση αυτή του ασκορβικού οξέος αποδεικνύεται με διάφορους τρόπους:

α) η ικανότητα της βιταμίνης C να ενισχύει την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή έχει αποδειχθεί τόσο με ενδοφλέβια έγχυση, όσο και με από του στόματος συμπληρώματα ασκορβικού οξέος.^{45,46,47,48} Ενώ στις μελέτες με την έγχυση ασκορβικού οξέος προέκυψαν υψηλές συγκεντρώσεις ασκορβικού οξέος στο πλάσμα, τα αποτελέσματα των μελετών με τα από του στόματος συμπληρώματα προτείνουν ότι αυτές οι επιδράσεις του ασκορβικού οξέος μπορούν να επιτευχθούν με φυσιολογικές συγκεντρώσεις της βιταμίνης.⁴⁶ β) Το ασκορβικό οξύ ενίσχυσε την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή σε απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα, συμπεριλαμβανομένης της έγχυσης αργινίνης, της εξαρτώμενης από τη ροή διαστολής και της έγχυσης ακετυλοχολίνης ή ενός από τα παράγωγά της. γ) Η έγχυση ή πρόσληψη ασκορβικού οξέος δεν επηρέασε τις οξείες αγγειακές απαντήσεις σε ανεξάρτητα από το ενδοθήλιο ερεθίσματα.^{45,49} δ) Κλινικές μελέτες της εξαρτώμενης από το ασκορβικό οξύ αγγειοδιαστολής απέτυχαν να δείξουν μια επίδραση του ασκορβικού οξέος σε άτομα χωρίς τη νόσο.⁵⁰

Ο βασικός μηχανισμός που προτείνεται στις μελέτες αυτές είναι ότι το ασκορβικό οξύ δρα ως αντιοξειδωτικό, που προστατεύει το NO από την καταστροφή που του προκαλεί το οξειδωτικό στρες μέσω της ελάττωσης του οξειδωτικού στρες. Η ικανότητα του ασκορβικού οξέος να ελαττώνει το οξειδωτικό στρες εξαρτάται από τη συγκέντρωσή του και τη δυνατότητά του να ανακυκλώνεται στο αίμα και στο ενδοθήλιο.⁵⁰

Υπάρχουν διάφοροι τρόποι με τους οποίους το ασκορβικό οξύ αναστέλλει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία λόγω της LDL:

α) μπορεί να μειώνει την οξείδωση της LDL εξουδετερώνοντας τις δραστικές ρίζες οξυγόνου. Στο πλάσμα το ασκορβικό οξύ είναι ένα από τα πιο σημαντικά αντιοξειδωτικά που αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας απέναντι στις ελεύθερες ρίζες και τα υπεροξειδία που παράγονται κατά τη διάρκεια του κυτταρικού μεταβολισμού.⁵⁰ Κατά την αλληλεπίδρασή της με τις δραστικές ρίζες οξυγόνου, η βιταμίνη C οξειδώνεται προς δεϋδρο-ασκορβικό οξύ με τη μεσολάβηση των ασκορβυλικών ελεύθερων ριζών. Το δεϋδρο-ασκορβικό οξύ ανακυκλώνεται ξανά προς ασκορβικό οξύ από την δεϋδρο-ασκορβική ρεδοукτάση. Ως εκ τούτου, το δεϋδρο-ασκορβικό οξύ προκύπτει σε πολύ χαμηλά επίπεδα συγκριτικά με τη βιταμίνη C. Ως «καθαριστής» των δραστικών ελεύθερων ριζών, το ασκορβικό οξύ έχει δείχθει ότι είναι

αποτελεσματικό ενάντια στη ρίζα του υπεροξειδικού ανιόντος, στο υπεροξειδίο του υδρογόνου, στην υδροξυλική ρίζα και στο ελεύθερο οξυγόνο.⁴³ Το ασκορβικό οξύ προστατεύει την LDL από την οξειδωση χωρίς να ενσωματώνεται στην LDL, όπως κάνει η βιταμίνη Ε, γιατί είναι υδατοδιαλυτή. Η ισχυρή προστασία της LDL από την οξειδωση σχετίζεται με μια σειρά από αγγειακές επιδράσεις οι οποίες θα αναμενόταν να περιορίσουν την κλινική έκφραση της στεφανιαίας νόσου: μειωμένη ρήξη της πλάκας, συσσώρευση αιμοπεταλίων και αγγειοσύσπασση. Οι μηχανισμοί αυτοί θα εξηγούσαν τα πρόσφατα κλινικά στοιχεία που υποδεικνύουν ότι τα αντιοξειδωτικά μειώνουν τις κλινικές εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου χωρίς να επιδρά στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης.⁴⁴

β) Ενδείξεις από *in vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η βιταμίνη C έχει τη δυνατότητα να αναγεννά την τοκοφερόλη από την τοκοφεροξυλική ρίζα που σχηματίζεται κατά την αναστολή της οξειδωσης των λιπών από τη βιταμίνη Ε.⁴³ Η ανακυκλωμένη α-τοκοφερόλη στην LDL, βοηθάει με τη σειρά της την αναστολή της οξειδωσης της LDL.⁵⁰ Χωρίς το ασκορβικό οξύ, το οποίο είναι πιθανώς το καλύτερο συν-αντιοξειδωτικό για την α-τοκοφερόλη, η α-τοκοφεροξυλική ρίζα μπορεί να παίξει προ-οξειδωτικό ρόλο και να συνεχίσει ή ακόμα και να ενισχύσει την οξειδωση της LDL.⁵¹

γ) Το ασκορβικό οξύ μπορεί να μειώσει τη βλάβη που προκαλείται στα ενδοθηλιακά κύτταρα από την οξειδωμένη LDL. Στα ενδοθηλιακά κύτταρα έχει φανεί ότι η προστασία αυτή παρέχεται από το ασκορβικό οξύ σε συνδυασμό με άλλα αντιοξειδωτικά.⁵²

δ) Το ενδοκυτταρικό ασκορβικό οξύ μπορεί να μειώσει την ικανότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων να τροποποιούν την LDL. Είναι γνωστό ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα τροποποιούν την LDL οξειδώνοντάς την μέσω μηχανισμών που εξαρτώνται από μεταλλικά ιόντα. Οι επιδράσεις του ασκορβικού οξέος για την αναστολή της τροποποίησης της LDL, αν και έχουν αποδειχθεί κυρίως *in vitro*, θα μπορούσαν να συνεισφέρουν στην ικανότητα της βιταμίνης C να προστατεύει ή να βελτιώνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στην εξελισσόμενη αθηροσκλήρωση. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τη διαλεύκανση του θέματος αυτού. Επιπλέον, η προστασία της LDL από το ασκορβικό οξύ δεν εξηγεί τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας λόγω

της βιταμίνης C σε άλλες καταστάσεις που δε φαίνεται να αναμιγνύεται η οξειδωμένη LDL, όπως η υπέρταση, ο διαβήτης ή η υπερομοκυστεϊναιμία.⁵⁰

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός μέσω του οποίου το ασκορβικό οξύ θα μπορούσε να προστατεύει το NO στους ιστούς ή στο πλάσμα είναι η υποβάθμιση του νιτρώδους (NO_2^-) σε μονοξειδίο του αζώτου. Η δράση αυτή μεσολαβείται πιθανώς από το πρωτονιωμένο νιτρικό οξύ (H_2NO_2^+) ή από το άνυδρο νιτρικό οξύ (N_2O_3), και έχει μελετηθεί σε χαμηλό pH. Ο βαθμός στον οποίο αυτό προκύπτει in vivo παραμένει άγνωστος. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν ότι το ασκορβικό οξύ μπορεί να υποβιβάσει το νιτρώδες σε NO σε φυσιολογικό pH στα κύτταρα ή στο πλάσμα.⁵⁰

Εκτός από την εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών και την αναγέννηση της α-τοκοφερόλης, η βιταμίνη C μπορεί να αναγεννά και άλλα μικρά μόρια αντιοξειδωτικών, όπως η γλουταθειόνη και το β-καροτένιο, από τις αντίστοιχες ελεύθερες ρίζες τους.⁵³

Αξίζει, ωστόσο, να αναφερθεί ότι το ασκορβικό οξύ μπορεί να δράσει και ως προοξειδωτικό in vivo. Παρουσία ελεύθερων μεταλλικών ιόντων (σίδηρου και χαλκού) και ασκορβικού οξέος, η υδροξυλική ρίζα μπορεί να παραχθεί και να προκύψει η έναρξη της οξειδωσης των λιπών.⁴³

Πολλές πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι το ασκορβικό οξύ βελτιώνει τη δραστηριότητα του ενδοθηλιακού μονοξειδίου του αζώτου. Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν ότι το ασκορβικό οξύ μπορεί να ασκεί επίδραση στη δραστηριότητα της ενδοθηλιακής συνθετάσης πιθανώς μέσω μιας επίδρασης στους βασικούς συμπαράγοντες του ενζύμου, συμπεριλαμβανομένης της τετραϋδροβιοπτερίνης. Μειώνοντας τις τοξικές αλληλεπιδράσεις των ενδοθηλιακών κυττάρων και της LDL, το ασκορβικό οξύ μπορεί, επίσης, να ενισχύει τη δραστηριότητα της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO (eNOS).⁵⁰ Καθώς οι ακριβείς μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς, είναι αποδεδειγμένο ότι το ασκορβικό οξύ αυξάνει τη δραστηριότητα του ενδοθηλιακού NO.⁵⁴

Παρόλο που η βιταμίνη C είναι αποτελεσματικό αντιοξειδωτικό in vitro, υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών στον άνθρωπο που να υποστηρίζουν αυτή την αποτελεσματικότητά της in vivo.⁵⁵

2.3.3. Βιταμίνη Ε (τοκοφερόλες)

2.3.3.1. Σύσταση

Η βιταμίνη Ε είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη. Ο όρος βιταμίνη Ε περιλαμβάνει την οικογένεια των τοκοφερολών και τοκοτριενολών. Οι διάφορες μορφές αυτών των ουσιών ποικίλουν ως προς τη βιολογική τους δραστηριότητα. Η πιο διαδεδομένη από αυτές είναι η α-τοκοφερόλη. Οι κυριότερες πηγές βιταμίνης Ε είναι τα φυτικά λίπη, το φύτρο των δημητριακών, το αβοκάντο, οι γαρίδες, οι ξηροί καρποί και η γλυκοπατάτα.³³

2.3.3.2. Βιταμίνη Ε και ενδοθηλιακή λειτουργία

Η βιταμίνη Ε είναι το κυριότερο λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό που περιέχεται στο μόριο της LDL. Αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυικών κυττάρων *in vitro* και, όταν προστίθεται στο πλάσμα, αυξάνει την αντίσταση της LDL στην οξείδωση.⁵⁶

Μια σημαντική αντιοξειδωτική δράση της βιταμίνης Ε είναι η αναστολή της οξείδωσης των λιπών και η εξουδετέρωση των υπεροξυλικών ριζών των λιπών, που αποδίδουν υδροϋπεροξείδια, και της τοκοφεροξυλικής ρίζας. Συγκριτικά με άλλα λιπόφιλα αντιοξειδωτικά, η α-τοκοφερόλη είναι πιθανώς το πιο αποτελεσματικό στο λιπιδικό στρώμα.⁴³

Η α-τοκοφερόλη ενσωματώνεται στην LDL αυξάνοντας την αντίσταση της LDL στην οξειδωτική τροποποίηση. Η οξειδωμένη LDL είναι τοξική για τα αγγειακά κύτταρα. Συνεπώς, η αναστολή της οξείδωσης της LDL θα μπορούσε να περιορίσει την κυττοτοξικότητα της οξειδωμένης LDL στο αρτηριακό τοίχωμα. Η πρόσληψη συμπληρώματος α-τοκοφερόλης αυξάνει την αντίσταση της LDL στην οξείδωση και μειώνει την κυττοτοξικότητα της οξειδωμένης LDL στα ενδοθηλιακά κύτταρα.⁴⁴

Η βιταμίνη Ε ασκεί ευεργετική επίδραση στην αγγειακή λειτουργία και μέσω άλλων μηχανισμών ανεξάρτητων από τη μείωση της οξείδωσης της LDL. Έτσι, η α-τοκοφερόλη ασκεί άμεση ιστική επίδραση, που μπορεί να προστατεύει την αγγειακή λειτουργία παρουσία αθηροσκλήρωσης και

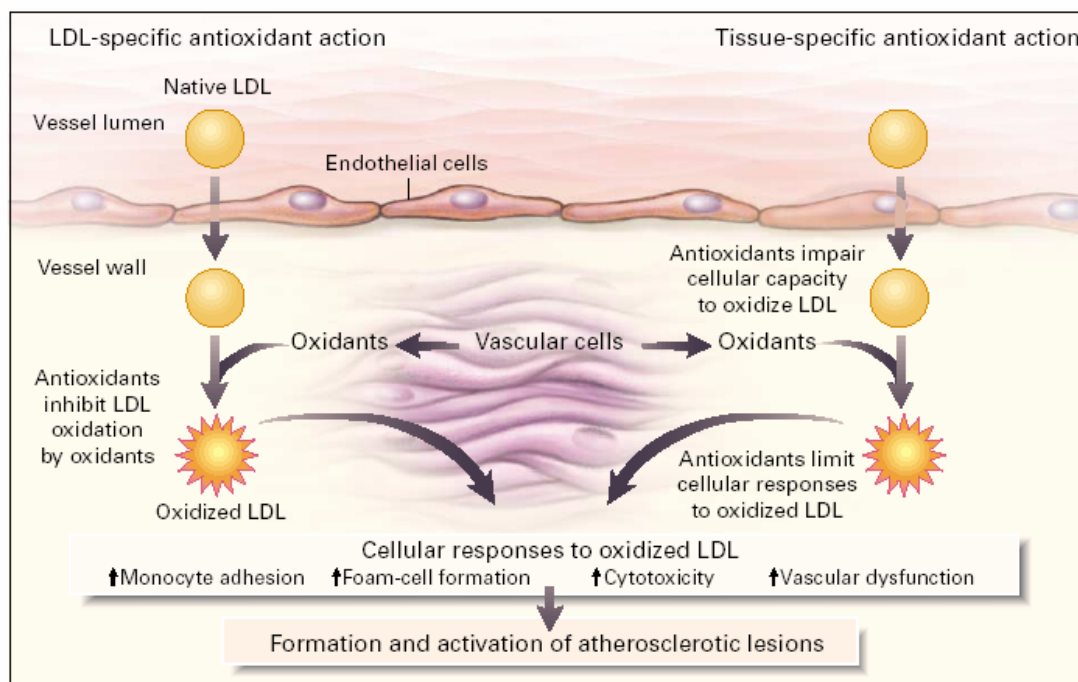
υπερχοληστερολαιμίας. Όπως είναι γνωστό, η οξείδωση της LDL στο αγγειακό τοίχωμα κατά τη διάρκεια της αθηρογένεσης οδηγεί, επίσης, στη διαταραχή της μεσολαβούμενης από το μονοξείδιο του αζώτου αγγειοδιαστολής. Φαίνεται ότι η οξειδωμένη LDL εξασθενεί την απελευθέρωση του NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, εν μέρει μέσω της διέγερσης της πρωτεϊνικής κινάσης C, και ότι η συσσώρευση α-τοκοφερόλης στα ενδοθηλιακά κύτταρα αποτρέπει την επίδραση αυτή. Η αναστολή της διέγερσης της πρωτεϊνικής κινάσης C από την α-τοκοφερόλη αναστέλλει, επίσης, τον πολλαπλασιασμό των λείων μυικών κυττάρων.⁴⁴

Στην εικόνα 2.1. φαίνονται οι δύο πιο σημαντικοί μηχανισμοί δράσης των αντιοξειδωτικών, ο ειδικός ως προς την LDL και ο ειδικός ως προς τους ιστούς.⁴⁴

Επιπλέον, η α-τοκοφερόλη, με μια άμεση κυτταρική δράση, παίζει ρόλο στην αναστολή της συσσώρευσης μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο και στην προώθηση της σταθερότητας της πλάκας. Η συσσώρευση των μονοκυττάρων και των μακροφάγων στην περιοχή της πλάκας ρυθμίζεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα με την έκφραση των ειδικών μορίων προσκόλλησης κυττάρων.⁵⁷ Τα ενδοθηλιακά κύτταρα δε δεσμεύουν τα μονοκύτταρα, αλλά τα κύτταρα που διεγείρονται από την ιντερλευκίνη-1β τα δεσμεύουν μέσω της έκφρασης της E-σελεκτίνης. Τα δεσμευμένα μονοκύτταρα εξαλείφονται στα κύτταρα με μεγάλη συγκέντρωση α-τοκοφερόλης ως αποτέλεσμα της μειωμένης έκφρασης της E-σελεκτίνης.⁴⁴

Η α-τοκοφερόλη, καθώς ενσωματώνεται στον αγγειακό ιστό, μπορεί να έχει σημαντικές φυσιολογικές επιδράσεις που δε σχετίζονται άμεσα με την προστασία της LDL από την οξείδωση *in vivo*. Για παράδειγμα, έχειδειχθεί ότι η α-τοκοφερόλη επηρεάζει την προσκόλληση λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τη μετανάστευση των μονοκυττάρων και την κυττοτοξικότητα που αποδίδεται στην οξείδωση. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι η α-τοκοφερόλη αναστέλλει την πρωτεϊνική κινάση C στα αγγειακά λεία μυικά κύτταρα. Συνεπώς, αυτές οι εναλλακτικές επιδράσεις της α-τοκοφερόλης έχουν τη δυνατότητα να επηρεάζουν διαδικασίες που είναι γνωστό ότι εξασθενούν την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή.⁵⁸

Εικόνα 2.2. Ειδικό ως προς την LDL και ως προς τους ιστούς μηχανισμοί δράσης των αντιοξειδωτικών⁴⁴



Η ενσωμάτωση των αντιοξειδωτικών στην LDL την προστατεύει από την οξείδωση και οδηγεί στη μείωση του σχηματισμού οξειδωμένης LDL. Επίσης, η ενσωμάτωση των αντιοξειδωτικών στα αγγειακά κύτταρα μπορεί να μειώσει την κλινική έκφραση αγγειακής νόσου μειώνοντας την οξείδωση της LDL στα αγγειακά κύτταρα και τις κυτταρικές απαντήσεις στην οξειδωμένη LDL, με αποτέλεσμα τη μειωμένη προσκόλληση μονοκυττάρων, το μειωμένο σχηματισμό αφρωδών κυττάρων, τη μειωμένη κυττοτοξικότητα στα αγγειακά κύτταρα και τη βελτιωμένη αγγειακή λειτουργία.

LDL-specific antioxidant action: ειδική ως προς την LDL αντιοξειδωτική δράση

Tissue-specific antioxidant action: ειδική ως προς τους ιστούς αντιοξειδωτική δράση

Native LDL: απόφια LDL, Vessel lumen: αγγειακός αυλός, Endothelial cells: ενδοθηλιακά κύτταρα, Vessel wall: αγγειακό τοίχωμα, Oxidants: οξειδωτικά, Oxidized LDL: οξειδωμένη LDL, Vascular cells: αγγειακά κύτταρα, Antioxidants inhibit LDL oxidation by oxidants: τα αντιοξειδωτικά αναστέλλουν την οξείδωση της LDL από τα οξειδωτικά, Antioxidants impair cellular capacity to oxidize LDL: τα αντιοξειδωτικά εξασθενίζουν την ικανότητα των κυττάρων να οξειδώνουν την LDL

Antioxidants limit cellular responses to oxidized LDL: τα αντιοξειδωτικά περιορίζουν τις κυτταρικές απαντήσεις στην οξειδωμένη LDL, Cellular responses to LDL: κυτταρικές απαντήσεις στην οξειδωμένη LDL, Monocyte adhesion: προσκόλληση μονοκυττάρων, Foam-cell formation: σχηματισμός αφρωδών κυττάρων, Cytotoxicity: κυττοτοξικότητα, Vascular dysfunction: αγγειακή δυσλειτουργία, Formation and activation of atherosclerotic lesions: σχηματισμός και ενεργοποίηση των αθηροσκληρωτικών βλαβών

Αυξημένα επίπεδα α-τοκοφερόλης στους ιστούς σχετίζονται με μια αυξημένη αντίσταση στις επιβλαβείς επιδράσεις που ασκεί η οξειδωμένη LDL στη δραστηριότητα του NO. Η δράση αυτή ασκείται εν μέρει μέσω της αναστολής της δράσης της πρωτεϊνικής κινάσης C.⁵⁴

Ωστόσο, οι ακριβείς μηχανισμοί για τις ευεργετικές επιδράσεις της ατοκοφερόλης στη στεφανιαία νόσο παραμένουν ασαφείς.⁵⁸

2.3.4. Καροτενοειδή

2.3.4.1. Σύσταση

Τα καροτενοειδή είναι μορφές προβιταμίνης Α με αντιοξειδωτικές ιδιότητες.³³ Όπως και η βιταμίνη Ε, τα καροτενοειδή ανήκουν στα λιποφιλικά αντιοξειδωτικά που περιέχονται στις λιποπρωτεΐνες, όπως η LDL και η HDL.⁴³ Κύριες πηγές καροτενοειδών είναι τα φρούτα και τα λαχανικά με σκούρο πράσινο ή πορτοκαλί χρώμα, όπως το καρότο, η ντομάτα, το σπανάκι, το μαρούλι, πολλά χόρτα, το πεπόνι, το βερίκοκο και το μάνγκο.³³

2.3.4.2. Καροτενοειδή και ενδοθηλιακή λειτουργία

Οι ελεύθερες ρίζες που εξουδετερώνονται αποτελεσματικά από τα καροτενοειδή είναι το $^1\text{O}_2$ και οι υπεροξυλικές ρίζες. Έχειδειχθεί ότι τα καροτενοειδή καταναλώνονται όταν τα απομονωμένα μόρια LDL εκτίθενται σε καταστάσεις υπεροξείδωσης των λιπών. Η συμμετοχή τους στο αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα της LDL δεν είναι αρκετά αποσαφηνισμένη μια και δεν είναι γνωστή καμιά πορεία αναγέννησης των οξειδωμένων καροτενοειδών.⁴³

Όμως, παρόλο που το β-καροτένιο είναι αποτελεσματικό αντιοξειδωτικό *in vitro*, υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών στον άνθρωπο που να υποστηρίζουν αυτή την αποτελεσματικότητά του ως αντιοξειδωτικό *in vivo*.⁵⁵

2.3.5. Φυλλικό οξύ

2.3.5.1. Σύσταση

Το φυλλικό οξύ είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη. Η ενεργή μορφή της βιταμίνης είναι το τετραϋδροφυλλικό οξύ. Τρόφιμα πλούσια σε φυλλικό οξύ είναι τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, τα εντόσθια, τα εσπεριδοειδή και τα όσπρια.³³

2.3.5.2. Φυλλικό οξύ και ενδοθηλιακή λειτουργία

Πολλές μελέτες αποδεικνύουν ότι το φυλλικό οξύ επιδρά θετικά στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, γιατί το φυλλικό οξύ, καθώς και άλλες βιταμίνες του συμπλέγματος Β, είναι οι κύριοι ρυθμιστές της συγκέντρωσης της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα. Έτσι, ο κυριότερος μηχανισμός που προτείνεται για την επίδραση αυτή του φυλλικού οξέος είναι η μείωση της συγκέντρωσης ομοκυστεΐνης στο πλάσμα. Αυτό επιτυγχάνεται με την επαναμεθυλίωση της ομοκυστεΐνης προς μεθειονίνη.⁵⁹ Στοιχεία υποδεικνύουν ότι το φυλλικό οξύ μπορεί να ασκεί ευεργετική επίδραση στο αγγειακό ενδοθήλιο και μέσω άλλων μηχανισμών, όπως η μείωση του οξειδωτικού στρες.³⁰

Η πρόσληψη συμπληρώματος φυλλικού οξέος έχει ευεργετική επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης. Το παρατηρούμενο όφελος πιθανώς οφείλεται κυρίως στην ικανότητα του φυλλικού οξέος να ελαττώνει την ομοκυστεΐνη. Ωστόσο, μπορεί και άλλοι μηχανισμοί να συμβάλλουν στην επίδραση αυτή. Έχει δειχθεί ότι μια μεγάλη πρόσληψη φυλλικού οξέος βελτίωσε την ενδοθηλιακή λειτουργία χωρίς να επηρεαστούν τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης.⁶⁰ Επίσης, έχει δειχθεί ότι το φυλλικό οξύ έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες εξουδετερώνοντας άμεσα ελεύθερες ρίζες *in vitro* και μπορεί να βελτιώνει άμεσα την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου ενισχύοντας την ενζυμική δραστικότητα της συνθετάσης του NO.³⁰

2.3.6. Βιταμίνη Α

2.3.6.1. Σύσταση

Η βιταμίνη Α ανήκει στις λιποδιαλυτές βιταμίνες και στα τρόφιμα απαντά με τη μορφή της ρετινόλης, της ρετινάλης και της προβιταμίνης Α. Στον οργανισμό απαντά, επίσης, και ως ρετινοϊκό οξύ. Καλές διαιτητικές πηγές βιταμίνης Α είναι το συκώτι, το βούτυρο, τα πλούσια σε λίπος γαλακτοκομικά και τα αυγά.³³

2.3.6.2. Βιταμίνη Α και ενδοθηλιακή λειτουργία

Σύμφωνα με το ρόλο της ως αντιφλεγμονώδες, η βιταμίνη Α διεγείρει τη σύνθεση του NO από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα μέσω της αύξησης της έκφρασης της επαγωγίσιμης συνθετάσης του NO.⁶¹ Αντίθετα, η βιταμίνη Α αναστέλλει τη μεταγραφή του γονιδίου της iNOS και την επαγωγίμη σύνθεση του NO σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων και καρδιακών μυοκυττάρων. Αυτές οι διαμετρικά αντίθετες επιδράσεις της βιταμίνης Α στην έκφραση της iNOS μπορεί να σχετίζονται με τον τύπο των κυττάρων και τις λειτουργίες τους. Για παράδειγμα, μια αύξηση στη σύνθεση του NO από την iNOS στα ενεργοποιημένα μακροφάγα είναι κρίσιμη για τη νέκρωση των παθογόνων μικροοργανισμών και την αναστολή της προσκόλλησης αιμοπεταλίων και το σχηματισμό αφρωδών κυττάρων. Απ' την άλλη μεριά, μια μείωση της επαγωγίσιμης παραγωγής του NO στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μυοκαρδιακά κύτταρα προλαμβάνει την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.¹⁸

2.4. ΦΥΤΟΧΗΜΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

2.4.1. Πολυφαινόλες

Οι πολυφαινόλες είναι μια ομάδα ενώσεων με παρόμοια δομή, που απαντούν στα τρόφιμα φυτικής προέλευσης, όπως το όσπρια, τα σταφύλια, οι ελιές, τα σκουρόχρωμα λαχανικά. Στις πολυφαινόλες ανήκουν τα φλαβονοειδή, τα ισοφλαβονοειδή, οι ισοφλαβόνες, οι ανθοκυανίνες, οι χλωροφυλλίνες.^{62,63}

Η ηλιακή ακτινοβολία και η θερμότητα διεγείρουν τη σύνθεση των πολυφαινολών, όπως οι ανθοκυανίνες, στα τρόφιμα. Καλλιέργειες τροφίμων πλούσιων σε πολυφαινόλες, όπως τα σταφύλια, οι ελιές και τα σκουρόχρωμα λαχανικά, είναι ιδιαίτερα άφθονες στην περιοχή της Μεσογείου λόγω του συνδυασμού θερμότητας και ηλιακής ακτινοβολίας. Άλλα φυτοχημικά επικρατούν σε φυτά όπως το λάχανο και το μπρόκολο, τα οποία είναι πολύ καλές πηγές ινδολών και χλωροφυλλινών. Τα όσπρια (φασόλια, φακές, φιστίκια και σόγια) περιέχουν φλαβονοειδή, ισοφλαβονοειδή, ισοφλαβόνες και άλλες πολυφαινόλες.⁶⁴

Οι πολυφαινόλες είναι τα πιο άφθονα αντιοξειδωτικά στη διατροφή και, μαζί με άλλους αντιοξειδωτικούς παράγοντες, όπως η βιταμίνη C, η βιταμίνη E και τα καροτενοειδή, προστατεύουν τον οργανισμό από το οξειδωτικό στρες.⁶¹ Παίζουν πιθανώς σημαντικό ρόλο στη μείωση του κινδύνου για αθηροσκλήρωση, καθώς έχειδειχθεί ότι επιδρούν ευεργετικά στα λιπίδια του πλάσματος και ότι αναστέλλουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.⁶³

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα φλαβονοειδή προστατεύουν την LDL από την οξείδωση εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες ή απομακρύνοντας τα μεταλλικά ιόντα.⁶⁵ Η ικανότητα αυτή των φλαβονοειδών εξαρτάται από τη βιοδιαθεσιμότητά τους και, κυρίως από τη δέσμευσή τους στις λιποπρωτεΐνες. Οι πολυφαινόλες μπορούν να εισέρχονται στο μόριο της LDL ή να δεσμεύονται στην απολιποπρωτεΐνη B, λόγω της ισχυρής τους ικανότητας να δεσμεύονται στις πρωτεΐνες, και έτσι την προστατεύουν από την οξείδωση.⁶⁶

Επίσης, έχειδειχθεί ότι τα φλαβονοειδή, ειδικά οι κατεχίνες, ανακυκλώνουν τη ρίζα της α-τοκοφερόλης. Με τον τρόπο αυτό διατηρείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στην LDL η συγκέντρωση της α-τοκοφερόλης και, πιθανώς, και άλλων ενδογενών αντιοξειδωτικών, και καθυστερείται η έναρξη της υπεροξειδωσής των λιπών.⁶⁵

2.4.2. Φυτοστερόλες και φυτοστανόλες

Οι φυτοστερόλες είναι ενώσεις που απαντούν φυσιολογικά στα φυτικά έλαια και λίπη, αλλά δε συντίθενται από τον ανθρώπινο οργανισμό και απορροφούνται σε μικρό βαθμό. Χημικά μοιάζουν με τη χοληστερόλη και αναστέλλουν την απορρόφηση της χοληστερόλης στο λεπτό έντερο.⁶⁷ Οι πιο σημαντικές διαιτητικές φυτοστερόλες είναι η σιτοστερόλη, η καμπεστερόλη και στιγμαστερόλη.⁶⁸ Η πιο κοινή διαιτητική φυτοστανόλη, η σιτοστανόλη, είναι ένα κορεσμένο παράγωγο της σιτοστερόλης.⁶⁹

Η υποχοληστερολαιμική επίδραση των φυτοστερολών μελετάται από το 1950 και είναι πλέον γνωστή. Οι μηχανισμοί για τη δράση αυτή δεν έχουν ακόμα αποσαφηνιστεί. Ωστόσο, οι φυτοστερόλες φαίνεται ότι μειώνουν τη διαλυτότητα της χοληστερόλης στη φάση της δημιουργίας των μηκυλλίων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αντικαθιστούν οι φυτοστερόλες τη χοληστερόλη στα μικκύλια των χολικών αλάτων και να διαταράζουν την απορρόφησης της. Αποτέλεσμα της διαταραχής αυτής είναι η μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης στο αίμα.⁶⁹ Σε συνήθεις διαιτητικές προσλήψεις, οι φυτοστερόλες έχουν μικρή επίδραση στη συγκέντρωση της χοληστερόλης στο αίμα. Επειδή, όμως, έχουν σημαντική δομική ομοιότητα με τη χοληστερόλη, μεγαλύτερη διαιτητική πρόσληψη φυτοστερολών μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της χοληστερόλης και, κατ' επέκταση, να μειώσει τα επίπεδα της χοληστερόλης στο αίμα.⁶⁸

Μελέτες σε ζώα και ανθρώπους υποδεικνύουν ότι οι φυτοστερόλες και, ιδιαίτερα, οι εστέρες των στερολών και στανολών, μειώνουν την LDL χοληστερόλη χωρίς να επιδρούν στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Πρόσφατες μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι οι στανόλες είναι πιο αποτελεσματικές από τις στερόλες.⁶⁹

2.4.3. Φυτοοιστρογόνα

Τα φυτοοιστρογόνα είναι μια ομάδα διαιτητικών ουσιών με δομές παρόμοιες με της εστραδιόλης.¹⁸ Στην ομάδα αυτή ανήκουν η genistein και η daidzein. Τρόφιμα πλούσια σε φυτοοιστρογόνα είναι η σόγια και τα προϊόντα της.⁷⁰ Η εστραδιόλη είναι μια στεροειδής ορμόνη που αυξάνει τη δραστικότητα της ενδοθηλιακής συνθετάσης του NO και, κατ' επέκταση, αυξάνει και την παραγωγή του NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Επομένως, και τα φυτοοιστρογόνα διεγείρουν τη σύνθεση του NO και την ενδοθηλιακή προέλευσης αγγειοδιαστολή.¹⁸

Η genistein και η daidzein έχουν προοιστρογονικές και αντιοιστρογονικές ιδιότητες και, επομένως, έχουν τη δυνατότητα να αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς οιστρογόνων και να μειώνουν τα επίπεδα χοληστερόλης στο πλάσμα.⁶³

Έτσι, επειδή ακριβώς τα φυτοοιστρογόνα έχουν παρόμοια δομή με τα οιστρογόνα δεσμεύονται στους υποδοχείς οιστρογόνων (Estrogen Receptors, Ers). Η συγγένεια δέσμευσης της genistein με τον υποδοχέα οιστρογόνων-β (ER-β), που πρόσφατα ανακαλύφθηκε, είναι περίπου 20 φορές μεγαλύτερη από ότι με τον ER-α.⁷¹ Έχει δειχθεί ότι σε καταστάσεις έλλειψης οιστρογόνων τα φυτοοιστρογόνα δρουν ως αγωνιστές των οιστρογόνων. Σε καταστάσεις, όμως, περίσσειας οιστρογόνων τα φυτοοιστρογόνα ασκούν ανταγωνιστική επίδραση.⁷⁰

Έχει δειχθεί ότι η genistein είναι ειδικός αναστολέας για την κινάση της τυροσίνης. Πολλοί αυξητικοί παράγοντες επηρεάζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό μέσω της δέσμευσής τους σε επιφανειακούς κυτταρικούς υποδοχείς. Η δέσμευση αυτή οδηγεί στην ενεργοποίηση της κινάσης της τυροσίνης στην ενδοκυτταρική περιοχή των υποδοχέων, με τελικό αποτέλεσμα τη διαίρεση των κυττάρων.⁷⁰ Έτσι, η genistein μπορεί να αναστείλει την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων.⁶³

Θεωρητικά, τα φυτοοιστρογόνα μπορούν να ασκούν άμεση επίδραση στο αγγειακό τοίχωμα. Αυτό γίνεται είτε μέσω της ανασταλτικής τους επίδρασης στον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων, είτε μέσω της επίδρασής τους στην αγγειακή

δραστηριότητα.⁷² Η έκφραση του ER-β στον αγγειακό ιστό παρέχει, τουλάχιστον στη θεωρία, έναν πιθανό μηχανισμό με τον οποίο τα φυτοοιστρογόνα μπορούν να επιδρούν στο αγγειακό σύστημα.⁷³ Ο μειωμένος πολλαπλασιασμός των λείων μυϊκών κυττάρων μπορεί να καθυστερεί την ανάπτυξη της αθηροματικής πλάκας και η βελτιωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία μπορεί να έχει αγγειοδιασταλτική επίδραση, με τελικό αποτέλεσμα μια αντιαθηρογενετική επίδραση.⁷⁰

Στον άνθρωπο τα ενδογενή του στεροειδή μπορούν να μετατραπούν σε λιποφιλικά παράγωγα, που έχουν όλες τις ιδιότητες των εστεροποιημένων λιπαρών οξέων, και έτσι μπορούν να ενσωματωθούν στην LDL, παρέχοντας αντιοξειδωτική προστασία. Την ίδια προστασία θα μπορούσαν να παρέχουν και τα φυτοοιστρογόνα, αλλά δεν έχει διεκρινιστεί ακόμα αν τα φυτοοιστρογόνα μπορούν να σχηματίσουν ανάλογα λιποφιλικά παράγωγα *in vivo* και αν οι ουσίες αυτές μπορούν να ενσωματωθούν στην LDL.⁷⁰

2.4.4. Πολυφαινόλες στο κρασί

Το κόκκινο κρασί, αντίθετα από τα άλλα αλκοολούχα ποτά, περιέχει σημαντικά ποσά φυτοχημικών, τα περισσότερα εκ των οποίων ανήκουν στις πολυφαινόλες, οι οποίες συντίθενται στα κόκκινα σταφύλια ως ένας τρόπος αυτοπροστασίας από τις σχετικά υψηλές θερμοκρασίες. Οι ενώσεις αυτές, οι οποίες απαντούν και στο λευκό κρασί, αλλά στο κόκκινο κρασί βρίσκονται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις, είναι προσδιοριστικοί συντελεστές της γεύσης και της μυρωδιάς του κρασιού.⁶³

Πολλά από αυτά τα συστατικά του κρασιού επιδεικνύουν ισχυρή αντιοξειδωτική δράση *in vitro*. Ωστόσο, *in vivo* μελέτες αναφέρουν μικτά αποτελέσματα. Έχει αναφερθεί αυξημένη αντιοξειδωτική ικανότητα στο πλάσμα και αυξημένη αντίσταση της LDL στην οξείδωση με την κατανάλωση κρασιού.^{74,75,76} Άλλες καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες που έχουν προταθεί για το κόκκινο κρασί, καθώς και για το χυμό σταφυλιών, περιλαμβάνουν τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και την αναστολή της δράσης των αιμοπεταλίων και της επακόλουθης θρόμβωσης.^{77,78}

Διάφορες μελέτες προτείνουν ότι το κρασί έχει μεγαλύτερη προστατευτική επίδραση από την μπύρα και τα οينوπνευματώδη. Έρευνες υποδεικνύουν αυξημένη αντιοξειδωτική δραστηριότητα στο αίμα μετά την κατανάλωση κόκκινου κρασιού, αλλά όχι άλλων ποτών.⁷⁹

Τα τελευταία χρόνια οι έρευνες έχουν επικεντρωθεί στις βιολογικές ιδιότητες της trans-ρεσβερατρόλης, ενός από τα συστατικά του κρασιού. Έχει δειχθεί in vitro ότι η trans-ρεσβερατρόλη είναι: α) ισχυρό αντιοξειδωτικό, β) φυτοοιστρογόνο, γ) αγγειοδιασταλτικό και δ) αναστολέας της συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Τέλος, η υδροξυτυροσόλη, πολυφαινόλη με ισχυρή αντιοξειδωτική δράση, τυπική στο έξτρα παρθένο ελαιόλαδο, απαντά και στο κρασί και μπορεί, επομένως, να συμβάλλει στην ισχυρή αντιοξειδωτική δραστηριότητα του κρασιού.⁶⁸

Έχει αναφερθεί ότι το κόκκινο κρασί προκαλεί εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή μέσω της αύξησης της σύνθεσης του NO. Επίσης, έχει δειχθεί ότι πολυφαινόλες, όπως η ρεσβερατρόλη και τα φλαβονοειδή, που είναι άφθονα στο κόκκινο κρασί, αυξάνουν τη σύνθεση του NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα αιμοπετάλια.¹⁸ Στοιχεία από in vivo μελέτες υποδεικνύουν ότι η διαιτητική πρόσληψη χυμού σταφυλιών ή φαινολών του κόκκινου κρασιού αυξάνει την παραγωγή του NO από τα αιμοπετάλια, μειώνει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και μειώνει την αρτηριακή πίεση.⁸⁰ Μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού αυξάνει την παραγωγή του NO σε όλο το σώμα στα υγιή άτομα ανεξάρτητα από το περιεχόμενο αλκοόλ. Προς το παρόν, όμως, λίγα είναι γνωστά για τους μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για τη δράση αυτή των πολυφαινολών στην παραγωγή του NO.¹⁸

2.4.5. Πολυφαινόλες στο τσάι

Το τσάι είναι πλούσια πηγή σε μικροθρεπτικά συστατικά με μεγάλη περιεκτικότητα πολυφαινολών.⁶³ Παρόλο που και το πράσινο και το μαύρο τσάι προέρχονται από το ίδιο φυτό, έχουν διαφορετική χημική σύσταση. Το πράσινο τσάι είναι πλούσιο σε κατεχίνες, ενώ το μαύρο τσάι περιέχει και παράγωγα της οξειδωσης των κατεχινών, που σχηματίζονται κατά την

ενζυμική οξειδωση από την οξειδάση των πολυφαινολών στα φρέσκα φύλλα τσαγιού.⁸¹

In vitro μελέτες υποδεικνύουν ότι αυτά τα φλαβονοειδή στο πράσινο και το μαύρο τσάι έχουν ισχυρή αντιοξειδωτική δραστηριότητα.⁸¹ Επομένως, η κατανάλωση τσαγιού μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για ασθένειες που προκαλούνται από τη δράση των ελεύθερων ριζών.⁶⁵

Πρόσφατα, επιδημιολογικές μελέτες ανέφεραν ότι η κατανάλωση τσαγιού μειώνει τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο. Η ευεργετική αυτή επίδραση μπορεί να σχετίζεται αφενός με την παρατήρηση ότι η κατανάλωση τσαγιού συνδέεται με μειωμένα επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος.⁸¹ Αφετέρου τα φλαβονοειδή του τσαγιού μπορεί να μειώνουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά αυξάνοντας την αντίσταση της LDL στην οξείδωση.⁶⁵

Τα φλαβονοειδή του τσαγιού μπορεί να έχουν και ιδιότητες που δε σχετίζονται με την αντιοξειδωτική τους δράση. Για παράδειγμα, βρέθηκε ότι τα φλαβονοειδή αναστέλλουν τη δράση της κυκλοοξυγενάσης, που μπορεί να μειώνει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και τη θρομβωτική τάση.⁸¹

2.5. ΑΛΚΟΟΛ

Η επίδραση του αλκοόλ στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι αρκετά πολύπλοκη. Η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, ενώ η μικρή ή μέτρια κατανάλωση αλκοόλ έχει προστατευτική επίδραση κατά της στεφανιαίας νόσου.⁸²

Η κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να σχετίζεται με διάφορες ευεργετικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του βελτιωμένου λιπιδαιμικού προφίλ, της μειωμένης συσσώρευσης θρομβοκυττάρων και της αυξημένης ινωδολύσης. Ωστόσο, οι ακριβείς μηχανισμοί για τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης αλκοόλ και της στεφανιαίας νόσου δεν είναι γνωστοί.⁷⁴

Η βάση για τη φανερή προστατευτική επίδραση του αλκοόλ, όταν καταναλώνεται σε χαμηλές δόσεις, δεν έχει καθιερωθεί, αλλά αποδίδεται στην ικανότητα του αλκοόλ να επηρεάζει άλλους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο.⁸² Δεν υπάρχουν στοιχεία που να συσχετίζουν την καρδιοπροστατευτική επίδραση της αιθανόλης με την αναστολή της οξείδωσης της LDL παρά το γεγονός ότι η αιθανόλη είναι ένας από τους πιο σημαντικούς προσλαμβανόμενους αναστολείς λόγω της παραγωγής NADH κατά το μεταβολισμό της. Αντίθετα, έχει μελετηθεί η ικανότητα της αιθανόλης να αυξάνει τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης ως ο κύριος μηχανισμός για την αρνητική συσχέτιση μεταξύ της αιθανόλης και της αθηροσκλήρωσης.⁸³ Έτσι, το αλκοόλ αυξάνει την HDL σε χαμηλές δόσεις (< 2 ποτά/ ημέρα). Αντίθετα, η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ (> 2 ποτά/ ημέρα) όχι μόνο αυξάνει την αρτηριακή πίεση, αλλά, επίσης, αυξάνει τα επίπεδα τριγλυκεριδίων πλάσματος, τα επίπεδα ομοκυστεΐνης, τα επίπεδα ουρικού οξέος και την ινσουλινοαντίσταση.⁸²

Η επίδραση του αλκοόλ στα επίπεδα ομοκυστεΐνης έχει συσχετιστεί με τη διπλή δραστηριότητα του αλκοόλ να βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία σε χαμηλές δόσεις και να προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε μεγαλύτερες δόσεις. Έχει αποδειχθεί ότι η αυξημένη σύνθεση ή απελευθέρωση του NO από το ενδοθήλιο μετά από μικρή κατανάλωση αλκοόλ οδηγεί στην προώθηση της S-νίτρωσης της ομοκυστεΐνης με αποτέλεσμα το σχηματισμό της S-NO-ομοκυστεΐνης, σημαντικού αντιαιμοπεταλιακού και αγγειοδιασταλτικού παράγοντα.⁸²

Οι διαφορετικές οξείες και χρόνιες απαντήσεις του αγγειακού ενδοθηλίου στο αλκοόλ μπορεί να αντανakλούν μια αυξημένη απελευθέρωση NO με χαμηλή πρόσληψη αλκοόλ, αλλά ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με αρκετά μεγαλύτερη πρόσληψη.⁸² Έχει δειχθεί ότι το αλκοόλ αυξάνει την ενδοθηλιακή απελευθέρωση του NO από το αγγειακό ενδοθήλιο και ότι ο κύριος μηχανισμός για την αυξημένη παραγωγή του NO είναι η αύξηση της έκφρασης της eNOS.⁸⁴

Οι περισσότερες επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες της μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ και της στεφανιαίας νόσου έχουν επικεντρωθεί στις αλλαγές του λιπιδαιμικού προφίλ, συμπεριλαμβανομένης της αύξησης της HDL, που προκαλεί η αιθανόλη. Ωστόσο, μόνο ένα μέρος της μείωσης του

κινδύνου που αποδίδεται στην αιθανόλη ερμηνεύεται από τις μακροπρόθεσμες αλλαγές της HDL. Επιπλέον, ακόμη και η πρόσφατη πρόσληψη αλκοόλ φαίνεται να είναι προστατευτική υποδεικνύοντας την ύπαρξη και άλλων σημαντικών μηχανισμών.⁸⁵

Η αναγνώριση της σημαντικής δραστηριότητας της δεϋδρογενάσης του αλκοόλ (Alcohol Dehydrogenase, ADH) οδήγησε στην υπόθεση ότι η αυξημένη δραστηριότητα της αγγειακής ADH με φυσιολογική κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να οδηγήσει σε ένα περιβάλλον με μειωτικές τάσεις στο αγγειακό τοίχωμα που ανταγωνίζεται την οξείδωση των λιποπρωτεϊνών και που βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία.⁸² Η ADH περιλαμβάνει τρεις κατηγορίες ενζύμων, αλλά η πρώτη κατηγορία, που βρέθηκε στις αρτηρίες, είναι μάλλον αυτή που ευθύνεται για την οξείδωση της αιθανόλης προς παραγωγή NADH. Επειδή η καρδιοπροστατευτική επίδραση της αιθανόλης προκύπτει σε χαμηλές δόσεις αιθανόλης, το ισοένζυμο της πρώτης κατηγορίας θα ήταν πλήρως κορεσμένο και, κατ' επέκταση, πιο αποτελεσματικό για την παραγωγή NADH σε καταστάσεις μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ. Οι παρατηρήσεις αυτές υποδεικνύουν την ύπαρξη μιας ανεξάρτητης από την HDL καρδιοπροστατευτικής επίδρασης της αιθανόλης.⁸³

Επίσης, έχει γίνει η υπόθεση ότι το αλκοόλ μπορεί να ασκεί προστατευτικές αντιθρομβωτικές επιδράσεις ανεξάρτητα από την HDL. Συγκεκριμένα, πειραματικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι όταν τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκτίθενται στο αλκοόλ, αυξάνεται η παραγωγή του ενδογενούς ιστικού ενεργοποιητή πλασμινογόνου (tissue-type plasminogen activator, t-PA), μια πρωτεάση σερίνης που παίζει κεντρικό ρόλο στη ρύθμιση της ενδοαγγειακής ινωδόλυσης. Συνεπώς, η επίδραση της αιθανόλης στη συγκέντρωση του t-PA μπορεί να εξηγεί εν μέρει τη μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά που σχετίζεται με τη μέτρια κατανάλωση αλκοόλ.⁸⁵

Οι ευεργετικές αυτές επιδράσεις μπορούν να αντιστραφούν μετά από μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ, κατά τη διάρκεια της οποίας μπορεί να προκύψει ενδοθηλιακή τοξικότητα και δυσλειτουργία.⁸² Αυτή η διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας μπορεί να είναι πολυπαραγοντική: α) το αλκοόλ αυξάνει την αρτηριακή πίεση και μπορεί να οδηγήσει σε διαταραγμένη εξαρτώμενη από το NO αγγειοδιαστολή τουλάχιστον με τρεις διαφορετικούς μηχανισμούς: με μείωση της ενδοθηλιακής σύνθεση του NO, με την

επιταχυνόμενη καταστροφή του NO στο αγγειακό τοίχωμα ή με τη μακροπρόθεσμη αύξηση της αρτηριακής πίεσης που μπορεί να τροποποιεί την αρχιτεκτονική των αρτηριών μειώνοντας την ικανότητά τους για αγγειοδιαστολή.⁸⁶ β) Το αλκοόλ είναι ένα προ-οξειδωτικό και έχειδειχθεί ότι η μέτρια με μεγάλη κατανάλωσή του οδηγεί σε αύξηση της επιδεκτικότητας της LDL στην οξείδωση.⁸² γ) Αν και το αλκοόλ δεν επηρεάζει την ικανότητα επιβίωσης του ενδοθηλίου, έχειδειχθεί ότι το αλκοόλ διεγείρει την απόπτωση που προκαλείται στα ενδοθηλιακά κύτταρα από τις οξυστερόλες, τοξικά συστατικά της οξειδωμένης LDL.⁸⁷

2.6. ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ

Τα τελευταία χρόνια η επίδραση της υπεργλυκαιμίας και του διαβήτη στη σύνθεση και απελευθέρωση του NO από τα κύτταρα και τους ιστούς αποτελεί θέμα έντονου ενδιαφέροντος. Διάφορες μελέτες προτείνουν την εξουδετέρωση του φυσιολογικά εκκρινόμενου NO ή τη διαταραγμένη δραστηριότητα της NOS ως πιθανούς μηχανισμούς για την επίδραση αυτή.⁸⁸

Ο μεταβολισμός της γλυκόζης μέσω του κύκλου των πεντοζών είναι η κύρια πηγή NADPH για τη σύνθεση του NO.⁸⁹ Συνεπώς, στα άθικτα κύτταρα η σύνθεση του NO εξαρτάται από τη γλυκόζη και μια έλλειψη γλυκόζης προκαλεί μειωμένη σύνθεση του NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και από άλλους τύπους κυττάρων. Ωστόσο, η αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης μπορεί να είναι επιζήμια για τα κύτταρα και τους ιστούς, ιδιαίτερα στους διαβητικούς ασθενείς.¹⁸ Ομοίως, η οξεία υπεργλυκαιμία διαταράζει την ενδοθηλιακή λειτουργία και προάγει την ινσουλινοαντίσταση σε υγιή άτομα *in vivo*.⁹⁰

Οι μηχανισμοί για την ανασταλτική επίδραση της υπεργλυκαιμίας στη σύνθεση του NO δεν είναι γνωστοί προς το παρόν.¹⁸ Ο μεταβολισμός της γλυκόζης προς γλυκοζαμίνη μπορεί να είναι απαραίτητος για την αναστολή

της ενδοθηλιακής παραγωγής του NO από τη γλυκόζη.⁸⁹ Η γλυκοζαμίνη είναι ένας φυσικός μεταβολίτης που συντίθεται από την 6-φωσφο-φρουκτόζη, ένα μεταβολίτη της γλυκόζης, και τη γλουταμίνη. Παραλαμβάνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα με τους μεταφορείς της γλυκόζης για τη μετατροπή της σε 6-φωσφο-γλυκοζαμίνη, έναν ανταγωνιστικό αναστολέα της δεϋδρογενάσης της 6-φωσφο-γλυκόζης.¹⁸ Έχειδειχθεί πρόσφατα ότι η γλυκοζαμίνη αναστέλλει την παραγωγή του NO με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο, αναστέλλοντας τη δραστηριότητα του κύκλου των πεντοζών με αποτέλεσμα τη μείωση της κυτταρικής διαθεσιμότητας σε NADPH.⁸⁹ Επίσης, τα αυξημένα γλυκοζυλιωμένα τελικά προϊόντα μπορεί να αναστέλλουν την έκφραση της NOS στα ενδοθηλιακά κύτταρα.¹⁸

Η αυξημένη πρόσληψη φρουκτόζης έχει συσχετιστεί με τη διαταραγμένη αγγειοδιαστολή, την υπέρταση και την ινσουλινοαντοχή, υποδεικνύοντας μια αναστολή της ενδοθηλιακής παραγωγής του NO από τη φρουκτόζη. Η χορήγηση BH4 εμπόδισε την αγγειακή δυσλειτουργία που προκαλεί η φρουκτόζη, προτείνοντας έτσι μια έλλειψη σε BH4. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση της υπόθεσης αυτής.¹⁸

2.7. AMINOΞΕΑ

2.7.1. Αργινίνη

Η αργινίνη, ως πρόδρομη ένωση για τη σύνθεση του NO, της ορνιθίνης, της προλίνης, της κρεατινίνης, των πολυαμινών και της πρωτεΐνης και ως αλλοστερικός ενεργοποιητής της N-ακετυλογλουταμινικής συνθετάσης, παίζει ζωτικό ρόλο στη διατροφή και το μεταβολισμό.⁹¹ Η ενδοθηλιακή αργινίνη προέρχεται από το πλάσμα, από την ενδοκυτταρική σύνθεσή της από την κιτρουλλίνη και από τον καταβολισμό των ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών. Ωστόσο, η διατροφή είναι η κύρια πηγή αργινίνης στον

οργανισμό.⁹² Τρόφιμα πλούσια σε L-αργινίνη είναι το κόκκινο κρέας, τα καρύδια, τα φιστίκια, η σόγια, τα λαχανικά και η πρωτεΐνη των ψαριών.¹⁹

Αν και η εξωκυτταρική αργινίνη αποτελεί την κύρια πηγή αργινίνης για την ενδοθηλιακή σύνθεση του NO, ο ενδοκυτταρικός καταβολισμός των πρωτεϊνών ή ο κύκλος αργινίνης-κιτρουλλίνης μπορούν να παρέχουν αργινίνη για τη βραχυπρόθεσμη διατήρηση της βασικής ενδοθηλιακής παραγωγής του NO όταν η εξωκυτταρική αργινίνη είναι περιορισμένη.⁹¹

Η L-αργινίνη αποτελεί υπόστρωμα της συνθετάσης του NO κατά την παραγωγή του NO και, συνεπώς, είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ομαλής αγγειακής λειτουργίας.³⁰ Αν και οι αγγειακές επιδράσεις της αργινίνης ασκούνται κυρίως μέσω της παραγωγής του NO, η αργινίνη ασκεί και επιδράσεις ανεξάρτητες από το NO.⁹² Ως βασικό αμινοξύ, η αργινίνη μπορεί να συμβάλλει στην εκπόλωση των μεμβρανών των ενδοθηλιακών κυττάρων. Επίσης, μπορεί να ρυθμίζει το pH στο αίμα και στο εσωτερικό των κυττάρων. Ως αντιοξειδωτικό, η αργινίνη μπορεί να εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες, να μειώνει την υπεροξειδωση των λιπών και να αναστέλλει την απελευθέρωση ελεύθερων ριζών από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.⁹³ Ως διεγέρτης της έκκρισης ινσουλίνης, της αυξητικής ορμόνης, της γλυκαγόνης και της προλακτίνης, η αργινίνη ρυθμίζει το μεταβολισμό της γλυκόζης, των πρωτεϊνών και των λιπών, παράγοντες που σχετίζονται με την αθηρογένεση. Επίσης, ως αναστολέας του MEA, η αργινίνη μειώνει τα επίπεδα αγγειοτασίνης II στο πλάσμα ασκώντας την υποτασική της επίδραση. Τέλος, η αργινίνη μπορεί άμεσα να αναστέλλει τη συσσώρευση λευκοκυττάρων αναστέλλοντας την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης.⁹²

2.7.2. Ομοκυστεΐνη

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα σουλφυδρυλ-αμινοξύ που συντίθεται από το αμινοξύ μεθειονίνη⁽¹⁸⁾ και οξειδώνεται γρήγορα στο πλάσμα προς τα δισουλφίδια ομοκυστίνη και κυστεΐνη-ομοκυστεΐνη.⁹⁴ Η υπερομοκυστεΐναιμία αναγνωρίζεται ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αθηροσκλήρωση.⁹⁵

Έχει αναφερθεί ότι η χορήγηση ομοκυστεΐνης προκαλεί αγγειακή βλάβη και θρόμβωση. Διάφορες μελέτες υποδεικνύουν ότι η ομοκυστεΐνη συμβάλλει στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης μέσω μεταβολών των ενδοθηλιακών λειτουργιών. Τέτοιες μεταβολές είναι ο τραυματισμός των ενδοθηλιακών κυττάρων, η τροποποίηση της σύνδεσης του t-PA με το ενδοθήλιο και η μείωση της παραγωγής προστακυκλίνης και NO.⁹⁵

Ένας πιθανός μηχανισμός της δράσης της ομοκυστεΐνης είναι ο εξής: η ομοκυστεΐνη, μέσω του σχηματισμού των δισουλφιδίων και την παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου και υπεροξειδικού ανιόντος, αυξάνει τον οξειδωτικό καταβολισμό του NO.⁹⁶

Ένας σημαντικός μηχανισμός μέσω του οποίου η ομοκυστεΐνη αυξάνει τον κίνδυνο για αθηροσκλήρωση είναι η ρύθμιση των αλληλεπιδράσεων των λευκοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα. Η ομοκυστεΐνη προωθεί την έκφραση των μορίων προσκόλλησης με αποτέλεσμα τη διέγερση της προσκόλλησης λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα.⁹⁵

Η ομοκυστεΐνη διαταράζει την πορεία του NO ως εξής: α) η ομοκυστεΐνη, σε σχετικά παθοφυσιολογικές συγκεντρώσεις, αυξάνει την ADMA μειώνοντας την έκκριση NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο. β) Η επίδραση αυτή σχετίζεται με μια δόσο-εξαρτώμενη διαταραχή της δραστηριότητας της ενδοθηλιακής διμεθυλοαμινοϋδρολάσης της διμεθυλαργινίνης (Dimethylarginine DimethylAminoHydrolase, DDAH), ένζυμο που καταβολίζει την ADMA. Τα στοιχεία αυτά παρέχουν ένα νέο μηχανισμό διαταραχής της πορείας της NOS από την ομοκυστεΐνη.⁹⁶

2.7.3. Άλλα αμινοξέα

Η γλουταμίνη είναι ένα αμινοξύ που παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ενδοθηλιακής σύνθεσης του NO. Έχει δειχθεί in vivo ότι η διαιτητική πρόσληψη συμπληρώματος γλουταμίνης αναστέλλει την παραγωγή του NO.¹⁸ Κανένας από τους μεταβολίτες της γλουταμίνης (π.χ. αμμωνία, αλανίνη, γλουταμικό οξύ και ασπαρτικό οξύ) δεν επιδρά στην έκφραση της eNOS ή στις ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις των υποστρωμάτων και των

συμπαράγοντων της NOS.⁸⁹ Πρόσφατα βρέθηκε ότι ο μεταβολισμός του γλουταμινικού οξέος σε 6-φωσφο-γλυκοζαμίνη είναι απαραίτητος για την αναστολή της ενδοθηλιακής σύνθεσης του NO από τη γλουταμίνη.¹⁸

Η λυσίνη, ένα άλλο αμινοξύ, χρησιμοποιεί το ίδιο μεταφορικό σύστημα με την αργινίνη για να περάσει στο εσωτερικό των κυττάρων. Συνεπώς, μια αύξηση της εξωκυτταρικής συγκέντρωσης της λυσίνης αναμένεται ότι θα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ενδοκυτταρικής διαθεσιμότητας σε αργινίνη για τη σύνθεση του NO.¹⁸

Τέλος, η κιτρουλίνη είναι ένα δραστικό πρόδρομο αμινοξύ για τη σύνθεση της αργινίνης.⁹¹ Συνεπώς, η αύξηση της εξωκυτταρικής συγκέντρωσης της κιτρουλίνης μπορεί να διατηρήσει τη σύνθεση του NO.¹⁸

2.8. ΜΕΤΑΛΛΑ

2.8.1. Ασβέστιο, σίδηρος

Οι χημικές ιδιότητες της NOS εξηγούν τον καθοριστικό ρόλο των μετάλλων στη σύνθεση του NO. Τα ιόντα ασβεστίου είναι απαραίτητα για τη δραστικότητα της eNOS και της nNOS και, επομένως, αυξημένη ενδοκυτταρική ή εξωκυτταρική συγκέντρωση Ca^{2+} διεγείρει την παραγωγή NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.¹⁸

Η αίμη, που περιέχει σίδηρο, είναι, επίσης, σημαντικό συστατικό της NOS και, συνεπώς, η διαθεσιμότητα σιδήρου μπορεί να ρυθμίζει τη σύνθεση του NO.¹⁸ Επιπλέον, έχειδειχθεί ότι τα ιόντα σιδήρου δεσμεύονται στην LDL. Επίσης, μπορούν να υπεροξειδώνουν τα λιπίδια των μικκυλίων που προέρχονται από την LDL, υποδεικνύοντας ότι η δέσμευση του σιδήρου στη λιπιδική περιοχή της LDL είναι σημαντική. Η οξείδωση της LDL από τα κύτταρα απαιτεί κυστεΐνη. Η κυστεΐνη σχηματίζει ισχυρά συμπλέγματα με το

σίδηρο, ο οποίος μπορεί στη συνέχεια να αντιδράσει με το μοριακό οξυγόνο προς το σχηματισμό ενεργών ελεύθερων ριζών.⁹⁷

2.8.2. Ψευδάργυρος

Ο ψευδάργυρος είναι σημαντικό συστατικό των βιομεμβρανών και απαραίτητος για τη διατήρηση της δομής και της λειτουργίας των μεμβρανών.⁹⁸ Έχειδειχθεί ότι ο ψευδάργυρος έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες του ψευδαργύρου φαίνεται να οφείλονται στην αναστολή της δημιουργίας ελεύθερων ριζών κατά την αντικατάσταση του σιδήρου από την κυστεΐνη μια και η κυστεΐνη έχει μεγαλύτερη συγγένεια με τον ψευδάργυρο από ότι με το σίδηρο.⁹⁷

Ακόμη πιο σημαντικό, όμως, είναι ότι ο ψευδάργυρος μπορεί να είναι αντιαθηρογονικός παρεμβαίνοντας στις πορείες σηματοδότησης που εμπλέκονται με την απόπτωση. Έχει αποδειχθεί ότι οι ανάγκες του αγγειακού ενδοθηλίου σε ψευδάργυρο αυξάνονται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως η αθηροσκλήρωση, όπου ο αποπτωτικός κυτταρικός θάνατος δεσπόζει. Η απόπτωση είναι ένας μηχανισμός κυτταρικού θανάτου που ενεργοποιείται σε απάντηση ενδοκυτταρικών και εξωκυτταρικών ερεθισμάτων. Οι μηχανισμοί με τους οποίους ο ψευδάργυρος επιδρά στην απόπτωση δεν είναι καλά κατανοητοί.⁹⁸

2.9. ΚΑΦΕΪΝΗ

Έχει βρεθεί ότι η κατανάλωση μη φιλτραρισμένου καφέ οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης της ομοκυστεΐνης σε υγιή άτομα. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό ποιο είναι το υπεύθυνο για την επίδραση αυτή συστατικό.⁹⁹ Μια

πρόσφατη μελέτη έδειξε μια θετική συσχέτιση μεταξύ της καφεΐνης και της συγκέντρωσης της ομοκυστεΐνης.¹⁰⁰

Ο μηχανισμός που προτείνεται για την επίδραση αυτή της καφεΐνης είναι ο εξής: η ομοκυστεΐνη, ως μια μεθυλοξανθίνη που είναι, δρα πιθανώς ως ανταγωνιστής της βιταμίνης B₆, όπως η θεοφυλλίνη. Η βιταμίνη B₆ συμμετέχει σε μια πορεία καταβολισμού της ομοκυστεΐνης. Έτσι, η καφεΐνη εμποδίζει τον καταβολισμό της ομοκυστεΐνης με συνέπεια την αύξηση των επιπέδων της στο πλάσμα.⁹⁹

Τέλος, σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε ότι με την ημερήσια κατανάλωση ενός λίτρου δυνατού στραγγιστού καφέ, η μέση συγκέντρωση νηστείας της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά 20% περίπου σε υγιή άτομα και σε διάστημα δύο εβδομάδων.¹⁰¹ Ωστόσο, δεν είναι ακόμα σαφές αν η επίδραση αυτή του καφέ οφείλεται εξ ολοκλήρου στη δράση της καφεΐνης.⁹⁹

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AA	arachidonic acid, αραχιδονικό οξύ
ADH	alcohol dehydrogenase, αλκοολική δεϋδρογενάση
ADMA	asymmetric dimethylarginine, ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη
ATP	adenosine triphosphate, αδενοσινό-τριφωσφορικό οξύ
α-LNA	α-linolenic acid, α-λινολενικό οξύ
BH₄	tetrahydrobiopterin, τετραϋδροβιοπτερίνη
cAMP	cyclic adenosine monophosphate, κυκλικό αδενοσινό-μονοφωσφορικό οξύ
cGMP	cyclic guanosine monophosphate, κυκλικό γουανοσινό-μονοφωσφορικό οξύ
DDAH	dimethylarginine dimethylaminohydrolase, διμεθυλοαμινο-ϋδρολάση της διμεθυλαργινίνης
DHA	docosahexanoic acid, δεικοσαεξανοϊκό οξύ
ECE	endothelin converting enzyme, ένζυμο μετατροπής της ενδοθηλίνης
EDHF	endothelial-derived hyperpolarizing factor, ενδοθηλιακός παράγοντας υπερπόλωσης

EDRF	endothelial-derived relaxing factor, ενδοθηλιακός παράγοντας χάλασης
EET	epoxyeicosatetraenoic acid, υποξυ-εικοσατετρανοϊκό οξύ
ELAM-1	endothelium leukocyte adhesion molecule-1, μόριο προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα τύπου 1
eNOS	endothelial nitric oxide synthase, ενδοθηλιακή συνθετάση του NO
EPA	eicosapentaenoic acid, εικοσαπεντανοϊκό οξύ
ER	estrogen receptor, υποδοχέας οιστρογόνων
HDL	high-density lipoprotein, λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
ICAM-1	intracellular adhesion molecule-1, διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης τύπου 1
IL-1	interleucine-1, ιντερλευκίνη-1
iNOS	inducible nitric oxide synthase, επαγωγίμη συνθετάση του NO
LA	linoleic acid, λινελαϊκό οξύ
LDL	low-density lipoprotein, λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
L-NAME	methyl-ester of nitro-L-arginine, μεθυλεστέρας της νιτρο-L-αργινίνης
L-NMMA	mono-methyl-L-arginine, μονο-μεθυλ-L-αργινίνη

MCP	monocyte chemoattractant protein, χημειοελκτική πρωτεΐνη μονοκυττάρων
MEA	μετατρεπτικό ένζυμο
MM-LDL	minimally modified LDL, ελαφρά τροποποιημένη LDL
m-RNA	messenger ribonucleic acid, αγγελιαφόρο ριβονουκλεϊκό οξύ
MUFA	monounsaturated fatty acids, μονοακόρεστα λιπαρά οξέα
NAD	νικοτιναμινο-αδενο-δινουκλεοτίδιο
NADP	νικοτιναμινο-αδενο-διφωσφονουκλεοτίδιο
NLA	nitro-L-arginine, νιτρο-L-αργινίνη
nNOS	neuronal nitric oxide synthase, νευρωνική συνθετάση του NO
NO	nitric oxide, μονοξειδίο του αζώτου
NOS	nitric oxide synthase, συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου
PC-PLC	phosphatidylcholine-specific phospholipase C, ειδική φωσφολιπάση της φωσφατιδυλοχολίνης
PDGF	platelet-derived growth factor, αυξητικός αιμοπεταλιακός παράγοντας
PGI₂	prostaglandin I ₂ , προσταγλανδίνη I ₂
PGI₃	prostaglandin I ₃ , προσταγλανδίνη I ₃
PKC	protein kinase C, πρωτεϊνική κινάση C

PKG	protein kinase G, πρωτεϊνική κινάση G
PUFA	polyunsaturated fatty acids, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα
SFA	saturated fatty acids, κορεσμένα λιπαρά οξέα
TF	tissue factor, ιστικός παράγοντας
t-PA	tissue-type plasminogen activator, ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου
TNF-α	tumor necrosis factor-α, παράγοντας νέκρωσης-α
TXA₂	thromboxane A ₂ , θρομβοξάνη A ₂
TXA₃	thromboxane A ₃ , θρομβοξάνη A ₃
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1, μόριο προσκόλλησης στα αγγειακά κύτταρα τύπου 1
vWF	von Willebrand factor, παράγοντας von Willebrand
[Ca²⁺]_i	intracellular Ca ²⁺ concentration, ενδοκυτταρική συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alan Stevens, James Lowe. Ιστολογία του Ανθρώπου. 2^η Έκδοση
2. Νικόλαος Λευκός. Ενδοθήλιο και Καρδιαγγειακές Παθήσεις, 1^η Έκδοση, 2000, University Studio Press
3. David S. Celermajer. Endothelial Dysfunction: Does It Matter? Is It Reversible? *JACC*, 1997; 30 (2): 325-333
4. Heikki Vapaatalo, Eero Mervaala. Clinically important factors influencing endothelial function. *Med Sci Monit*, 2001; 7 (5): 1075-1085
5. Dominik Behrendt, MD, and Peter Ganz, MD. Endothelial Function: From Vascular Biology to Clinical Applications. *Am J Cardiol*, 2002; 90 (suppl) : 40L-48L
6. Jyrki T. Kuikka, Olli T. Raitakari, K. Lance Gould. Imaging of the endothelial dysfunction in coronary atherosclerosis. *Eur J Nucl Med*, 2001; 28: 1567-1578
7. Malte Kelm, Julius Rath. Endothelial dysfunction in human coronary circulation: relevance of the L-arginine-NO pathway. *Basic Res Cardiol*, 2001; 96: 107-127
8. Luscher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang ZH. Endothelium-derived contracting factors. *Hypertension*, 1992; 19(2): 117-130
9. Helmut Drexler. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications. *Prog Cardiovasc Dis*, 1997; Vol 39 (4): 287-324
10. Webb DJ, Gray GA. Endothelial function in hypertension. 1997, 71-90
11. Rubanyi GM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *J Cell Biochem*, 1991; 46 (1): 27-36

12. Shepherd JT, Katusic ZS. Endothelium-derived vasoactive factors: I. Endothelium dependent relaxation. *Hypertension*, 1991; 18 (5 suppl): III76-85
13. Endothelial Dysfunction Plays Dynamic Role in Coronary Artery Disease
Medical News & Perspectives, *JAMA*, 1990; 263 (6): 789-190
14. Christopher J. Garland, Frances Plane, Barbara K. Kemp and Tomas M. Cocks. Endothelium-dependent hyperpolarization: a role in the control of vascular tone. *TIPS*, 1995; 16: 23-30
15. Θ. Γιάππαπα, Α. Ζαμπέλας. Οι επιδράσεις των αντιοξειδωτικών βιταμινών στα καρδιαγγειακά νοσήματα. *Ιατρική*, 2000; 77 (6): 519-532
16. Fuller CJ, Jialal I. Effects of antioxidants and fatty acids on low-density-lipoprotein oxidation. *Am J Clin Nutr*, 1994; 60: 1010-1013
17. Paul Holvoet. Endothelial Dysfunction, Oxidation of Low-Density Lipoprotein, and Cardiovascular Disease. *Thromb Apher*, 1999; 3 (4):287-293
18. Guoyao Wu, Cynthia J. Meininger. Regulation of Nitric Oxide Synthesis by Dietary Factors. *Annu Rev Nutr*, 2002; 22: 61-86
19. Sheila G. West, PhD. Effect of Diet on Vascular Reactivity: An Emerging Marker for Vascular Risk. *Curr Atheroscler Rep*, 2001; 3: 446-455
20. Frank B Hu, MD, PhD, JoAnn E. Manson, MD, DrPh, Walter C. Willet, MD, DrPh. Types of Dietary Fat and Risk of Coronary Heart Disease: A Critical Review. *J Am Coll Nutr*, 2001; 1: 5-19
21. Bernhard Hennig, PhD, RD, FACN, Michal Toborek, Craig J. McClain. High-Energy Diets, Fatty Acids and Endothelial Cell Function: Implications for Atherosclerosis. *J Am Coll Nutr*, 2001; 20 (2): 97-105

22. Donald J. McNamara. Dietary cholesterol and atherosclerosis. *BBA*, 2000; 1529: 310-320
23. Raffaele De Caterina, James K Liao, Peter Libby. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am Soc Clin Nutr*, 2000; 71 (1): 213-223
24. Francisco Fuentes, MD, PhD, Jose Lopez-Miranda, MD, PhD, Elias Sanchez, MD, PhD, Francisco Sanchez, MD, PhD, Jose Paez, MD, Elier Paz-Rojas, BSc, Carmen Marin, PhD, Purificacion Gomez, BSc, Jose Jimenez-Pereperez, MD, PhD, Jose M. Ordovas, MD, PhD, Francisco Perez-Jimenez, MD, PhD. Mediterranean and Low-Fat Diets Improve Endothelial Function in Hypercholesterolemic Men. *Ann Intern Med*, 2001; 134: 1115-1119
25. Caret, Denniston, Topping. Αρχές και Εφαρμογές της Ανοργάνου, Οργανικής και Βιολογικής Χημείας II. 2000, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης
26. Βασίλης Μαρμάρας, Μαρία Λαμπροπούλου-Μαρμάρα. Βιολογία Κυττάρου. 3^η Έκδοση, 1995, Εκδόσεις Χατζηϊωάννου
27. Wilkinson, Ian B., Cockcroft, John R. Cholesterol, andothelial function and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*, 1998 9 (3): 237-242
28. L. Kathleen Mahan, Sylvia Escott – Stump. Krause ' s Food, Nutrition and Diet Therapy. 10th Edition, 2000, W.B. Saunders Company
29. Huff MW. Dietary cholesterol, cholesterol absorption, postprandial lipemia and atherosclerosis. *Can J Clin Pharmacol*, 2003; 10 (Supl A): 26A-32A
30. Allison A Brown, Frank B Hu. Dietary modulation of endothelial function: implications for cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 2001; 73: 673-686

31. Dietschy JM. Theoretical considerations of what regulates low-density-lipoprotein and high-density-lipoprotein cholesterol. *Am J Clin Nutr*, 1997; 65 (Suppl): 1581S-1589S
32. Schaefer EJ. Effects of dietary fatty acids on lipoproteins and cardiovascular disease risk: Summary. *Am J Clin Nutr*, 1997; 65 (Suppl): 1655S-1656S
33. Α.Ματάλα. Εισαγωγή στην Επιστήμη της Διατροφής. 1999, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο
34. Jacobs D, Blackburn G, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G, Neaton J, Nelson J, Potter J, Rifkind B, Rossouw J, Shekeller R, Yusuf S. Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: Mortality Associations. *Circulation*, 1992; 86: 1046-1060
35. Penny M. Kris-Etherton, PhD, RD. Monounsaturated Fatty Acids and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation*, 1999; 100: 1253-1258
36. Francisco Perez-Jimenez, Jose Lopez-Miranda, Pedro Mata. Protective effect of dietary monounsaturated fat on arteriosclerosis: beyond cholesterol. *Atherosclerosis*, 2002; 163: 385-398
37. Rajesh K. Davda, Konrad T. Stepniakowski, Gang Lu, Michael E. Ullian, Theodore L. Goodfriend, Brent M. Egan. Oleic Acid Inhibits Endothelial Nitric Oxide Synthase by a Protein Kinase C – Independent Mechanism. *Hypertension*, 1995; 26: 764
38. Sudheera S. D. Nair, James W. Leitch, John Falconer, Manohar L. Garg. Prevention of Cardiac Arrhythmia by Dietary (n-3) Polyunsaturated Fatty Acids and Their Mechanism of Action. *J Nutr*, 1997; 127: 883-393
39. Christian Weber, Wolfgang Erl, Angelika Pietsch, Ulrich Danesch, Peter C. Weber. Docosahexaenoic Acid Selectively Attenuates Induction of

Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and Subsequent Monocytic Cell Adhesion to Human Endothelial Cells Stimulated by Tumor Necrosis Factor- α . *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995; 15: 622-628

40. Mahinda Y. Abeywardena, Peter L. McLennan, John S. Charnock. Differential effects of dietary fish oil on myocardial prostaglandin I_2 and thromboxane A_2 production. *Am Physiol Soc*, 1991; H379-H385
41. William S. Harris, Gro Siri Rambjor, Sheryl L Windsor, Dennis Diederich. n-3 Fatty acids and urinary excretion of nitric oxide metabolites in human. *Am J Clin Nutr*, 1997; 65: 459-464
42. Masato Omura, Sei Kobayashi, Yoichi Mizukami, Kimiko Mogami, Natsuko Todoroki-Ikeda, Teruki Miyake, Masunori Matsuzaki. Eicosapentaenoic acid (EPA) induces Ca^{2+} - independent activation and translocation of endothelial nitric oxide synthase and endothelium-dependent vasorelaxation. *FEBS Letters*, 2001; 487: 361-366
43. Wilhelm Stahl, Helmut Sies. Antioxidant Defense: Vitamins E and C and Carotenoids. *Diabetes*, 1997; 46 (Suppl. 2): S14-S18
44. Marco N. Diaz, Balz Frei, Joseph A. Vita, John F. Keaney. Antioxidants and Atherosclerotic Heart Disease. *NEJM*, 1997; 337 (6): 408-416
45. Solzbach U., Hornig B., Jeserich M., Just H. Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients. *Circulation*, 1997; 96:1513-1519
46. Tousoulis D., Davies G., Toutouzas P. Vitamin C increases nitric oxide availability in coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med*, 1999; 131: 156
47. Levine G.N., Frei B., Koulouris S.N., Gerhard M.D., Keaney J.F., Vita J.A. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 1996; 93: 1107-1113

48. Gokce N., Keaney J.F., Frei B., Holbrook M., Olesiak M., Zacharian B.J., Leeuwenburgh C., Heinecke J.W., Vita J.A. Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 1999; 99: 3234-3240
49. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., Magagna A., Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation*, 1998; 97: 2222-2229
50. James M. May. How does ascorbic acid prevent endothelial dysfunction? *Free Rad Biol Med*, 2000; 28 (9): 1421-1429
51. Thomas S.R., Neuzil J., Mohr D., Stocker R. Coantioxidants make α -tocopherol an efficient antioxidant for low density lipoprotein. *Am J Clin Nutr*, 1995; 62: 1357S-1364S
52. Negre-Salvayre A., Mabile L., Delchambre J., Salvayre R. α -Tocopherol, ascorbic acid and rutin inhibit synergistically the copper-promoted LDL oxidation and cytotoxicity of oxidized LDL to cultured endothelial cells. *Biol Trace Elem Res*, 1995; 47: 81-91
53. Anita Carr, Balz Frei. Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? *FASEB J*, 1999; 13: 1007-1024
54. Douglas Tomasian, John F. Keaney Jr., Joseph A. Vita. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res*, 2000; 47: 426-435
55. Mark R. McCall, Balz Frei. Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans? *Free Rad Biol Med*, 1999; 26: 1034-1053
56. Meir J. Stampfer, Charles H. Hennekens, JoAnn E. Manson, Graham A. Colditz, Bernard Rosner, Walter C. Willett. Vitamin E Consumption and the Risk of Coronary Disease in Women. *NEJM*, 1993; 328: 1444-1449

57. Collins T. Endothelial nuclear factor- κ B and the initiation of the atherosclerotic lesion. *Lab Invest*, 1993; 68: 499-508
58. John F. Keaney, Jr., Yue Guo, David Cunningham, Glenn T. Shwaery, Aiming Xu, Joseph A. Vita. Vascular Incorporation of α -Tocopherol Prevents Endothelial Dysfunction Due to Oxidized LDL by Inhibiting Protein Kinase C Stimulation. *J Clin Invest*, 1996; 98: 386-394
59. Haynes WG. Vascular effects of homocysteine: therapeutic implications. *Heart Failure*, 1999; 15: 153-163
60. Verhaar MC, Wever RM, Kastelein JJ, van Dam T, Koomans HA, Rabelink TJ. 5-methyltetrahydrofolate, the active form of folic acid, restores endothelial function in familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 1998; 97: 237-241
61. Austenaa LMI, Ross AC. Potentiation of interferon- γ stimulated nitric oxide production by retinoic acid in RAW 264.7 cells. *J Leuk Biol*, 2001; 70: 121-129
62. Tapiero H, Tew KD, Ba GN, Mathe G. Polyphenols: do they play a role in the prevention of human pathologies? *Biomed Pharmacother*, 2002; 56 (4): 200-207
63. Francesco Visioli, Luisa Borsani, Claudio Galli. Diet and prevention of coronary heart disease: the potential role of phytochemicals. *Cardiovasc Res*, 2000; 47: 419-425
64. Howard BV, Kritchevsky D. Phytochemicals and cardiovascular disease. *Circulation*, 1997; 95: 2591-2593
65. Ying Wan, Joe A Vinson, Terry D Etherton, John Proch, Sheryl A Lazarus, Penny M Kris-Etherton. Effects of cocoa powder and dark chocolate on

LDL oxidative susceptibility and prostaglandin concentrations in humans. *Am J Clin Nutr*, 2001; 74: 596-602

66. Vinson JA, Jang J, Dabbagh YA, Serry MM, Cai S. Plant polyphenols exhibit lipoprotein-bound antioxidant activity using an in vitro oxidation model for heart disease. *J Agric Food Chem*, 1995; 43: 2798-2799
67. Fabienne Nigon, Catherine Serfaty-Lacrosniere, Isabel Beucler, Dominique Chauvois, Carol Neveu, Philippe Giral, M. John Chapman, Eric Bruckert. Plant Sterol-Enriched Margarine Lowers Plasma LDL in Hyperlipidemic Subjects with low Cholesterol Intake: Effect of Fibrate Treatment. *Clin Chem Lab Med*, 2001; 39 (7): 634-640
68. Kevin C Maki, Michael H Davidson, Denise M Umporowicz, Ernst J Schaefer, Mary R Dicklin, Kate A Ingram, Shirley Chen, Judith R McNamara, Brian W Gebhart, Judy D Ribaya-Mercado, Gayle Perrone, Sander J Robins, William C Franke. Lipid responses to plant-sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a National Education Program Step I diet. *Am J Clin Nutr*, 2001; 74: 33-43
69. Robert J Nicolosi, Thomas A. Wilson, Carl Lawton, Garry Handelman. Dietary Effects on Cardiovascular Disease Risk Factors: Beyond Saturated Fatty Acids and Cholesterol. *J Am Coll Nutr*, 2001; 20 (5): 421S-427S
70. Matti J. Tikkanen, Herman Aldercreutz. Dietary Soy-Derived Isoflavone Phytoestrogens: Could they have a role in coronary heart disease prevention? *Biochem Pharmacol*, 2000; 66: 1-5
71. Kuiper GGJM, Lemmen JG, Garlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, van der Burg B, Gustafsson JA. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen reseptor β . *Endocrinology*, 1998; 139: 4252-4263

72. Shimokado K, Yokota T, Umezawa K, Sasaguri T, Ogata J. Protein tyrosine kinase inhibitors inhibit chemotaxis of vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb*, 1994; 14: 973-981
73. Abebe W, Agrawal DK. Role of tyrosine kinases in norepinephrine-induced contraction of vascular smooth muscle. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995; 26: 153-159
74. Duthie GG, Pedersen MW, Gardner PT, Morrice PC, Jenkinson AM, McPhail DB, Steele GM. The effect of whisky and wine consumption on total phenol content and antioxidant capacity of plasma from healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr*, 1998; 52: 733-736
75. Kondo K, Matsumoto A, Kurata H, Tanahashi H, Koda H, Amachi T, Itakura H. Inhibition of oxidation of low density lipoprotein with red wine. *Lancet*, 1994; 344: 1152
76. Whitehead TP, Robinson D, Allaway S, Syms J, Hale A. Effect of red wine ingestion on the antioxidant capacity of serum. *Clin Chem*, 1995; 41: 32-35
77. Stein JH, Keevil JG, Wiebe DA, Aeschlimann S, Folts JD. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 1999; 100: 1050-1055
78. Demrow HS, Slane PR, Folts JD. Administration of red wine and grape juices inhibits in vivo platelet activity and thrombosis in stenosed canine coronary arteries. *Circulation*, 1995; 91: 1182-1188
79. S. Agewall, S. Wright, R.N. Doughty, G.A. Whalley, M. Duxbury, N. Sharpe. Does a glass of red wine improve endothelial function? *Eur Heart J*, 2000; 21: 74-78

80. Diebolt M, Bucher B, Andriantsitohaina R. Wine polyphenols decrease blood pressure, improve NO vasodilation and induce gene expression. *Hypertension*, 2001; 38: 159-165
81. Karin H van het Hof, Hilde SM de Boer, Sheila A Wiseman, Nanna Lien, Jan A Weststrate, Lilian BM Tijburg. Consumption of green or black tea does not increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans. *Am J Clin Nutr*, 1997; 66: 1125-1132
82. IB Puddey, RR Zilkens, KD Croft, LJ Beilin. Alcohol and endothelial function: A brief review. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2001; 28: 1020-1024
83. Ana T Bello, Nalini S Bora, Louis G Lange, Puran S Bora. Cardioprotective effects of alcohol: Mediation by human vascular alcohol dehydrogenase. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994; 203 (3): 1858-1864
84. Christo D Venkov, Paul R Myers, Miles A Tanner, Ming Su, Douglas E Vaughan. Ethanol increases endothelial nitric oxide production through modulation of nitric oxide synthase expression. *Thromb Haemost*, 1999; 81: 638-642
85. Paul M Ridker, Douglas E Vaughan, Meir J Stampfer, Robert J Glynn, Charles H Hennekens. Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. *JAMA*, 1994; 272 (12): 929-933
86. Kelm M, Preik M, Hafner DF, Strauer BE. Evidence of a multifactorial process involved in the impaired flow response to nitric oxide in hypertensive patients with endothelial dysfunction. *Hypertension*, 1996; 27: 346-353
87. Spyridopoulos I, Wischbusen J, Rabenstein B et al. Alcohol enhances oxysterol-induced apoptosis in human endothelial cells by a calcium-dependent mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001; 21: 439-444

88. Usha Chakravarthy, Ruth G. Hayes, Alan W. Stitt, Edel McAuley, Desmond B. Archer. Constitutive nitric oxide synthase expression in retinal vascular endothelial cells is suppressed by high glucose and advanced glycation end products. *Diabetes*, 1998; 47: 945-952
89. Wu G, Haynes TE, Li H, Yan W, Meininger CJ. Glutamine metabolism to glucosamine is necessary for glutamine inhibition of endothelial nitric oxide synthesis. *Biochem J*, 2001; 353: 245-252
90. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation*, 1998; 97: 1695-1701
91. Wu G, Morris S.M. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J*, 1998; 336: 1-17
92. Guoyao Wu, Cynthia J. Meininger. Arginine nutrition and cardiovascular function. *J Nutr*, 2000; 130: 2626-2629
93. Wascher T.C., Posch K., Wallner S., Hermetter A., Kostner G.M., Graier W.F. Vascular effects of L-arginine: anything beyond a substrate for the NO-synthase? *Biochem Biophys Res Commun*, 1997; 234: 35-38
94. M. Rene Malinow, Andrew G. Bostom, Ronald M. Krauss. Homocyst(e)ine, diet and cardiovascular diseases: A statement for Healthcare Professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*, 1999; 99: 178-182
95. Takuro Koga, Kate Claycombe, Mohsen Meydani. Homocysteine increases monocyte and T-cells adhesion to human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*, 2002; 161: 365-374

96. Markus C. Stuhlinger, Philip S. Tsao, Jeng-Horng Her, Masumi Kimoto, Robert F. Balint, John P. Cooke. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: Role of Asymmetric Dimethylarginine. *Circulation*, 2001; 104: 2569-2575
97. Gary M. Wilkins, David S. Leake. The oxidation of low density lipoprotein by cells or iron is inhibited by zinc. *FEBS Letters*, 1994; 341: 259-262
98. Bernhard Hennig, Purushothaman Meerarani, Pachaikani Ramadass, Michal Toborek, Andrzej Malecki, Rabih Slim, Craig McClain. Zinc nutrition and apoptosis of vascular endothelial cells: Implications in atherosclerosis. *Nutrition*, 1999; 15 (10): 744-748
99. Petra Verhoef, Wilrike J Pasman, Trinette van Vliet, Rob Urgert, Martijin B Katan. Contribution of caffeine to the homocysteine-raising effect of coffee: a randomized controlled trial in humans. *Am J Clin Nutr*, 2002; 76: 1244-1248
100. Jacques PF, Rostom AG, Wilson PWF, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr*, 2001; 73: 613-621
101. Rob Urgert, Trinette van Vliet, Martijin B Katan. Heavy coffee consumption and plasma homocysteine: a randomized controlled trial in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr*, 2000; 72: 1107-1110