

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ- ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

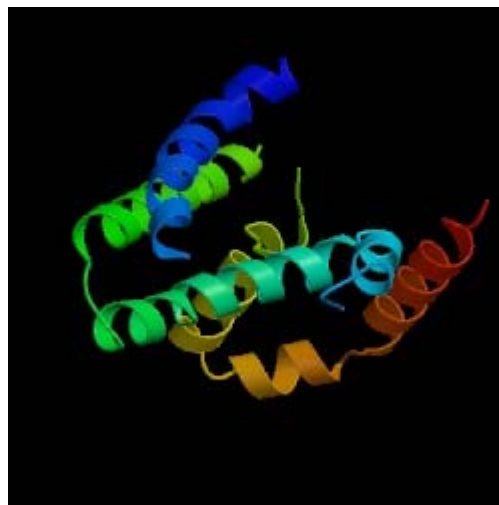
ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΜΕ ΘΕΜΑ:

ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗΣ -10 (IL10) ΣΕ ΦΑΙΝΟΜΕΝΙΚΑ ΥΓΙΗ ΠΛΗΘΥΣΜΟ (ΜΕΛΕΤΗ ΑΤΤΙΚΗ) ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ.

ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗ ΑΝΤΩΝΙΑ - ΔΗΜΗΤΡΑ



ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΦΡΑΓΚΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΙΣΑΒΕΤ

ΝΟΜΙΚΟΣ ΤΖΩΡΤΖΗΣ

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2008

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την αποπεράτωση της εργασίας αυτής θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, κα. Φραγκοπούλου Ελισάβετ, για την πολύτιμη παροχή επιστημονικών γνώσεων, την ανεξάντλητη βοήθεια και συμπαράσταση που μου προσέφερε κατά τη διεξαγωγή των πειραμάτων αλλά και κατά την συγγραφή της διατριβής.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω, τον Λέκτορα κ. Νομικό Τζώρτζη και τον κ. Καραντώνη Χαράλαμπο, Επιστημονικό Συνεργάτη του Εργαστηρίου Βιοχημείας, για την εξίσου πολύτιμη βοήθεια τους.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους γονείς μου για την συμπαράσταση και την υπομονή που έδειξαν κατά την διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Συντμήσεις

BMI: Δείκτης Μάζας Σώματος

BSA: Αλβουμίνη ορού βοοειδών

CA: Αντίσωμα δέσμευσης

cAMP: Κυκλικό AMP

CRA/CRB: Αντιδραστήρια χρώσης A και B

CRP: C αντιδρώσα πρωτεΐνη

CSFS: Διεγερτικοί παράγοντες αποικιών (Colony Stimulating Factors)

CSIF: Ανασταλτικός παράγοντας σύνθεσης κυτταροκινών

DA: Αντίσωμα ανίχνευσης

ELISA: Ανοσοενζυμική μέθοδος

ESL1: Προσδέτη-1 της E-σελεκτίνης

HDL: Χοληστερόλη Υψηλής Πυκνότητας

ICAM: Διακυτταρικά μόρια προσκόλλησης

IDF: Διεθνής Διαβητολογική Ομοσπονδία

IFN-γ: Ιντερφερόνη γ

IgA: Ανοσοσφαιρίνη A

IgG: Ανοσφαιρίνη G

IL: Ιντερλευκίνες

MHC: Αντιγόνα ιστοσυμβατότητας

NK: Φονικά κύτταρα

NF-κB: Πυρηνικός παράγοντας-κάπα B

LDL: Λιποπρωτεΐνη Χαμηλής Πυκνότητας

LPC: Λυσο-φωσφατιδυλοχολίνη

LPS: Λιποπολυσακχαρίτης

PAF: Παράγοντας Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων

PBMC: Περιφερικά μονοπύρρηνα κύτταρα αίματος

PBS: Ρυθμιστικό διάλυμα Φωσφορικών

PLA2: Φωσφολιπάση A2

PSGL1: P-σελεκτίνη

RD: Αντιδραστήριο αραίωσης

SAA: Αμυλοειδές ορού

TNF-a: Παράγοντας Νέκρωσης όγκων-α

Tr1: Ρυθμιστικά T κύτταρα

TSH: Θυρεοειδοτρόπος Ορμόνη

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΦΛΕΓΜΟΝΗ	σελ. 7
1.1 Εισαγωγή	σελ. 7
1.2 Είδη φλεγμονής	σελ. 7
1.3 Η διαδικασία της φλεγμονής	σελ. 9
1.4 Κύτταρα και χυμικοί φορείς της φυσικής ανοσίας	σελ. 9
1.4.1 Κύτταρα	σελ. 9
Αιμοπετάλια	
Μονοκύτταρα/ μακροφάγα	
Ουδετερόφιλα	
1.4.2 Παράγοντες	σελ. 13
Κυτταροκίνες	
Ιντερλευκίνες	
Σελεκτίνες	
1.4.3 Λιποειδικοί μεσολαβητές	σελ. 16
Παράγοντας ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (PAF)	
Εικοσανοειδή	
1.5 Δείκτες φλεγμονής	σελ. 19
1.6 Παράγοντες κινδύνου για φλεγμονή	σελ. 22
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ 10 (IL10)	σελ. 24
2.1 Εισαγωγή	σελ. 24
2.2 Δομή	σελ. 25
2.3 Πηγές	σελ. 25
2.4 Γονίδιο IL10	σελ. 26
2.5 Υποδοχέας IL10	σελ. 27
2.6 Αντιφλεγμονώδεις δράσεις	σελ. 27
2.7 Ανοσοδιεγερτικές δράσεις	σελ. 28
2.8 Δράση IL10 στο ανοσοποιητικό σύστημα	σελ. 31
2.9 Έκφραση IL10 σε νοσήματα	σελ. 33
2.10 IL10 και δείκτες φλεγμονής	σελ. 34

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Διατροφή – Ιστορική αναδρομή	σελ. 39
3.1 φλεγμονή και διατροφή.....	σελ. 39
3.2 Επιδημιολογία	σελ. 40
3.3 IL10 και διατροφή	σελ. 47
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΚΟΠΟΣ	 σελ. 49
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	 σελ. 50
5.1 Μέθοδοι	σελ. 50
5.1.1 Σχεδιασμός μελέτης	σελ. 50
5.1.2 Δείγμα μελέτης	σελ. 50
5.2 Εξεταζόμενοι παράμετροι	σελ. 51
5.2.1 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά	σελ. 51
5.2.2 Βιοχημικές παράμετροι	σελ. 52
5.2.3 Κλινικές παράμετροι	σελ. 52
5.2.4 Αποτίμηση τρόπου ζωής	σελ. 53
5.2.5 Διατροφική αποτίμηση	σελ. 54
5.3 Προσδιορισμός της κυτταροκίνης IL10	σελ. 55
5.3.1 Αντιδραστήρια – όργανα	σελ. 55
5.3.2 Αρχή μεθόδου	σελ. 56
5.3.3 Αναλυτική πορεία	σελ. 56
5.3.4 Στατιστική ανάλυση	σελ. 57
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	 σελ. 59
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΖΗΤΗΣΗ	 σελ. 86
 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:	 σελ. 90

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΦΛΕΓΜΟΝΗ

1.1 Εισαγωγή

Ως φλεγμονή, ορίζεται η τοπική αντίδραση σε τραυματισμό ή μόλυνση που χαρακτηρίζεται από οίδημα, άλγος, θερμότητα και ερυθρότητα. Ανεξάρτητα από την αιτία που την προκαλεί, η φλεγμονή είναι σχετικά στερεότυπη αφού ο μηχανισμός πυροδότησής της περιλαμβάνει κυρίως τον κυτταρικό ή τον ιστικό τραυματισμό. Στις λειτουργίες της φλεγμονής εντάσσονται η καταστροφή ή απενεργοποίηση των ξένων εισβολέων (απόκριση του οργανισμού στη μόλυνση) και η επιδιόρθωση της ιστικής βλάβης (απόκριση του οργανισμού σε τραυματισμό). Σημαντικό ρόλο κατά τη διαδικασία της φλεγμονής παίζουν διάφορα κύτταρα μεταξύ των οποίων και τα φαγοκύτταρα. Σημαντικότερα φαγοκύτταρα είναι τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα και τα μακροφαγοκυμμητικά κύτταρα.

Οι περισσότερες από τις φλεγμονώδεις απαντήσεις είναι κοινές και για τις περιπτώσεις που η φλεγμονή εκδηλώνεται ως απόκριση σε άλλους παράγοντες (πχ τραύμα, θερμοκρασία, κα). Επιπλέον, η φλεγμονή αποτελεί μια μορφή φυσικής ανοσίας που ονομάζεται και «απόκριση οξείας φάσης», ενώ αποτελεί ένα σημαντικό στοιχείο πολλών ειδικών ανοσολογικών μηχανισμών, όπου η φλεγμονή μεγεθύνεται και γίνεται περισσότερο αποτελεσματική (1).

1.2 Είδη φλεγμονής ⁽²⁾

Η οξεία φλεγμονή αποτελεί την άμεση και πρωταρχική απόκριση του οργανισμού σε έναν επιβλαβή παράγοντα. Είναι σχετικά σύντομης διάρκειας και μπορεί να διαρκέσει από μερικά λεπτά της ώρας ως και αρκετές ημέρες. Τα κύρια χαρακτηριστικά της είναι η έκκριση υγρών και πρωτεϊνών του πλάσματος (οίδημα) και η μετανάστευση λευκοκυττάρων, κυρίως ουδετερόφιλων. Κατά την οξεία φλεγμονή, εκδηλώνεται κυρίως μη ανοσολογική απόκριση, αλλά υπάρχει και η συμμετοχή ειδικής ανοσολογικής απόκρισης σε βαθμό που ποικίλει.

Η οξεία φλεγμονή έχει τρία σημαντικά συστατικά: α) την αγγειοδιαστολή που οδηγεί στην αυξημένη τοπική ροή του αίματος, β) τις δομικές αλλαγές των μικροαγγείων που επιτρέπουν στις πρωτεΐνες του πλάσματος και τα λευκοκύτταρα να φύγουν από την κυκλοφορία του αίματος, και γ) τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων από τη μικροκυκλοφορία και συσσώρευσή τους στην περιοχή του

τραυματισμού. Τα λευκοκύτταρα φαγοκυττώνουν τους επιβλαβείς παράγοντες, αποικοδομούν το νεκρωτικό ιστό και τα ξένα αντιγόνα. Από την άλλη πλευρά, όμως, τα λευκοκύτταρα μπορούν επίσης να παρατείνουν την φλεγμονή και να προκαλέσουν καταστροφή σε κάποιο ιστό μέσω της απελευθέρωσης ενζύμων, χημικών μεσολαβητών και ελεύθερων ριζών (3).

Η διάγνωση της οξείας φλεγμονής είναι εύκολη, καθώς αυτή χαρακτηρίζεται από ερυθρότητα, πρήξιμο, θερμότητα, πόνο και σταδιακή απώλεια λειτουργικότητας. Όταν όμως η φλεγμονώδης διαδικασία είναι υποβόσκουσα/λανθάνουσα και εντοπίζεται στα εσωτερικά όργανα, είναι δύσκολη η διάγνωση και επιβεβαίωση της ύπαρξης φλεγμονής. Αυτό, εξηγεί ξεκάθαρα την ύπαρξη λανθάνουσας συστηματικής φλεγμονής. Παραδείγματα νοσημάτων στα οποία η λανθάνουσα συστηματική φλεγμονή είναι κοινή είναι: η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, η υπέρταση, το μεταβολικό σύνδρομο, η αθηροσκλήρωση και η νόσος Alzheimer. Η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στις καταστάσεις αυτές, καθώς αυξημένα επίπεδα πλάσματος της CRP, IL6 και του TNF-a, εντοπίζονται στους ασθενείς αυτούς (4).

Σε περίπτωση που ο φλεγμονώδης παράγοντας εμμένει, είναι πολύ πιθανό η κατάσταση να προχωρήσει σε χρόνια φλεγμονή, μια αργή αντίδραση που υποβόσκει, η οποία συνεχίζεται για μήνες ή ακόμα και για πολλά χρόνια και περιλαμβάνει την καταστροφή του ιστού, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και την παραγωγή συνδετικού ιστού. Η χρόνια φλεγμονή προκαλεί μερικές από τις πιο κοινές ασθένειες, όπως είναι και η αθηροσκλήρωση. Η χρόνια φλεγμονή χαρακτηρίζεται μεταξύ των άλλων από α) τη μετανάστευση των μονοπύρηνων κυττάρων (λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και άλλα κύτταρα πλάσματος), β) την καταστροφή του ιστού και γ) τις προσπάθειες επιδιόρθωσης της βλάβης με την αντικατάσταση του συνδετικού ιστού, την αγγειογένεση και την ίνωση (2).

1.3 Η διαδικασία της φλεγμονής ⁽¹⁾

Η ακολουθία των γεγονότων που συμβαίνουν τοπικά σε μια ειδική φλεγμονώδη απάντηση, περιληπτικά έχει ως εξής:

A) Τραυματισμός ενός ιστού ή είσοδος των βακτηρίων στους ιστούς.

Αγγειοδιαστολή στη μικροκυκλοφορία στη φλεγμαίνουσα περιοχή που οδηγεί στην αύξηση της κυκλοφορίας του αίματος στην περιοχή.

Σημαντική αύξηση στη διαπερατότητα των πρωτεϊνών στα τριχοειδή και τα φλεβίδια της φλεγμαίνουσας περιοχής, με αποτέλεσμα τη διάχυση των πρωτεϊνών και τη διήθηση υγρού στο μεσοκυττάριο χώρο. Ενεργοποίηση ενδογενών φλεγμονωδών μεσολαβητών, όπως είναι οι παράγοντες του συμπληρώματος, τα προφλεγμονώδη λιποειδή (οξειδωμένα φωσφολιποειδή, PAF) και συγκεκριμένες χημειοτακτικές κυτταροκίνες που προσελκύουν ουδετερόφιλα.

B) Χημειοταξία: Λαμβάνει χώρα η μετανάστευση των μονοκυττάρων κατά μήκος του ενδοθηλίου και η ωρίμανσή τους εντός του ιστού σε μακροφάγα (πρώιμη φάση φλεγμονής). Ανάλογα με το μικροπεριβάλλον, τα μακροφάγα ενεργοποιούν μεταξύ άλλων κυτταροτοξικούς παράγοντες, απελευθερώνουν πρωτεολυτικά ένζυμα, κυτταροκίνες και χημειοκίνες ή/ και προχωρούν σε φαγοκυττάρωση. Πολλοί από αυτούς τους παράγοντες έχουν ρυθμιστικό ρόλο στη φλεγμονώδη διεργασία.

Γ) Ιστική επιδιόρθωση.

Τα λευκοκύτταρα που προσδένονται μέσω σελεκτινών και του PAF, ενεργοποιούνται από μεσολαβητές που παράγονται από το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο, όπως ο PAF και η IL8. Λαμβάνει χώρα η αύξηση της παραγωγής ιντεγκρινών, που βοηθούν στη σταθερή προσκόλληση των λευκοκυττάρων, πριν αυτά μεταναστεύσουν στον υποενδοθηλιακό χώρο. Οι μεταναστευτικές ιδιότητες των λευκοκυττάρων επιτρέπουν τη ραγδαία συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων στις εστίες της φλεγμονής. Οι χημειοκίνες και τα μόρια προσκόλλησης, μαζί με τους αντίστοιχους υποδοχείς τους, ευθύνονται για τον περιορισμό της φλεγμονής σε συγκεκριμένο χώρο-ιστό. Η κλινική αυτή διαδικασία χαρακτηρίζεται από αλλαγές μιας σειράς εργαστηριακών παραμέτρων, όπως: η αύξηση της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η αύξηση της CRP, η αύξηση των πρωτεϊνών του συμπληρώματος, η αύξηση της α2-μακροσφαιρίνης και του ινωδογόνου, ενώ ταυτόχρονα μειώνεται η

συγκέντρωση άλλων πρωτεϊνών όπως της αλβουμίνης και της τρανσφερίνης, ή μετάλλων όπως του σιδήρου.

Τα γεγονότα της φλεγμονής που βρίσκονται κάτω από αυτές τις εκδηλώσεις επάγονται και ρυθμίζονται από ένα μεγάλο αριθμό μεσολαβητών (μερικοί από αυτούς αναφέρονται παρακάτω).

1.4 Κύτταρα και χυμικοί φορείς της φυσικής ανοσίας ⁽¹⁾

Οι φορείς της φυσικής ανοσίας διακρίνονται σε κύτταρα και χυμικούς παράγοντες (ουσίες που εντοπίζονται στους «χυμούς» του οργανισμού). Τέτοια κύτταρα είναι τα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα και τα μακροφάγα, τα κοκκιοκύτταρα και τα φυσικά φονικά κύτταρα. Χυμικοί παράγοντες είναι οι κυτταροκίνες, που είναι προϊόντα των ανωτέρω κυττάρων, οι πρωτεΐνες οξείας φάσης που είναι προϊόντα του ήπατος και οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος.

1.4.1 Κύτταρα

Αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια είναι μικρού μεγέθους, άχρωμα θραύσματα κυττάρων και ακανόνιστου δισκοειδούς σχήματος απύρρηνα κύτταρα, προερχόμενα από τα μεγακαρυοκύτταρα του μυελού των οστών. Ο αριθμός τους κυμαίνεται από 150.000-400.000/μλ αίματος και ο χρόνος ζωής τους είναι 7-10 μέρες.

Κατά τον τραυματισμό ενός αγγείου, τα αιμοπετάλια έλκονται προς το σημείο της βλάβης και μετατρέπονται σε σφαιρικά κύτταρα με ακανθοειδείς προσεκβολές, ενώ ταυτόχρονα αποκαλύπτονται υποδοχείς της επιφάνειάς τους (Ia-IIa, IIb-IIIa, Ib/IX) που βοηθούν στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων μεταξύ τους (κυρίως με την βοήθεια του ινωδογόνου) και τις κολλαγόνες ίνες του ενδοθηλίου.

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

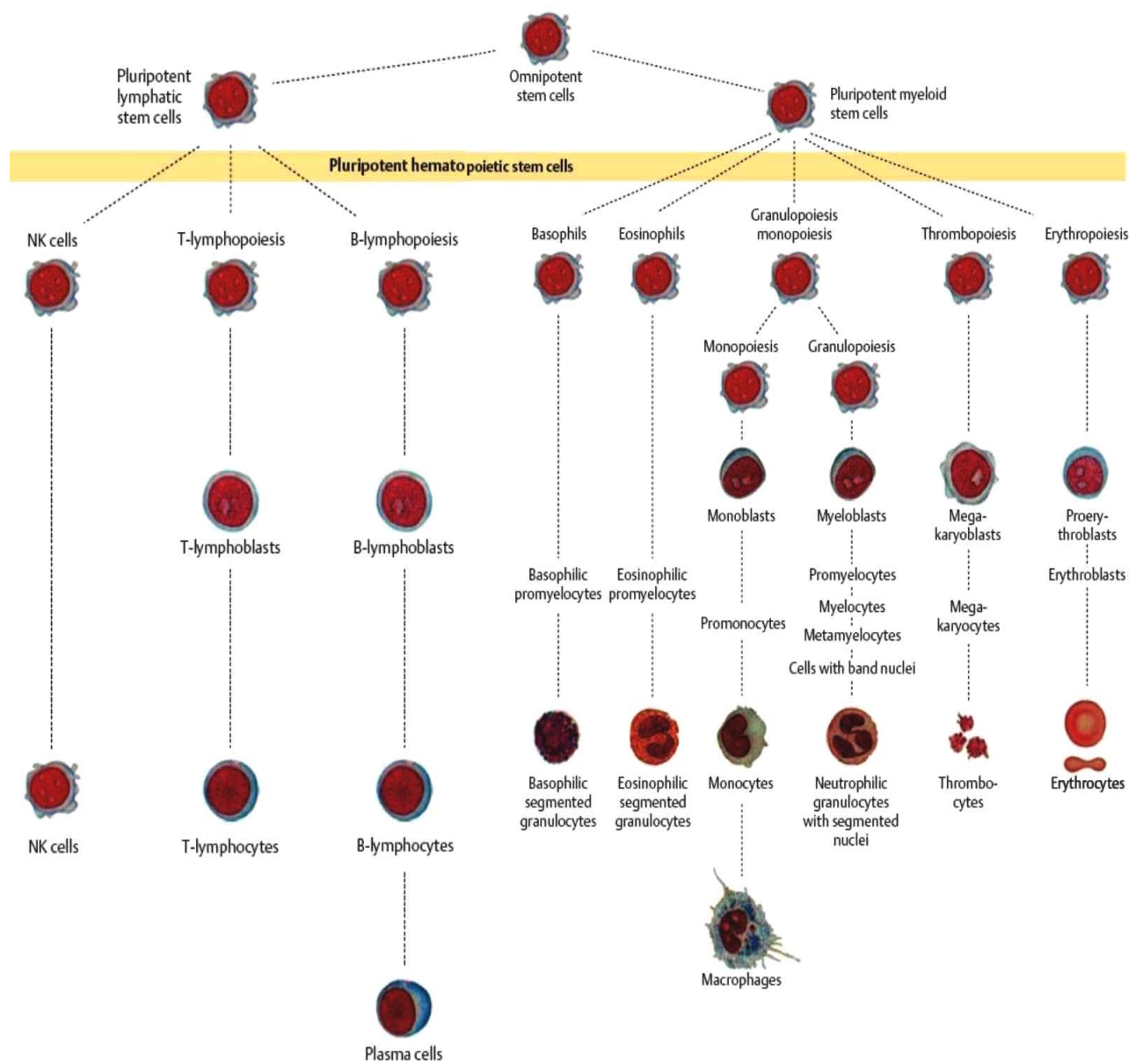
Μονοκύτταρα/Μακροφάγα

Ένας τέταρτος τύπος λευκοκυττάρων είναι τα μονοκύτταρα, τα οποία είναι κάπως μεγαλύτερα σε μέγεθος από ότι τα κοκκιοκύτταρα και έχουν έναν πυρήνα σχήματος αυγού ή πετάλου και σχετικά λίγα κυτταροπλασματικά κοκκία. Προέρχονται από τον μυελό των οστών και έχουν παρόμοιες λειτουργίες στο αίμα με αυτές των ιστικών μακροφάγων. Εισέρχονται στους ιστούς και μετατρέπονται σε μακροφάγα.

Τα μακροφάγα, βρίσκονται σχεδόν σε όλους τους ιστούς και τα όργανα του σώματος. Προέρχονται από τα μονοκύτταρα τα οποία μπορούν να εισέλθουν στους ιστούς και να μετατραπούν σε μακροφάγα. Συμμετέχουν στη φαγοκυττάρωση και στην εξωκυττάρια εξολόθρευση μέσω της έκκρισης τοξικών χημικών ουσιών. Επεξεργάζονται και παρουσιάζουν αντιγόνα στα T βοηθητικά λεμφοκύτταρα. Εκκρίνουν κυτταροκίνες που εμπλέκονται στη διαδικασία της φλεγμονής, στην ενεργοποίηση και τη διαφοροποίηση των T βοηθητικών λεμφοκυττάρων και στις συστηματικές αποκρίσεις στη φλεγμονή και το τραύμα (αντίδραση οξείας φάσης).

Ουδετερόφιλα

Αποτελούν κατηγορία λευκοκυττάρων, τα οποία παράγονται από τον μυελό των οστών και έχουν μικρή μόνο χημική συγγένεια με όλες τις χρωστικές και για τον λόγο αυτό καλούνται και ουδετερόφιλα. Αποτελούν με μεγάλη διαφορά τον πλέον άφθονο τύπο λευκοκυττάρων. Τα ουδετερόφιλα, συμμετέχουν στη φαγοκυττάρωση και απελευθερώνουν χημικές ουσίες που εμπλέκονται στη φλεγμονή (αγγειοδιαστολή, χημειοταξία κτλ). Ενεργοποιούνται από τον PAF δια μέσω του υποδοχέα PAF.



Εικόνα 1.1 Κύτταρα του αίματος (1)

1.4.2 Χυμικοί Παράγοντες

Κυτταροκίνες

Οι κυτταροκίνες είναι διαλυτές πρωτεΐνες μικρού μοριακού βάρους ή γλυκοπρωτεΐνες, που παράγονται από διάφορα κύτταρα και μπορούν να αλλάξουν τη συμπεριφορά του κυττάρου που τις εκκρίνει, καθώς επίσης και άλλων κυττάρων. Βασική λειτουργία των κυτταροκινών είναι ο συντονισμός της λειτουργίας πολλών διαφορετικών κυττάρων, τα οποία συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση του οργανισμού.

Τα μονοκύτταρα/μακροφάγα και τα T-λεμφοκύτταρα, ειδικότερα τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα, αποτελούν τις κύριες κατηγορίες κυττάρων που παράγουν κυτταροκίνες. Έτσι, λοιπόν, στις κυτταροκίνες ανήκουν οι λεμφοκίνες (εκκρίνονται από τα λεμφοκύτταρα), οι μονοκίνες (εκκρίνονται από τα μονοκύτταρα), οι ιντερλευκίνες, οι ιντερφερόνες, καθώς και διάφοροι αυξητικοί παράγοντες.

Ο τρόπος με τον οποίο δρουν οι κυτταροκίνες διακρίνεται σε αυτοκρινή (autocrine), κατά την οποία η κυτταροκίνη προσδένεται σε υποδοχείς του ιδίου του κυττάρου που την εκκρίνει, σε παρακρινή, κατά την οποία η κυτταροκίνη προσδένεται σε υποδοχείς κυττάρων στόχων που βρίσκονται κοντά στο κύτταρο που την εκκρίνει και τέλος, σε ενδοκρινή (endocrine), κατά την οποία η κυτταροκίνη προσδένεται σε υποδοχείς κυττάρων στόχων που βρίσκονται σε απομακρυσμένα μέρη από το κύτταρο που την εκκρίνει (5).

Το μήνυμα το οποίο μπορεί να μεταφέρουν οι κυτταροκίνες, ποικίλει και εξαρτάται από:

- Το είδος της κυτταροκίνης.
- Το είδος του κυττάρου στόχου.
- Το μικροπεριβάλλον του κυττάρου στόχου (όπως πχ η παρουσία άλλων κυτταροκινών, καθώς επίσης και άλλων κυττάρων, τα οποία μπορεί να βρίσκονται σε επαφή με το κύτταρο στόχο).

Έτσι, λοιπόν, οι κυτταροκίνες μπορεί να συντελέσουν στην ωρίμανση των κυττάρων, στη διαφοροποίηση ή τον πολλαπλασιασμό τους, στη μεταστροφή της τάξης των ανοσοσφαιρινών (σε περίπτωση που το κύτταρο στόχος είναι ένα B-

λεμφοκύτταρο), στη διέγερση της διαδικασίας απόπτωσης, στη συγκέντρωση των λευκοκυττάρων στην περιοχή της φλεγμονής, καθώς επίσης και στην ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων και των δραστικών τους μηχανισμών. Κάποιες κυτταροκίνες αναστέλλουν την ανάπτυξη των κυττάρων, λαμβάνουν μέρος στην εξουδετέρωση του κυττάρου στόχου και έχουν αντιϊκή και αντιβακτηριδιακή δράση.

Όταν μια κυτταροκίνη έχει διαφορετικές βιολογικές δράσεις σε διαφορετικά κύτταρα και ιστούς, ονομάζεται πλειοτροπική. Όταν όμως, το ίδιο αποτέλεσμα μπορεί να επιτευχθεί από τη δράση διαφορετικών κυτταροκινών, το φαινόμενο αυτό ονομάζεται πλεονασμός. Ωστόσο, μια κυτταροκίνη μπορεί είτε να υποβοηθά, είτε να εμποδίσει τη δράση μιας άλλης κυτταροκίνης. Έτσι, λοιπόν, συνεργιστική δράση έχουν δυο κυτταροκίνες όταν ασκούν την ίδια δράση στο κύτταρο στόχος, ενώ ανταγωνιστική δράση έχουν δυο κυτταροκίνες όταν η μια εμποδίζει τη δράση της άλλης. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η δράση των κυτταροκινών επηρεάζεται συχνά από την ύπαρξη και άλλων κυτταροκινών. Όλο αυτό το δίκτυο αλληλεπίδρασης μεταξύ των κυτταροκινών αναφέρεται ως "δίκτυο κυτταροκινών" (5).

Η πολυπλοκότητα του δικτύου αυτού μπορεί να εξηγηθεί με τον ακόλουθο τρόπο:

- Πολλές κυτταροκίνες παράγονται από το ίδιο κύτταρο.
- Κυτταροκίνες που παράγονται από ένα κύτταρο, μπορούν να διεγείρουν την παραγωγή διαφορετικών κυτταροκινών από άλλα κύτταρα.
- Οι κυτταροκίνες αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, κάποιες συνεργιστικά, άλλες ανταγωνιστικά.

Ανάλογα με τη δομή τους, οι κυτταροκίνες διακρίνονται σε:

- Ιντερλευκίνες.
- Ιντερφερόνες.
- Μέλη της οικογένειας του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF, Tumor Necrosis Factor).
- Παράγοντες διεγερτικοί αποικιών (Colony Stimulating Factors, CSFS).
- Χημειοκίνες.

Ιντερλευκίνες

Μερικές κυτταροκίνες ονομάζονται «ιντερλευκίνες», υποδηλώνοντας με την ονομασία αυτή, ότι συμβάλλουν στην επικοινωνία μεταξύ των λευκοκυττάρων. Σημειώνεται ότι μερικές ιντερλευκίνες μπορούν να δράσουν και σε άλλες κατηγορίες κυττάρων. Οι ιντερλευκίνες που είναι σημαντικές για την ρύθμιση της ανοσιακής απάντησης είναι οι ακόλουθες: *IL-1*, *IL-2*, *IL-4*, *IL-6* και *IL10*.

Σελεκτίνες ⁽²⁾

Η οικογένεια των σελεκτινών αποτελείται από τρεις πρωτεΐνες: την E-σελεκτίνη, την P-σελεκτίνη και την L-σελεκτίνη. Η E και η P-σελεκτίνη εκφράζονται από τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ η L-σελεκτίνη εκφράζεται μόνιμα στα λευκοκύτταρα. Η P-σελεκτίνη υπάρχει προσχηματισμένη στα σωματίδια Weibel-Palade των ενδοθηλιακών κυττάρων και στα α-κοκκία των αιμοπεταλίων. Μετά από την ενεργοποίηση του κυττάρου κινητοποιείται γρήγορα (εντός μερικών λεπτών) προς την επιφάνεια του κυττάρου. Στη συνέχεια είτε επιστρέφει στο εσωτερικό του κυττάρου προς ανακύκλωση ή ελευθερώνεται στο πλάσμα.

Σε αντίθεση με την P-σελεκτίνη, η έκφραση της E-σελεκτίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, υπόκειται σε μεταγραφικό έλεγχο. Η E-σελεκτίνη δεν εκφράζεται μόνιμα και η βιοσύνθεσή της προκαλείται στα ενδοθηλιακά κύτταρα εντός ωρών μετά την ενεργοποίηση από την *IL-1*, τον *TNF-α* ή από λιποσακχαρίτες (LPS). Στη συνέχεια, μέσα σε 16-24 ώρες, ρυθμίζεται αρνητικά. Η L-σελεκτίνη εκφράζεται μόνιμα ουσιαστικά σε όλα τα λευκοκύτταρα αλλά αποκολλάται εντός λεπτών μετά την ενεργοποίηση των κυττάρων. Οι σελεκτίνες, δεσμεύουν προσδέτες που περιέχουν υδατανθρακικές ομάδες όπως σιαλυλομάδες ή φουκοσυλομάδες. Οι πιο ειδικές αλληλεπιδράσεις με υψηλότερο βαθμό συγγένειας εμφανίζονται μεταξύ της P-σελεκτίνης και του γλυκοπρωτεϊνικού συνδέτη-1 της P-σελεκτίνης (PSGL-1) ή μεταξύ της E-σελεκτίνης και του προσδέτη-1 της E-σελεκτίνης (ESL-1) (6).

1.4.3 Λιποειδικοί μεσολαβητές.

Παράγοντας ενεργοποίησης των Αιμοπεταλίων (PAF) ⁽⁷⁾

Ο PAF αποτελεί την κοινή ονομασία ενός φωσφολιπιοειδούς, της 1-Ο-αλκυλο - 2 - ακέτυλο - sn - γλυκερό - 3φωσφοχολίνης, ένα γλυκεριναιθερικό φωσφολιποειδές, στο οποίο έχουν αποδοθεί ποικίλες φυσιολογικές δράσεις. Πολλά είναι τα ενδιάμεσα λιποειδή που προέρχονται από τα φωσφολιπίδια, αλλά ο PAF είναι το πρώτο φωσφολιποειδές στο οποίο αποδόθηκαν αυτακοειδείς και μηνυματοφόρες λειτουργίες (8).

Οι λειτουργίες αυτές διενεργούνται μετά από την πρόσδεση του μορίου πάνω στον κατάλληλο υποδοχέα και μέσω ενός καταρράκτη αντιδράσεων που προκύπτουν από αυτήν. Περιοριστικό παράγοντα για την πρόσδεση του PAF στον υποδοχέα του και για την αναγνώρισή του ως υπόστρωμα από τα συνθετικά και αποικοδομητικά του ένζυμα, αποτελεί η δομή του. Το τελευταίο είναι ζωτικής σημασίας καθώς τα δομικά φωσφολιποειδή θα μπορούσαν να υδρολυθούν ανεξέλεγκτα από τα αποικοδομητικά ένζυμα του PAF (9).

Ο νεοσυντιθέμενος PAF μπορεί είτε να μεταβολιστεί άμεσα, είτε να δράσει στο εσωτερικό του κυττάρου και ύστερα να μεταβολιστεί, είτε να εκκριθεί στον εξωκυτταρικό χώρο και να δράσει σε γειτονικά κύτταρα. Το ποσό του PAF που εκκρίνεται από τα κύτταρα εξαρτάται τόσο από το είδος του κυττάρου, όσο και από τις συνθήκες ενεργοποίησής του. Τα ανθρώπινα λευκοκύτταρα μπορούν να εκκρίνουν 0 έως 60% του νεοσυντιθέμενου PAF, ανάλογα με το εξωτερικό ερέθισμα και τις συνθήκες ενεργοποίησης (10-13). Αντίθετα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, εκκρίνουν από λίγο έως καθόλου PAF ανεξαρτήτως ερεθίσματος (14-15).

Ένας από τους πρωταρχικούς ρόλους του PAF, είναι η επαγωγή ενδοκυτταρικών αντιδράσεων. Συγκεκριμένα, συντίθεται από μια πληθώρα κυττάρων όπως αιμοπετάλια, τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα αφρώδη κύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, προσδένεται στους μεμβρανικούς υποδοχείς άλλων κυττάρων, τα ενεργοποιεί και μεταβάλλει το φαινότυπό τους. Εκτός από τη διακυτταρική του δράση, του έχει αποδοθεί επίσης αυτοκρινής και ενδοκρινής δράση, με τη δεύτερη να οφείλεται σε έναν ή περισσότερους ενδοκυτταρικούς υποδοχείς. Όσον αφορά την ενδοκυτταρική του δραστηριότητα, αυτή ανιχνεύεται στα αγγειακά και φλεγμονώδη συστήματα, συμπεριλαμβάνοντας τη μεταφορά μηνυμάτων μεταξύ των κυττάρων του

κεντρικού νευρικού συστήματος, του γαστρεντερικού, του ενδοκρινικού συστήματος και άλλων οργάνων (8).

Αποτελεί τον σημαντικότερο λιποειδικής φάσης μεσολαβητή στη φλεγμονή, συμβάλλοντας στην αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου. Φαίνεται ακόμα πως κατέχει σημαντικό ρόλο σε θρομβωτικές επιπλοκές, προκαλεί την απελευθέρωση ενεργών ριζών οξυγόνου, συμβάλλει στην οξείδωση της LDL και παράγεται κατά την οξείδωση αυτής.

Εικοσανοειδή

Ο όρος εικοσανοειδή αναφέρεται σε όλους τους λιποειδικούς μεσολαβητές που προέρχονται από το αραχιδονικά οξύ (AA). Ο σκελετός των εικοσανοειδών, αποτελείται από 20 άτομα άνθρακα και διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τον αριθμό και την θέση των διπλών δεσμών και των υδροξυλίων. Τόσο τα ανοσολογικά (κοκκιοκύτταρα, μονοκύτταρα, λεμφοκύτταρα), όσο και τα μη ανοσολογικά κύτταρα (ενδοθηλιακά κύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα) είναι σε θέση να παράγουν εικοσανοειδή κάτω από βασικές καταστάσεις, είτε μετά από κατάλληλο ερέθισμα.

Το πρώτο βήμα για την βιοσύνθεση των εικοσανοειδών είναι η απελευθέρωση του αραχιδονικού οξέος από τις μεμβράνες των φωσφολιποειδών, μέσω της δράσης της φωσφολιπάσης A₂ (PLA₂s). Η PLA₂s βρίσκεται στο κυτόπλασμα των κοκκιοκυττάρων και η έκφραση καθώς και η έκκρισή της προς το εξωκυττάριο περιβάλλον διεγείρεται από αντιφλεγμονώδεις παράγοντες και καταστέλλονται από αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (TGF-beta, IL10) και γλυκοκορτικοειδή.

Η δράση της PLA₂s οδηγεί στην απελευθέρωση των 2 προδρόμων των λιποειδικών μεσολαβητών, δηλαδή του AA, που αποτελεί το πρόδρομο μόριο των εικοσανοειδών και της λυσο-φωσφατιδυλοχολίνης (LPC), που αποτελεί το πρόδρομο μόριο για την παραγωγή του PAF.

Πίνακας 1.1 : Ορισμένοι σημαντικοί τοπικοί μεσολαβητές της φλεγμονής.

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

Έχει διαπιστωθεί ότι και χρόνιες παθήσεις όπως νεφροπάθειες, χρόνιες λοιμώξεις, αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα και νεοπλασίες, συνοδεύονται από τις ίδιες ή παρόμοιες διαταραχές οι οποίες φαίνεται ότι χαρακτηρίζουν γενικώς τη φυσική ανοσία και όχι την απόκριση οξείας φάσης, όπως αρχικά είχε προσδιοριστεί.

1.5 Δείκτες φλεγμονής

Η κατανόηση της φλεγμονώδους διαδικασίας επιτρέπει τη θεώρηση ενός αριθμού δεικτών φλεγμονής ως δυνητικά χρήσιμους παράγοντες πρόβλεψης. Οι δείκτες αυτοί, θα πρέπει να πληρούν κάποια χαρακτηριστικά όπως (16):

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

Έτσι, λοιπόν, σύμφωνα με τον Saadeddin (17), οι δείκτες φλεγμονής μπορούν να διακριθούν σε 3 κατηγορίες.

Πρωτεΐνες οξείας φάσης

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

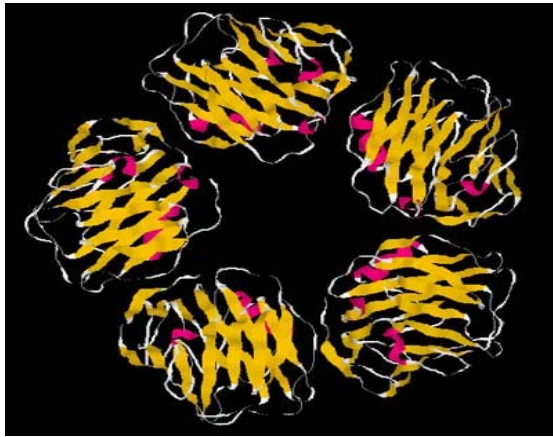
Κυτταροκίνες

- ο Πρωτογενείς προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL1, TNFa)
- ο Δευτερογενείς προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL6)
- ο Χημειοτακτικές κυτταροκίνες (IL8, MCP1)

Μόρια προσκόλλησης

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

C- Αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)



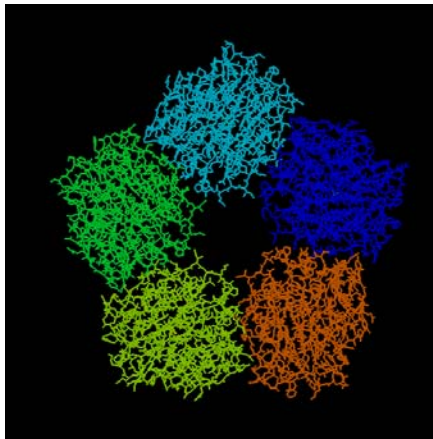
Εικόνα 1. 2: Τρισδιάστατη απεικόνιση του μορίου της CRP

Η CRP είναι μια πενταμερής πρωτεΐνη, η οποία έχει συσχετιστεί με την φλεγμονή, ενώ αρχικά είχε χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση ρευματολογικών προβλημάτων. Ανήκει στην οικογένεια των πενταξινών και αποτελεί κλασικό παράδειγμα

αντιδραστή οξείας φάσης (acute phase reactant). Παράγεται κυρίως

στο ήπαρ υπό την επίδραση της IL6 και έτσι συμμετέχει στο φλεγμονώδη καταρράκτη. Παρόλα αυτά, νεότερα δεδομένα στηρίζουν το γεγονός ότι η CRP μπορεί να παίζει άμεσο ρόλο στην αθηρογένεση, επάγοντας την έκφραση μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, VCQA-1) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Επίσης, έχει βρεθεί ότι η CRP μπορεί να παραχθεί από τον αρτηριακό ιστό (λεία μυϊκά κύτταρα και μακροφάγα) και στη συνέχεια υφίσταται ρύθμιση στην αθηροσκληρωτική πλάκα, αποδεικνύοντας έτσι ότι η CRP μπορεί να παραχθεί και εκτός ήπατος . Αυξημένα επίπεδα CRP έχουν συσχετισθεί με υψηλό κίνδυνο για στεφανιαίο επεισόδιο, έμφραγμα και νοσήματα περιφερειακών αγγείων (18,19).

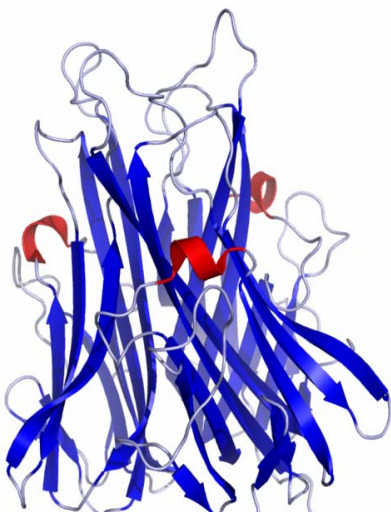
Αμυλοειδές ορού Α (Serum Amyloid A, SAA)



Εικόνα 1.3: Τρισδιάστατη απεικόνιση του μορίου του SAA

Οι πρωτεΐνες της ομάδας SAA αποτελούν μια οικογένεια φλεγμονωδών απολιποπρωτεϊνών και αποτελούν πρωτεΐνες οξείας φάσης, οι οποίες παράγονται μετά από ποικίλα ερεθίσματα. Η συγκέντρωσή τους μπορεί να αυξηθεί μέχρι και 1000 φορές κατά την φλεγμονή και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην τροποποίηση της μεταφοράς της χοληστερόλης. Η σύνθεση SAA γίνεται τόσο στο ήπαρ σαν απόκριση της δράσης της IL1 και IL6, αλλά έχει αναφερθεί ότι υφίσταται και εξωηπατική σύνθεση. Σε πρόσφατες έρευνες έχει δειχθεί ότι μπορεί να παραχθεί από αθηροματικές περιοχές και κύτταρα όπως ενδοθηλιακά, λεία μυϊκά και μακροφάγα. Η συγκέντρωση του SAA είναι συνήθως παράλληλη με εκείνη της CRP, παρόλο που σε ορισμένες περιπτώσεις αυτό αποτελεί πιο ευαίσθητο δείκτη φλεγμονής (17).

Παράγοντας Νέκρωσης όγκων -α [TNFα (Tumor Necrosis Factor-α)]

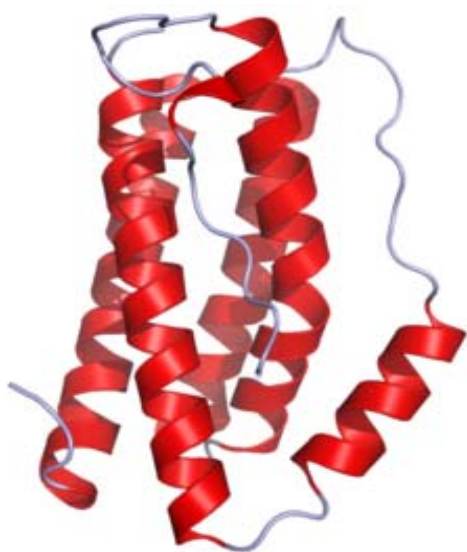


Εικόνα 1.4: Τρισδιάστατη απεικόνιση του μορίου του TNF-α

Ο Νεκρωτικός Παράγοντας Όγκων-α, είχε αρχικά περιγραφεί ως παράγοντας με δράση ενάντια στη δημιουργία όγκου. Πλέον, αποτελεί μια αναγνωρισμένη κυτταροκίνη με πολλές βιολογικές δράσεις. Πέρα από τις κυτταροτοξικές και κυτταροστατικές ιδιότητες του σε κύτταρα όγκου, ο TNFα, είναι μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη, η οποία δρα μέσω των δυο υποδοχέων της, τον υποδοχέα I και II (TNF-RI, TNF-RII). Ο TNFα παράγεται κυρίως από μακροφάγα και μονοκύτταρα αλλά και από άλλα κύτταρα, όπως τα T-λεμφοκύτταρα, τα λεία μυϊκά κύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι δράσεις του είναι παρόμοιες με αυτές της IL1, δηλαδή συμμετέχει στη φλεγμονώδη διαδικασία του αρτηριακού τοιχώματος ενεργοποιώντας τα μονοκύτταρα, και την έκφραση των

μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, επάγοντας έτσι την έκφραση άλλων κυτταροκινών και διεγείροντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων του ενδοθηλίου. Επιπλέον, αυξάνει την προθρομβωτική δραστηριότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων και επηρεάζει το μεταβολισμό των λιποειδών. Επομένως, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση νοσημάτων (17).

Ιντερκευκίνη-6 (IL6)



Η IL6, είναι μια δευτερογενής προφλεγμονώδης κυτταροκίνη, η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή και στον τραυματισμό των ιστών. Οι επιδράσεις της IL6 πραγματοποιούνται πάντα σε αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα της, τον IL6R. Η IL6, μπορεί να παραχθεί από πολλά αγγειακά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένου των ενδοθηλιακών, των λείων μυϊκών, των λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων.

Εικόνα 1.5:Κρυσταλλική δομή IL6

Λόγω του καθοριστικού της ρόλου της στην φλεγμονώδη απόκριση, αποτελεί ένα από τους κύριους υποκινητές των πρωτεϊνών οξείας φάσης, αλλά και άλλων κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων, επιπλέον, η IL6 μπορεί από μόνη της να ενεργοποιήσει τα αιμοπετάλια, έχει προθρομβωτική δραστηριότητα και επάγει τη μίτωση στα λεία μυϊκά κύτταρα (17).

1.6 Παράγοντες κινδύνου για φλεγμονή

Η φλεγμονή αποτελεί σημαντικό παράγοντα έναρξης, προόδου και έκβασης της αθηροσκλήρωσης. Προοπτικές έρευνες έχουν δείξει την ύπαρξη σχέσης μεταξύ των επιπέδων της CRP και των μακροπρόθεσμων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Η CRP θεωρείται περιφερικός δείκτης φλεγμονής, ο οποίος αντανακλά τις επιπτώσεις των ξεκάθαρων αγγειακών ή μη αγγειακών φλεγμονωδών

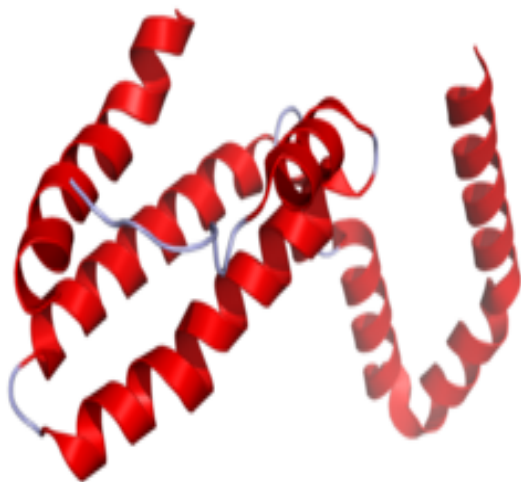
μηχανισμών. Τέτοιου είδους φλεγμονώδεις μηχανισμοί, οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα μεσολαβητών, συμπεριλαμβανομένου των κυταροκινών που παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της αθηρογένεσης ή στην αστάθεια των αθηροματικών πλακών. Ωστόσο, το ερέθισμα το οποίο προκαλεί την παραγωγή CRP και προκαλεί έτσι τη δημιουργία της συστηματικής φλεγμονής σε φαινομενικά υγιή άτομα, δεν είναι εντελώς κατανοητό. Αυξημένα επίπεδα CRP συνδέονται στενά με δείκτες παχυσαρκίας (λιπώδης ιστός) όπως BMI, αντιστακώνοντας το γεγονός ότι ο λιπώδης ιστός αποτελεί σημαντική πηγή κυταροκινών και παράγει περίπου το 25% της κυκλοφορούσας IL6, την κύρια κυταροκίνη υπεύθυνη για την απάντηση οξείας φάσης. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί συστηματικής φλεγμονής που οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα CRP, περιλαμβάνει καταστάσεις όπως υπεργλυκαιμία, χαμηλή φυσική δραστηριότητα και λιπώδης διήθηση ήπατος. Πρόσφατες έρευνες υποδεικνύουν ότι η ενδοπνευμονική φλεγμονή αποτελεί ένα ακόμη πιθανό μη αγγειακό ερέθισμα συστηματικής φλεγμονής (20).

Το κάπνισμα αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση. Ο ακριβής όμως μηχανισμός με τον οποίο το κάπνισμα προάγει την αθηρωμάτωση παραμένει άγνωστος. Η συστηματική φλεγμονή και η δυσλιπιδαιμία, είναι καταστάσεις παρούσες στους καπνιστές, σε αντίθεση με άτομα τα οποία δεν έχουν καπνίσει ποτέ και είναι φαινομενικά υγιή και υποβλήθηκαν σε στεφανιαία αγγειογραφία (21). Η συστηματική φλεγμονή προηγείται και προβλέπει την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη στους ενήλικες, τουλάχιστον όσο αφορά τους μη καπνιστές που ανήκουν στη λευκή φυλή. Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί τόσο φλεγμονώδες όσο και μεταβολικό νόσημα και για το λόγο αυτό, όλες οι πηγές συστηματικής φλεγμονής δεν δρουν με τον ίδιο τρόπο, προκαλώντας κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη (22).

Σε ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό, η χρόνια συστηματική φλεγμονή προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή οξειδωτικού στρες και αυτό ενδεχομένως να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριοσκληρωτικής ή ισχαιμικής καρδιοπάθειας (23).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΙΝΤΕΡΛΕΥΚΙΝΗ 10 (IL10)

2.1 Εισαγωγή



Εικόνα 2.1: Κρυσταλλική δομή IL10

Η ανακάλυψη της IL10 έγινε ταυτόχρονα από δυο ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες. Μια από αυτές, αναγνώρισε ένα διαμεσολαβητή προερχόμενο από τα Β κύτταρα, ο οποίος συνδιδεγείρει την απόπτωση των ενεργοποιημένων θυμοκυττάρων (24,25). Η δεύτερη ταυτοποίηση της IL10, προήλθε από μια έρευνα πάνω στην ετερογενή φύση των βοηθητικών T-κυττάρων, καθώς και στην εκτίμηση ότι διαφορετικοί υποπληθυσμοί των T-κυττάρων (Th1 και Th2), ρυθμίζουν είτε τη

δια μέσω κυττάρων, είτε τη δια μέσω αντισωμάτων ανοσολογική απάντηση (26). Το γεγονός ότι τα δυο αυτά φαινόμενα ανοσίας, αποτελούν συχνά και αποκλειστικά συμβάντα, οδηγεί στο συμπέρασμα της ύπαρξης μιας διασταυρούμενης ρύθμισης μεταξύ των Th1 και Th2 κυττάρων. Βασισμένοι στο συμπέρασμα αυτό, ο Mossman και συνεργάτες (11), δημιούργησαν μια μέθοδο ταυτοποίησης της δραστηριότητας που εμφάνιζαν τα Th2 κύτταρα, η οποία καταστέλλει την παραγωγή κυτταροκινών από τα Th1 κύτταρα. Η μέθοδος αυτή, επέτρεψε την απομόνωση ενός πρότυπου μορίου, το οποίο αρχικά περιγράφηκε ως ανασταλτικός παράγοντας σύνθεσης κυτταροκινών (CSIF) και έπειτα καθορίστηκε ως IL10 (24).

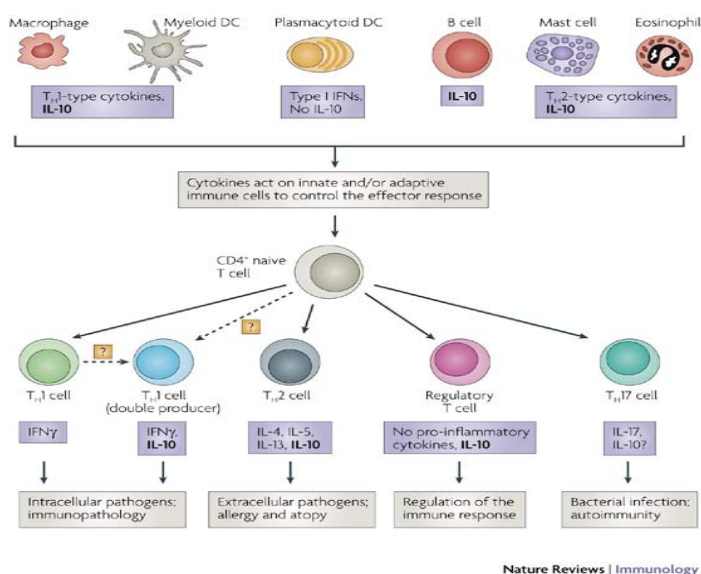
Η IL10 είναι μια κυτταροκίνη, που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος. Παρόλο που η IL10 είναι γνωστό ότι διαδραματίζει διαφορετικούς ρόλους στο ανοσοποιητικό σύστημα, οι δυο κύριες δράσεις της περιλαμβάνουν την παρεμπόδιση της παραγωγής κυτταροκινών από τα μακροφάγα, καθώς επίσης και την παρεμπόδιση της επικουρικής δράσης των μακροφάγων κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησης των T – κυττάρων (27). Τα αποτελέσματα των δράσεων αυτών της IL10, της προσδίνουν έναν αντιφλεγμονώδη ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα.

Οι δυο διαφορετικές προσεγγίσεις οι οποίες οδήγησαν στην ανακάλυψη της IL10, αποτελούν χαρακτηριστικό παράδειγμα της πλειοτροπικής δράσης της κυτταροκίνης αυτής, η οποία διαδραματίζει τόσο ανοσορυθμιστικό όσο και διεγερτικό ρόλο (24).

2.2 Δομή

Η ανθρώπινη IL10 είναι ένα διμερές με μοριακό βάρος 37kDa. Κάθε μονομερές αποτελείται από 160 αμινοξέα, με μοριακό βάρος 18.5kDa (27). Η IL10 ποντικών (mIL10), είναι και αυτή ομοδιμερές μοριακού βάρους 35 kDa, η οποία διαφέρει από την ανθρώπινη στη γλυκοζυλίωση του N-τελικού άκρου. Τόσο η ανθρώπινη ιντερλευκίνη 10, όσο και αυτή των ποντικών, περιέχουν εσωτερικούς δισουλφιδικούς δεσμούς, απαραίτητους για την βιολογική της δράση (28).

2.3 Πηγές



Εικόνα 2.2: Πηγές IL10

συντίθεται αργότερα από άλλες κυτταροκίνες ανοσορύθμισης, από ενεργοποιημένα T-κύτταρα ή μονοκύτταρα (28). Το κατά πόσο είναι σε θέση τα ανθρώπινα κερατινοκύτταρα να παράγουν IL10, όπως συμβαίνει με τα αντίστοιχα κύτταρα ποντικίου, αποτελεί θέμα υπό συζήτηση. Ωστόσο, την κύρια πηγή προέλευσης της IL10 την αποτελούν τα μακροφάγα (27).

Η παραγωγή της IL10 μπορεί να διεγερθεί από διάφορους παράγοντες. Στα μακροφάγα που αποτελούν και την κύρια πηγή της IL10, η παραγωγή της διεγείρεται

Η ιντερλευκίνη 10 παράγεται κυρίως από την υποομάδα TH2 των CD4⁺ βοηθητικών κυττάρων. Ωστόσο, παράγεται και από μερικά ενεργοποιημένα B-κύτταρα, κάποια TH1 κύτταρα (στους ανθρώπους), ενεργοποιημένα μακροφάγα και από άλλα κύτταρα πίνακας 2.1. Έρευνες κινητικής έδειξαν ότι η IL10,

από αρκετούς ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες όπως η ενδοτοξίνη (μέσω του Toll-like 4 και ενεργοποίησή του από τον μεταγραφικό παράγοντα NF-κB), τον TNFα (μέσω του υποδοχέα TNFp55, και ενεργοποίησή του από τον μεταγραφικό παράγοντα NF-κB), τις κατεχολαμίνες και τα φάρμακα που προκαλούν αύξηση του cAMP (μέσω της πρωτεϊνικής κινάσης A, εξαρτώμενης από το CREB-1/ATF-1) (27). Στα ποντίκια, η IL10 εκκρίνεται από ενεργοποιημένα μακροφάγα (27), σπληνικά κύτταρα και περιτοναϊκά B κύτταρα (29). Από τα η υποομάδα CD5+ των κυττάρων ευθύνεται κυρίως για την παραγωγή της IL10 (30). Το mRNA της IL10, έχει ανιχνευτεί επίσης και σε μαστοκύτταρα ποντικίου (31).

Πίνακας 2.1: Κυτταρικές πηγές IL10 (27)

Ομάδα κυττάρων
T2 βοηθητικά κύτταρα
Μονοκύτταρα
Μακροφάγα
B κύτταρα
Ηωσινόφιλα
Μαστοκύτταρα
Κερατινοκύτταρα

2.4 Γονίδιο της IL10

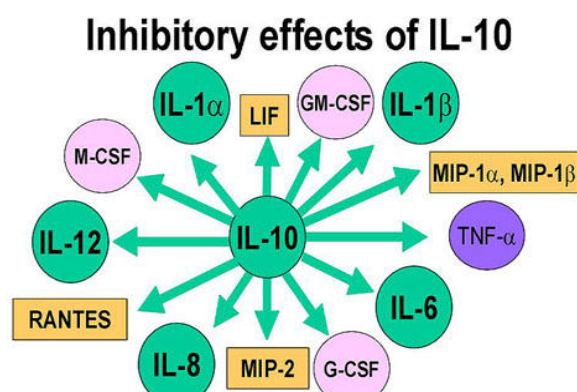
Το γονίδιο για την ανθρώπινη IL10 και αυτή των ποντικών, είναι παρόν ως μοναδικό αντίγραφο στο γονιδίωμα και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 1. Το γονίδιο της ανθρώπινης IL10 αποτελείται από τέσσερα εξόνια σε αντίθεση με την IL10 του ποντικίου, η οποία αποτελείται από πέντε εξόνια, σε διάστημα 5.1kb. Σε νουκλεοτιδικό επίπεδο, η ανθρώπινη IL10 παρουσιάζει 81% ομολογία με την IL10 του ποντικίου. Η μεταγραφή του γονιδίου της IL10, παράγει μια αλυσίδα mRNA 1.4kb στα ποντίκια και 2kb στους ανθρώπους. Η ρύθμιση της μεταγραφής της IL10 δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή. Ακόμη, είναι γνωστό ότι το γονίδιο της hIL10, σχετίζεται με το προϊόν του BCRF-1 γονιδίου του ιού Epstein-Barr (84% ομολογία στο πρωτεϊνικό επίπεδο). Συγκεκριμένα, η πρωτεΐνη αυτή και η ανθρώπινη IL10, σχετίζονται σε μεγαλύτερο βαθμό απ' ότι η ανθρώπινη IL10 με την IL10 του ποντικίου. Για το λόγο αυτό, το γονίδιο BCRF-1 ονομάζεται και ιική IL10 (νIL10). Έρευνες έχουν δείξει ότι η ιική IL10, μοιράζεται την in vitro δραστηριότητα με την

προερχόμενη από τα T-κύτταρα IL10. Η πληροφορία αυτή, θεωρεί ότι ο ιός Epstein-Barr, ενδεχομένως να απέκτησε το γονίδιο της ανθρώπινης ιντερλευκίνης, κατά τη διάρκεια της εξέλιξης του σε μια προσπάθεια να αποκτήσει ικανότητα επιβίωσης, παρεμποδίζοντας την αντι-ιική ανοσία (27).

2.5 Υποδοχέας IL10

Η δράση της IL10, επιτυγχάνεται δια μέσω ενός συγκεκριμένου συμπλέγματος υποδοχέων στην επιφάνεια του κυττάρου, το οποίο εκφράζεται από ποικιλία κυττάρων ιδιαίτερα ανοσολογικών κυττάρων (27). Ο υποδοχέας της IL10 αποτελείται από 2 διαφορετικές αλυσίδες (α και β CRFB4) και ανήκουν στην οικογένεια II των υποδοχέων των κυτταροκινών. Η αλληλεπίδραση του υποδοχέα της IL10 (hIL10R) με την IL10 έχει αναγνωριστεί πρόσφατα και περιγράφηκε ως πολύπλοκη (27) .

2.6 Αντιφλεγμονώδεις Δράσεις



Εικόνα 2.3: Ανασταλτικές δράσεις IL10

φλεγμονώδεις πρωτεΐνες ελέγχονται μεταγραφικά από τον παράγοντα NF-κB, θεωρήθηκε ότι η IL10, ενδεχομένως να ασκεί μέρος της αντιφλεγμονώδους ιδιότητάς της, αναστέλλοντας αυτόν τον μεταγραφικό παράγοντα. Συγκεκριμένα, αρκετές έρευνες έδειξαν ότι η IL10 μπλοκάρει τον NF-κB (p65/p50 ετεροδιμερούς) στα μαστοκύτταρα/μακροφάγα (27).

Η σύνδεση της IL10 με τον υποδοχέα της, έχει σκοπό τη ρύθμιση των βιολογικών δραστηριοτήτων των ανοσοκυττάρων, κερατινοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Σημαντικό για την κατανόηση του ρόλου της IL10, είναι οι δράσεις που ασκεί στην λειτουργία των μυελικών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένου και των μονοκυττάρων, των δενδρικών κυττάρων και των μακροφάγων. Η IL10

εμποδίζει δραστικά την ενεργοποίηση αυτών των κυττάρων, οδηγώντας με τον τρόπο αυτό στη μειωμένη παραγωγή προ-φλεγμονωδών διαμεσολαβητών, συμπεριλαμβανομένου κυτταροκινών και χημειοκινών, μορίων προσκόλλησης και ειδικά μορίων προσκόλλησης των T-κυττάρων με αποτέλεσμα τη μειωμένη διέγερση των T-κυττάρων (32,33). Οι δράσεις αυτές, αποτελούν σημαντικό μέρος της αντιφλεγμονώδους και ανοσοκατασταλτικής επίδρασης της IL10. Η ανασταλτική δράση της IL10 στις λειτουργίες των κοκκιοκυττάρων, των βοηθητικά T1 κυττάρων, των NK κυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων, συμβάλει στον κεντρικό ρόλο της ως “ αποθαρρυντή” της φλεγμονής.

Είναι φανερό από τις ποικίλες και σημαντικές δράσεις της IL10, ότι εμπλέκεται στους μηχανισμούς και επηρεάζει πολλές ανθρώπινες ασθένειες και ιδιαίτερα εκείνες που έχουν ανοσολογική αιτιολογία ή χαρακτηριστικά. Όντως, πολλές έρευνες έχουν δείξει τον ρόλο της IL 10 σε λοιμώδεις ασθένειες, οξείες ή χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, καρκίνο, μεταμοσχεύσεις και αυτοάνοσες νόσους (34). Η αντιφλεγμονώδης δράση της IL10, έχει οδηγήσει σε πολυάριθμες *in vitro* και *in vivo* έρευνες, δείχνοντας τα ευεργετικά αποτελέσματα της σε μοντέλα σήψης (35), ενδοτοξαμία (36), παγκρεατίτιδα (37), κερατίτιδα, ηπατίτιδα (38). Επίσης, χορήγηση IL10 σε μοντέλα ζώων, μείωσε την φλεγμονή σε ρευματοειδή αρθρίτιδα (39) και σε φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου (40,41) και έδειξε κάποια ικανοποιητικά αποτελέσματα σε κλινικές μελέτες στις φάσεις I και II για αυτά τα νοσήματα (42,43).

2.7 Ανοσοδιεγερτικές δράσεις

Η IL10, αποδίδει επίσης μια μεγάλη ποικιλία ανοσοδιεγερτικών δράσεων πάνω σε επιλεγμένους τύπους κυττάρων και οι δράσεις αυτές ενδεχομένως να περιορίζονται σε συγκεκριμένα είδη οργανισμών. Αυτό, συμπεριλαμβάνει την αύξηση της βιωσιμότητας *in vitro*, καθώς και την αύξηση της έκφρασης των MCH ταξης II κυττάρων B κυττάρα προερχόμενα από τον σπλήνα μη διεγερμένων ποντικών (44). Σε ενεργοποιημένα β κύτταρα, η IL10 αυξάνει τόσο τον πολλαπλασιασμό, όσο και τη διαφοροποίηση σε κύτταρα που εκκρίνουν αντισώματα. Αυτό έχει αποδειχθεί χρησιμοποιώντας ανθρώπινα B κύτταρα, ενεργοποιημένα είτε δια μέσω των υποδοχέων Ig, είτε μέσω συνδυασμού των αντισωμάτων CD40 και της

IL4. Στα συστήματα αυτά, η IL10 ενισχύει την σύνθεση του DNA και την επέκταση των ενεργοποιημένων κυττάρων, καθώς επίσης διεγείρει και τη διαφοροποίησή τους σε κύτταρα που παράγουν αντισώματα, τα οποία εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες από IgM, IgG και IgA αντισώματα (45,46).

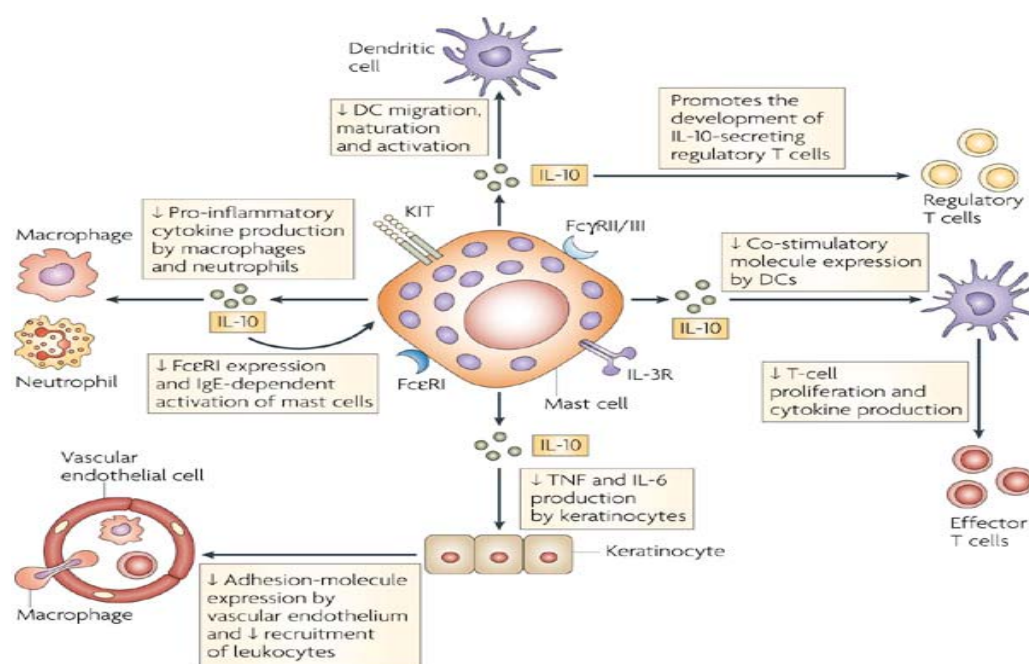
Επιπρόσθετα από μελέτες πάνω σε B κύτταρα, βρέθηκε ότι η IL10 αποτελεί διεγέρτη πληθώρας κυττάρων. Ενισχύει *in vitro* τον πολλαπλασιασμό των θυμοκυττάρων ποντικού (25) και για το λόγο αυτό, ενδεχομένως να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη των T-κυττάρων. Η IL10, διεγείρει επίσης ενεργοποιημένα CD8⁺ T-κύτταρα ανθρώπων (47). Η IL10 αποτελεί επίσης διεγερτικό παράγοντα σε μαστοκύτταρα ποντικού, όπου συνεργιστικά με την IL3 και την IL4, προκαλούν τον πολλαπλασιασμό τους.

Πίνακας 2.2: Δράσεις της IL 10 σε ανοσολογικά κύτταρα (27)

Ομάδα κυττάρων	Αναστολή	Επαγωγή
Κύτταρα Langerhans Δερματικά δενδριτικά κύτταρα	Αντιγονοπαρουσιαστικότητα Έκφραση CD86, αντιγονοπαρουσιαστικότητα	Παραγωγή IL1RA, διαλυτών υποδοχέων TNF
Μονοκύτταρα/μακροφ άγα	Παραγωγή TNFα, IL1,5,8,12, έκφραση MCH τύπου II, CD86, CD54,CD40,αντιγονοπαρουσιαστικότη τα	
Ηωσινόφιλα	Απελευθέρωση IL8, GM-CSF	
Ουδετερόφιλα	Παραγωγή TNFα, IL1, IL8	Παραγωγή IL-1RA
Μαστοκύτταρα	Παραγωγή TNFα	Ανάπτυξη, απελευθέρωση αντιγόνων επαγόμενα από ισταμίνη
T κύτταρα	Παραγωγή IL2, IFN-γ, πολ/σμο προκαλούμενος από μίτωση	Κυτταροτοξικότητα Ανάπτυξη, σύνθεση IgE
NK κύτταρα	Ικανότητα έκκρισης TNFα, IL6(?) Καμία επίδραση	
B κύτταρα Κερατινοκύτταρα		

2.8 Δράση IL10 στο ανοσοποιητικό σύστημα

Όπως και άλλες κυτταροκίνες, έτσι και η IL 10 επηρεάζει πολύπλευρα τις λειτουργίες διαφόρων κυττάρων όπως τα λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα, φυσικά κύτταρα φονιάδες (NKC) και τα δενδριτικά κύτταρα. Συγκεκριμένα, η IL 10, είναι μια κυτταροκίνη η οποία ρυθμίζει την ανοσοπροκαλούμενη φλεγμονή. Φαίνεται, πως η IL 10 έχει δυο κύριες δράσεις: (α) την αναστολή της παραγωγής κυτταροκινών (TNF, IL 1, IL 12 και χημειοκίνες) από τα μακροφάγα και (β) την αναστολή των βοηθητικών λειτουργιών των μακροφάγων στην ενεργοποίηση των T κυττάρων. Η IL 10 φέρνει σε πέρας την τελευταία λειτουργία μέσω της μειωμένης έκφρασης των NHC class II μορίων και κάποιων συνδιεγερτών. Το αθροιστικό αποτέλεσμα αυτών των δράσεων, είναι η αναστολή της ανοσοπροκαλούμενης μέσω των T κυττάρων φλεγμονής. Η IL 10 έχει επίσης διεγερτικές δράσεις πάνω στα B κύτταρα και μπορεί να δράσει ως αναστρεπτικός παράγοντας για την παραγωγή της IgG4 στους ανθρώπους (28).



Nature Reviews | Immunology

Εικόνα 2.4: Δράσεις IL10 σε διάφορα κύτταρα

Πίνακας 2.3: Δράσεις της IL 10 σε ανοσολογικά κύτταρα (48)

T-λεμφοκύτταρα	Αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και την παραγωγή κυτταροκινών (IL2) από τα ανθρώπινα T-κύτταρα
	Ρυθμίζει αρνητικά την ρύθμιση των MHC συμπλεγμάτων σε μονοκύτταρα → λιγότερα συμπλέγματα MHC για αλληλεπίδραση με τα ενεργά T-κύτταρα (28)
	Αναστέλλει την σύνθεση INF γ από τα CD8+ T-κύτταρα (28)
	Διεγείρει την χημειοταξία, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των ανθρώπινων CD8+ T-κυττάρων
	Αναστέλλει την απόπτωση των T-κυττάρων επιμηκύνοντας την επιβίωση τους
Μακροφάγα/Μονοκύτταρα	Επηρεάζει τη μορφολογία, το φαινότυπο και την παραγωγή των κυτταροκινών
	Αναστέλλει την έκφραση της τάξης II MHC κυττάρων από τα μονοκύτταρα (28)
	Αναστέλλει την προκαλούμενη από την INF γ έκφραση των ICAM1
	Αναστέλλει την παραγωγή κυτταροκινών (IL1a, IL1b, IL6, IL8, TNFa) από τα μακροφάγα
	Αναστέλλει την έκφραση της IL12 από τα μονοκύτταρα (28)
	Αναστέλλει τη δική της παραγωγή (IL10) από τα μονοκύτταρα, δηλώνοντας μηχανισμό αυτορύθμισης
NK κύτταρα	Αναστέλλει την παραγωγή INF γ
	Επάγει την κυτταροτοξική δράση των NK κυττάρων έναντι κυττάρων όγκου ανθεκτικών στα NK κύτταρα (28)
B-λεμφοκύτταρα	Επάγει την έκφραση της τάξης II MHC αντιγόνου
	Αυξάνει την επιβίωση των B κυττάρων (28)
	Επάγει τη διαφοροποίηση των B κυττάρων (28)

2.9 Έκφραση IL10 σε νοσήματα

Η σημαντική αντιφλεγμονώδης δράση της IL10 και η ικανότητά της να δρα ως κύριος καταστολέα της κυταρικής ανοσίας ανέπτυξε το ερώτημα της έκφρασης της IL10 κάτω από παθοφυσιολογικές καταστάσεις. Τόσο η υπερέκφραση (στο λέμφωμα), όσο και η έλλειψη IL10 (στο ευερέθιστο έντερο και στην ψωρίαση), βρέθηκαν και φαίνεται να έχουν παθοφυσιολογική σημασία (27).

Οι Kruger-Kraskagakes και οι συνεργάτες του (1994), κατάφεραν να δείξουν μια σημαντική έκφραση του mRNA της IL10 στο μελάνωμα και στις μεταστάσεις αυτού, αλλά όχι και σε υγιές δέρμα. Συγκεκριμένα, βρήκαν τόσο το mRNA IL10 όσο και της πρωτεΐνη της IL10 σε 3 από τα 13 κύτταρα του μελανώματος. Αυτό δείχνει ότι τα κύτταρα του μελανώματος, συνεισφέρουν τουλάχιστον στην υπερέκφραση της IL10 σε κακώσεις μελανώματος. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν και άλλοι ερευνητές. Υπάρχουν αναφορές ωστόσο υπερέκφρασης της IL10 σε βασικά κύτταρα και κύτταρα καρκινώματος. Υψηλά επίπεδα IL10 έχουν περιγραφεί και σε ασθενείς με non Hodgkin's λέμφωμα, αλλά και σε ασθενείς με Hodgkin's λέμφωμα αλλά και σε άλλα είδη λεμφώματος.

Υπάρχουν, λοιπόν, στοιχεία που οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η υπερέκφραση της IL10 σε διάφορες κακοήθεις καταστάσεις, ενδεχομένως να συνεισφέρει στην ανάπτυξη όγκων, ιδιαίτερα όταν καταστέλλεται η αντι-ογκοτική ανοσολογική απάντηση. Ακόμα, η IL10 μπορεί να θεωρηθεί και παράγοντας ανάπτυξης όγκων στα κύτταρα, σε συγκεκριμένους όγκους όπως είναι το λέμφωμα των B κυττάρων και το μελάνωμα (27).

Η IL10 έχει ερευνηθεί και σε διάφορες περιπτώσεις ανοσολογικών νοσημάτων με ταυτοποιημένο αυτοαντιγόνο. Στις περιπτώσεις αυτές βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα IL10 και φαίνεται να παίζουν σημαντικό παθοφυσιολογικό ρόλο. Έτσι, λοιπόν, σε αντίθεση με αρκετές κακοήθεις και αυτοάνοσες νόσους η σημαντική ανεπάρκεια IL10 παρά η υπερέκφραση, μπορεί να θεωρηθεί σημαντικής παθοφυσιολογικής σημασίας.

Αυξημένα επίπεδα IL10 βρέθηκαν σε ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση (SSc) σε σχέση με υγιή άτομα, παρόλο που ο ρόλος της δερματικής IL10 στην SSc δεν είναι ακόμα γνωστός. Ερευνητές έδειξαν ότι η έκφραση του mRNA της IL10 στην

ψωρίαση ήταν σημαντικά χαμηλότερη από ότι στην ατοπική δερματίτιδα ή στο δερματικό λέμφωμα T κυττάρων. Τα επίπεδα του mRNA της IL10 δε διέφεραν από εκείνα υγιών ατόμων, παρόλη την υπερέκφραση μεγάλου αριθμού προφλεγμονωδών κυτταροκινών .

Μεγάλος αριθμός ερευνών, έχουν δείξει μια συνακόλουθη σχέση μεταξύ της IL10 και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (AA). Η IL10 έχει συσχετιστεί με την αυξημένη παραγωγή αυτοάνοσων νοσημάτων και ενεργοποιημένα β κύτταρα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (27).

2.10 IL10 και δείκτες φλεγμονής.

Λαμβάνοντας υπόψιν όλους τους παράγοντες που λαμβάνουν μέρος στη διαδικασία της φλεγμονής, μπορούμε να δεχτούμε την ύπαρξη αλληλεπιδράσεων τόσο μεταξύ προ και αντί-φλεγμονωδών παραγόντων, όσο και μεταξύ διαφόρων καταστάσεων φυσιολογικών ή παθολογικών και την έκκριση ή αναστολή της δραστηριότητας των παραγόντων αυτών.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης άσθματος και αυτοάνοσων νοσημάτων. Η εμφάνιση των νοσημάτων αυτών, θεωρήθηκε ότι προκαλείται τουλάχιστον κατά ένα μέρος από την μειωμένη ανοσιακή ανοχή, ως αποτέλεσμα των ανοσολογικών αλλαγών που προκαλούνται από τις αδιποκίνες (λεπτίνη και αδιπονεκτίνη) και τις κυτταροκίνες (IL6, TNFα), που εκκρίνονται από τον λευκό λιπώδη ιστό. Η αύξηση του σωματικού βάρους, αυξάνει τα επίπεδα IL6, TNFα και λεπτίνης. Η IL6 και η λεπτίνη, μειώνουν τη δράση των ρυθμιστικών T λεμφοκυττάρων. Επιπλέον, η αδιπονεκτίνη, η οποία μειώνεται με την αυξανόμενη παχυσαρκία, μειώνει την έκκριση της IL10 από τα μακροφάγα και τα λιποκύτταρα. Οι αλλαγές αυτές όσο αφορά την IL10, IL6 και την λεπτίνη, μειώνουν την ρυθμιστική αποτελεσματικότητα των ρυθμιστικών T κυττάρων, με αποτέλεσμα αυτό να οδηγεί σε μειωμένη ανοσολογική ανοχή του οργανισμού απέναντι στα αντιγόνα. Στις εγκύους, οι ανοσολογικές αυτές αλλαγές προερχόμενες από την παχυσαρκία, μπορεί να μεταφερθούν και στο έμβρυο, μέσω επιγενετικής κληρονομικότητας, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο εμφάνισης ατοπικού νοσήματος (49).

Οι περισσότερες οξείες και χρόνιες ηπατικές παθήσεις, χαρακτηρίζονται από φλεγμονώδεις διεργασίες, με αυξημένη έκφραση ποικίλων προ και αντι-

φλεγμονωδών κυτταροκινών στο ήπαρ. Οι κυτταροκίνες αυτές, αποτελούν την κινητήριο δύναμη πολλών φλεγμονώδων ηπατικών διαταραχών, που συχνά καταλήγουν σε κίρρωση και ίνωση. Η αλκοολική ηπατίτιδα, αποτελεί μια πρότυπη ασθένεια η οποία συνδέεται με τον TNFa (50). Η ικανότητα της ενδογενούς IL10 να ρυθμίζει την ανοσολογική απάντηση και να περιορίζει την ηπατοτοξικότητα, έχει δειχθεί σε πολλά μοντέλα ηπατικής βλάβης. Έτσι, λοιπόν, σε ασθενείς με αλκοολική ηπατική νόσο, το αντιφλεγμονώδες σύστημα του οργανισμού είναι σε εγρήγορση. Παρόλα αυτά όμως, σε ασθενείς με οξεία αλκοολική ηπατίτιδα, η παραγωγή IL10 φαίνεται να μην επαρκεί και να μην είναι σε θέση να ρυθμίσει την TNFa κυτοτοξικότητα, η οποία προκαλείται από τον TNFRp55 (υποδοχέας TNF) (51).

Η καρδιαγγειακή πάθηση συνδέεται με τη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση σε ασθενείς τελικού σταδίου με νεφρική ανεπάρκεια (ESRD). Η επιταχυνόμενη αθηροσκληρωτική διαδικασία της νεφρικής ανεπάρκειας, ενδεχομένως να περικλείει διάφορες διαδικασίες, όπως το οξειδωτικό στρες, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την αγγειακή ασβεστοποίηση, σε ένα πεδίο συνεχούς συστηματικής φλεγμονής, με εξασθενημένη τη λειτουργία των ουδετερόφιλων και των T-κυττάρων, όπως και τη δυσλειτουργία του δικτύου των κυτταροκινών. Παρόλο που ένας μεγάλος αριθμός προ και αντι-φλεγμονώδων κυτταροκινών παίζουν σημαντικό ρόλο, πρόσφατα δεδομένα θεωρούν ότι η αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη IL10 και κυρίως οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες IL6 και TNFa, παίζουν τον κύριο ρόλο στην ανάπτυξη της δυσλειτουργίας των T_H κυττάρων και συνεπώς και της καρδιακής πάθησης (52).

Η χρόνια συστηματική φλεγμονή αποτελεί εκτός των άλλων, χαρακτηριστικό τόσο των καρδιαγγειακών νοσημάτων, όσο και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Η συστηματική άσκηση, προσφέρει προστασία ενάντια των παραγόντων θνητότητας και κυρίως ενάντια στη αθηροσκλήρωση, και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η συστηματική άσκηση προκαλεί αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα. Κατά τη διάρκεια της άσκησης, από τις μυϊκές ίνες παράγεται IL6. Η IL6 διεγείρει την παρουσία στην κυκλοφορία αντιφλεγμονώδων κυτταροκινών όπως IL1ra (IL1 ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL1) και IL10 και εμποδίζει την παραγωγή του TNFa (22).

Βέβαια, η IL10 ασκεί ανοσοδιεγερτική επίδραση στα B-κύτταρα προκαλεί ανάπτυξη κυτταροτοξικών T-κυττάρων και θυμοκυττάρων. Σε μαστοκύτταρα, προερχόμενα από CD4⁺/CD133⁺ κύτταρα, η IL10 αναστέλλει τη δράση της IL6 και

του TNFα και την προκαλούμενη από την IL6 παραγωγή της προσταγλαδίνης E1 και E2.

Τόσο η IL4 όσο και η IL10, αναστέλλουν την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, προερχόμενων από μονοκύτταρα/ μακροφάγα και ουδετερόφιλα. Ενώ η IL4 ενισχύει την παρουσία αντιγόνων από μακροφάγα/ μονοκύτταρα και δένδριτικά κύτταρα, η IL10 την αναστέλλει. Με τον τρόπο αυτό, τόσο η IL4 όσο και η IL10 είναι σε θέση είτε να διεγείρουν είτε να αναστείλουν τον πολλαπλασιασμό T-κυττάρων (53).

Η IL10 καθώς και η ιική IL10 (vIL10) μειώνουν δυναμικά τον πολλαπλασιασμό ανθρώπινων T-κυττάρων και CD4⁺ T-κυττάρων κλώνων, όταν μονοκύτταρα χρησιμοποιούνται ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Σε αντίθεση, τόσο η IL10 όσο και η vIL10 δεν επηρεάζουν τον προκαλούμενο από αντιγόνα πολλαπλασιασμό των λεμφοβλαστικών κυττάρων Epstein-Barr (EBV-LCL). Παρόλο που η IL10 και η vIL10 καταστέλλουν την παραγωγή της IL1α, IL1β, TNFα και IL6 από τα μονοκύτταρα, αποκλείστηκε ότι οι κυτταροκίνες παίζουν ρόλο στον προκαλούμενο από αντιγόνο πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων. Επιπλέον, προσθήκη μεγάλων συγκεντρώσεων IL1α, IL1β, IL6 και TNFα, στις καλλιέργειες αυτές, δεν επηρεάζει τον προκαλούμενο από την IL10 και vIL10 πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων (54).

Σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο, υποβόσκει συστηματική φλεγμονή και τα υψηλά επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών είναι κοινά. Σε ασθενείς που κάνουν αιμοκάθαρση, ο προστατευτικός ρόλος της IL10 ενάντια στη συστηματική φλεγμονή είναι φανερός. Ο αντιφλεγμονώδης μηχανισμός της IL10 περιορίζει την παραγωγή μεγάλου αριθμού προφλεγμονωδών παραγόντων. Ο γονότυπος της IL10, επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τις τιμές διακύμανσης της CRP, τον πιο συχνά χρησιμοποιούμενο παράγοντα φλεγμονής σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση (55).

Η IL10 παρόλη την πλειοτροπική της δράσης, συμπεριλαμβανομένου της αδρανοποίησης των μακροφάγων και των T-κυττάρων (56), παρουσιάζει προστατευτική δράση ενάντια στην αθηρογένεση (57). Πρόσφατα δείχθηκε ότι η αδιπονεκτίνη προκαλεί την έκφραση της IL10 από ανθρώπινα μακροφάγα (58) και οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις της αδιπονεκτίνης προκαλούνται εν μέρει από την επαγωγή της IL10. Επιπλέον, η παραγωγή της IL10 από LPS, αναστέλλεται σε

καταστάσεις όπως το μεταβολικό σύνδρομο και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (59). Η αδιπονεκτίνη, έχειδειχθεί ότι σχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο περισσότερο από κάθε άλλο φλεγμονώδη παράγοντα. Η IL10 ως μια ισχυρή αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη, σχετίζεται θετικά με την αδιπονεκτίνη, κυρίως σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, τα οποία προσδιορίζονται από τα κριτήρια του IDF. Τα στοιχεία αυτά, υποδεικνύουν ότι η IL10 ενδεχομένως να εμπλέκεται στο δίκτυο φλεγμονής του μεταβολικού συνδρόμου, σε σχέση με την αδιπονεκτίνη (60).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Διατροφή – Ιστορική αναδρομή

Η σχέση της διατροφής και της υγείας είναι γνωστή από την αρχαιότητα. Ο πατέρας της Ιατρικής, Ιπποκράτης (460 π.Χ.) συνέδεσε τη σωστή διατροφή με την καλή υγεία λέγοντας ότι `` Η σωστή διατροφή είναι θεμέλιο υγείας και φάρμακο κάθε ασθένειας `` , αλλά και ότι `` Η θετική υγεία απαιτεί γνώση της πρωτογενούς σύστασης του ατόμου και των δυνατοτήτων διαφόρων τροφίμων, τόσο εκείνων που ενυπάρχουν, όσο και εκείνων που προέρχονται από τη δεξιότητα του ανθρώπου ``.

Η άποψη αυτή του Ιπποκράτη, έχει επαληθευτεί επανειλημμένα στις μέρες μας, προδίδοντας στη διατροφή κύριο ρόλο όσο αφορά την έκβαση της δημόσιας υγείας. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν επισφραγίσει την σχέση διατροφής-υγείας, προκαλώντας έτσι την εφαρμογή ποικίλων προγραμμάτων από διεθνής οργανισμούς, γύρω από θέματα διατροφής, τόσο για πρόληψη όσο και για τη θεραπεία νοσημάτων στα οποία η διατροφή κατέχει εξέχοντα ρόλο.

Το πρώτο μισό του 20^{ου} αιώνα, η σχέση της διατροφής με την παγκόσμια υγεία αφορούσε κυρίως διατροφικές ανεπάρκειες και συγκεκριμένα ασθένειες που προκαλούνταν από ανεπαρκείς προσλήψεις τόσο μακροθρεπτικών, όσο και μικροθρεπτικών συστατικών. Το διάστημα μεταξύ του 2^{ου} παγκοσμίου πολέμου και της δεκαετίας του 1980, μεσολάβησαν επιστημονικές ανακαλύψεις στη γεωργική παραγωγή, που οδήγησαν σε αύξηση της παραγωγής ζωικού λίπους και πρωτεΐνης, ενώ τα γαλακτοκομικά δεν αποτελούσαν πλέον προνόμιο συγκεκριμένων κοινωνικών τάξεων. Έτσι, λοιπόν, το πρόβλημα των διατροφικών ανεπαρειών αποτέλεσε παρελθόν για τις ανεπτυγμένες χώρες, ενώ η γενικότερη κατάσταση θρέψης του πληθυσμού επέφερε αντίσταση στα λοιμώδη νοσήματα και σημαντική αύξηση στο προσδόκιμο επιβίωσης (61).

Στις μέρες μας όμως, η αφθονία και η κατάχρηση συγκεκριμένων τροφίμων και η υιοθέτηση του `` Δυτικού τύπου `` διατροφής σε πολλές χώρες παγκοσμίως, φαίνεται να δίνει νέα τροπή στη σχέση διατροφής- υγείας, που αφορά την υπερκατανάλωση τροφής και που έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση χρόνιων νοσημάτων όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, καθώς και διάφορες μορφές καρκίνου κ.α.

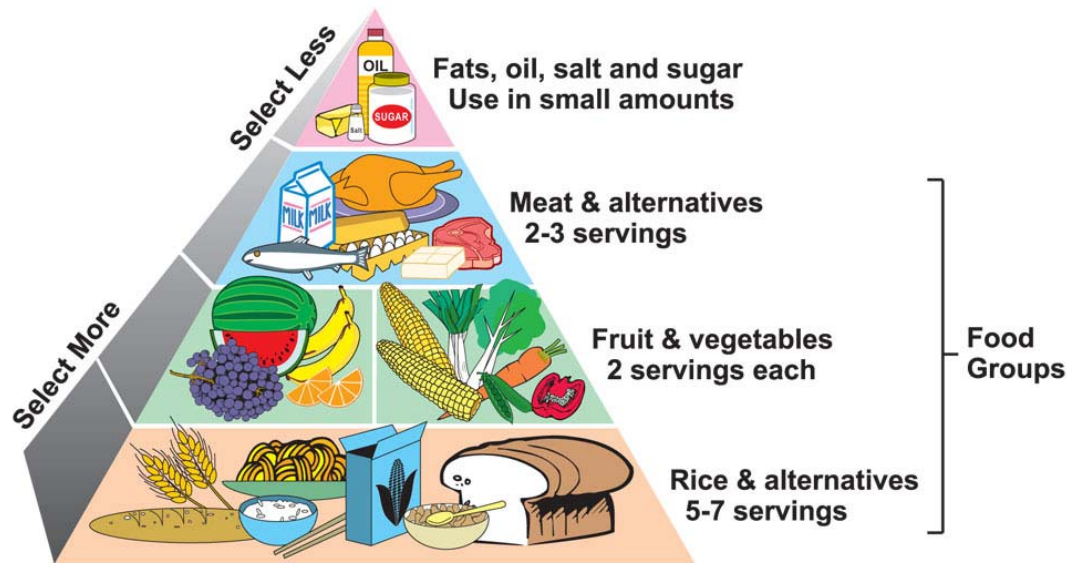
Ο Keys ήταν από τους πρώτους επιστήμονες που αναφέρθηκαν στη σχέση της διατροφής με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, βασιζόμενος στα αποτελέσματα που έδειξε η μελέτη των Επτά Χωρών, διατυπώνοντας και μαθηματικά την σχέση του προσλαμβανόμενου διαιτητικού λίπους με τα επίπεδα χοληστερόλης στον ορό (62). Η μελέτη των Επτά Χωρών ήταν από τις πρώτες μελέτες που επισφράγισαν την σχέση της διατροφής και των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ακολούθησαν πληθώρα μελετών τα τελευταία 30 χρόνια που επιβεβαίωναν ολοένα και περισσότερο την σχέση και αρκετές πλέον από αυτές έχουν τεκμηριώσει τη σχέση συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων με τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα, καθώς και με άλλα νοσήματα που περικλείουν τη διαδικασία της φλεγμονής.

Η ισχυρή συσχέτιση της διατροφής με την αθηροματική διαδικασία αλλά και οι φλεγμονώδεις διεργασίες που την συνοδεύουν, δημιούργησαν ένα νέο επιστημονικό πεδίο έρευνας γύρω από τη διερεύνηση της σχέσης της διατροφής με τη φλεγμονώδη διεργασία και το κατά πόσο μπορεί αυτή να επηρεάσει τα επίπεδα της συστηματικής φλεγμονής.

3.1 Μεσογειακή διατροφή

Παρά τις διάφορες εκδοχές της Μεσογειακής Δίαιτας, ορισμένα χαρακτηριστικά παραμένουν αναλλοίωτα: τα χαμηλά κορεσμένα λίπη, τα υψηλά μονοακόρεστα λίπη, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ κυρίως με τη μορφή του κρασιού κατά τη διάρκεια του γεύματος, η υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, οσπρίων και δημητριακών, η μέτρια κατανάλωση ψαριού, γάλακτος και τυριού και η μικρή κατανάλωση κρέατος και των προϊόντων που προέρχονται από αυτό.

Η δημοτικότητα της Μεσογειακής Δίαιτας, έγκειται στα ευρήματα πολυάριθμων επιδημιολογικών μελετών που υποστηρίζουν πως η εμφάνιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων και ορισμένων τύπων καρκίνου είναι χαμηλότερη στις χώρες της Μεσογείου. Έχει προταθεί πως αυτό οφείλεται σε βιολογικά δραστικά συστατικά που περιέχονται στα τρόφιμα της Μεσογειακής Δίαιτας (63).



Εικόνα 3.1 : Απεικόνιση Διατροφικής Πυραμίδας

3.2 Επιδημιολογία

Τα τελευταία χρόνια μεγάλος αριθμός επιστημόνων έχει ασχοληθεί με την επίδραση της διατροφής στη φλεγμονή, τόσο σε επίπεδο μεμονωμένων μικροθρεπτικών (βιταμίνες, αντιοξειδωτικά συστατικά, μέταλλα) και μακροθρεπτικών συστατικών (λίπη, υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, διαιτητικές ίνες), αλλά και σε επίπεδο διατροφικών προτύπων (Μεσογειακή διατροφή). Μεγάλος αριθμός μελετών ασχολήθηκε με την κατανάλωση αλκοόλ και τη σχέση αυτού με διάφορους δείκτες φλεγμονής. Πολλές μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες διερεύνησαν τη σχέση διατροφής και φλεγμονής, μεταξύ των οποίων η NHANES και η Nurses Health Study. Βέβαια, εκτός από τις επιδημιολογικές μελέτες, μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών έχει διεξαχθεί προκειμένου να τεκμηριωθεί η πιθανή σχέση της διατροφής με τη φλεγμονή.

Η κατανάλωση λίπους, έχει συσχετίσει με την θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα με αντίθετους τρόπους. Οι ευεργετικές ιδιότητες των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και ιδιαίτερα των ω3 λιπαρών οξέων, έχουν επανειλημμένα αναφερθεί στην βιβλιογραφία. Αντίθετα, το κορεσμένο λίπος και τα

trans λιπαρά οξέα έχουν συσχετισθεί με αυξημένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα (64-66).

Η αυξημένη κατανάλωση φυτικών ινών με την μορφή κυρίως φρούτων και λαχανικών αλλά και ακατέργαστων οσπρίων και υδατανθράκων, έχει φανεί να έχει προστατευτική δράση όσον αφορά την επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων και της εμπλεκόμενης φλεγμονής. Μελέτες όπως αυτή του Pereira και των συνεργατών, 2004, του Mozaffarian 2005 και η ανασκόπηση του Flight και των συνεργατών, 2006, επισημαίνουν την αντίστροφη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης ακατέργαστων φυτικών ινών και της επίπτωσης των καρδιαγγειακών νοσημάτων ισχύει και είναι στατιστικά σημαντική.

Επίσης, η κατανάλωση τροφίμων με αυξημένη αντιοξειδωτική ικανότητα, έχει συσχετιστεί με την μειωμένη επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Οι αντιοξειδωτικές ουσίες παρέχουν προστασία από την οξείδωση των ελεύθερων ριζών στο σώμα, προφυλάσσοντας έτσι μεταξύ των άλλων και το αγγειακό ενδοθήλιο. (67,68).

Τα επίπεδα της συστηματικής φλεγμονής αξιολογούνται με τη μέτρηση των δεικτών φλεγμονής, οι οποίοι έχουν συσχετισθεί με την αρτηριακή φλεγμονή καθώς επίσης και με την έκβαση καρδιαγγειακών συμβάντων.

Η μεσογειακή διατροφή έγινε γνωστή για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1970, όπου έλαβε χώρα η Μελέτη των Επτά Χωρών. Η μελέτη αυτή, η οποία ξεκίνησε το 1960 από τον Ancel Keys στην Μινεσότα των ΗΠΑ και τους συνεργάτες του, σύγκρινε την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων με τον τρόπο ζωής, σε πληθυσμούς από επτά διαφορετικές χώρες. Οι χώρες που έλαβαν μέρος στην έρευνα αυτή ήταν η Ελλάδα, η Ιταλία, η Γιουγκοσλαβία, η Ιαπωνία, Η Φιλανδία, η Ολλανδία και οι Ηνωμένες Πολιτείες. Στην μελέτη αυτή ερευνήθηκε η υπόθεση ότι οι διαφορές ανάμεσα στους πληθυσμούς στην συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και εγκεφαλικών προκύπτει από μια σχέση φυσικών χαρακτηριστικών και του τρόπου ζωής. Πιο συγκεκριμένα από την σύσταση της διαίτας και την περιεκτικότητά της σε λιπαρά.

Για τον έλεγχο αυτής της υπόθεσης διεξήχθησαν έρευνες από το 1958 έως το 1970 σε πληθυσμούς που αποτελούνταν από άνδρες ηλικίας 40 – 50 ετών, σε δεκαοκτώ περιοχές των επτά χωρών που έλαβαν μέρος στις μελέτες αυτές, με διαρκείς παρακολουθήσεις για τυχόν θανάτους στις ομάδες. Οι περισσότερες από τις

περιοχές αυτές ήταν αστικές και ακολουθούσαν μια τακτική δίαιτα. Στη μελέτη αυτή δεν συμπεριλήφθηκαν γυναίκες, διότι σε αυτές η εμφάνιση καρδιαγγειακών προβλημάτων είναι πιο σπάνια και επιπλέον για να μην εξαπλώνονταν το πεδίο της έρευνας (69).

Στη μελέτη των Επτά Χωρών λάβανε μέρος συνολικά 12.763 άνδρες ηλικίας 40 – 59 ετών από 16 κοινωνικές ομάδες των επτά χωρών. Η Ελλάδα ήταν μια από αυτές τις χώρες που έλαβαν μέρος και 1215 άνδρες από την Κρήτη και την Κέρκυρα συμμετείχαν.

Μετά από αρκετές δεκαετίες συνεχούς έρευνας και παρακολούθησης, η μελέτη των Επτά Χωρών ολοκληρώθηκε στις περισσότερες ομάδες ατόμων που διεξαγόταν. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης προέκυψε ότι οι ομάδες της Μεσογείου και ιδιαίτερα οι Έλληνες (Κέρκυρα και Κρήτη), εμφάνισαν τα χαμηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακών νοσημάτων και θανάτων από τις υπόλοιπες 16 ομάδες που έλαβαν μέρος στην μελέτη. Σύμφωνα με την ανάλυση αυτή, η ηλικία, η συστολική πίεση, η ολική χοληστερόλη και το κάπνισμα είναι κατά βάση οι κυριότεροι παράγοντες εμφάνισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων στην Ελλάδα (70).

Άλλοι σημαντικοί παράγοντες εμφάνισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων εκτός από αυτούς που προαναφέρθηκαν και οι οποίοι μελετήθηκαν, είναι η φυσική κατάσταση, οι διατροφικές συνήθειες και οι γενικότερες συνήθειες της ζωής του ατόμου, η παρουσία στρες και κατάθλιψης, η περιφέρεια του βραχίονα ως δείκτη των μυών του ατόμου, η νοητική κατάσταση καθώς και η αναπνευστική λειτουργία.

Η μελέτη ΕΠΙΚ είναι μια μελέτη που έλαβε χώρα σε 22 ερευνητικά κέντρα σε δέκα Ευρωπαϊκές χώρες και διεξήχθη σε συνεργασία με την Διεθνή Υπηρεσία Έρευνας για τον Καρκίνο (International Agency for Research on Cancer), με σκοπό να μελετηθεί ο ρόλος των βιολογικών, διαιτητικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, καθώς και του τρόπου ζωής στην αιτιολογία εμφάνισης καρκίνου και άλλων χρόνιων νοσημάτων. Η διαδικασία συμμετοχής των Ελλήνων στην μελέτη αυτή, έλαβε χώρα από το 1994 έως το 1999 και συνολικά 28.572 συμμετέχοντες, ηλικίας από 20 έως 86 ετών συγκεντρώθηκαν από όλες τις περιοχές της Ελλάδας (71).

Η συνολική παρακολούθηση των συμμετεχόντων (follow up), διήρκεσε 3,7 χρόνια και όσοι θάνατοι προέκυψαν κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου καταγράφηκαν από τους ερευνητές και βρέθηκαν τα αίτια θανάτου. Τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν από κριτές, οι οποίοι δεν γνώριζαν το σκορ της

μεσογειακής διατροφής των συμμετεχόντων, με σκοπό την όσο δυνατόν καλύτερη αντικειμενική αξιολόγηση και προέκυψαν αποτελέσματα για θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, από καρδιαγγειακά νοσήματα και από καρκίνο.

Όσο αφορά τα αποτελέσματα της μελέτης, βρέθηκε ότι τα μοναδικά τρόφιμα με τα οποία μπορεί να προβλεφθεί η συνολική θνησιμότητα ήταν τα φρούτα και οι ξηροί καρποί καθώς και ο λόγος μονοακόρεστων/ κορεσμένα λιπαρά οξέα. Λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία, τα χρόνια εκπαίδευσης, το κάπνισμα, το BMI, την περιφέρεια μέσης-βραχίονα, την συνολική προσλαμβανόμενη ενέργεια και την συνολική καταναλισκόμενη ενέργεια, οι συσχετίσεις μεταξύ οποιουδήποτε άλλου διαιτητικού συστατικού και της εμφάνισης θνησιμότητας ήταν μη σημαντικές.

Από την γενική θεώρηση της μελέτης καταλήξανε στο συμπέρασμα, ότι η συμμόρφωση με την μεσογειακή διατροφή είναι άμεσα συσχετισμένη με την μείωση της ολικής θνησιμότητας, τόσο από καρδιαγγειακά νοσήματα, όσο και από καρκίνο. Η μείωση αυτή είναι σημαντική, παρόλο που δεν υπάρχει κάποια ισχυρή συσχέτιση κάθε συστατικού της μεσογειακής διατροφής ξεχωριστά. Πιθανοί λόγοι για τη μείωση της θνησιμότητας, να είναι η μικρή ευεργετική επίδραση που ασκεί ξεχωριστά το κάθε συστατικό στο σκορ της μεσογειακής διατροφής (με μεγαλύτερη επίδραση όταν αυτά τα συστατικά είναι όλα μαζί), ή η αλληλεπίδραση των συστατικών της μεσογειακής διατροφής μεταξύ τους, χωρίς να είμαστε σε θέση, τουλάχιστον ακόμα, να ανιχνεύσουμε τον τρόπο με τον οποίο δρα ο μηχανισμός αυτός. (71)

Η μελέτη της Λυόν, είναι μια κλινική μελέτη δευτερογενούς πρόληψης, ο σκοπός της οποίας ήταν να ελέγξει κατά πόσο ο μεσογειακός τύπος διατροφής σε σύγκριση με τον δυτικό τύπο διαίτας, μπορεί να μειώσει τον ρυθμό υποτροπής μετά από ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου. Στη συγκεκριμένη μελέτη συμμετείχαν άτομα τα οποία είχαν επιζήσει από ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου και ήταν τυχαία επιλεγμένα κατά την χρονική διάρκεια Μάρτιος 1988 και Μάρτιος 1992. οι ασθενείς κατάλληλοι για να συμμετάσχουν στη μελέτη αυτή, ήταν μικρότεροι των 70 ετών, κλινικά σταθεροί και δεν είχαν κοινωνικές και ιατρικές παραμέτρους που να περιορίζαν τη δυνατότητάς να συμμετάσχουν σε μια κλινική – διατροφική μελέτη. Η ενδιαμέση ανάλυση έδειξε μια εντυπωσιακά προστατευτική δράση της μεσογειακής διατροφής, μετά από 29 μήνες παρακολούθησης (follow up). Επιπρόσθετα, ερευνήθηκε και η σχέση μεταξύ της υποτροπής του ασθενούς και των διαιτητικών συνηθειών του, καθώς και άλλων παραγόντων κινδύνου (72). Σε όλα τα μοντέλα υποτροπής που

μελετήθηκαν η ομάδα που ακολούθησε τη διατροφή μεσογειακού τύπου είχε μειωμένα περιστατικά υποτροπής, σε σχέση με εκείνη που ακολούθησε δίαιτα δυτικού τύπου.

Πίνακας 3.1: Επιδημιολογικές μελέτες που συνδέουν τη διατροφή με δείκτες φλεγμονής.

ΠΑΡΑΠΟΜΠΗ	ΤΥΠΟΣ ΔΙΑΙΤΑΣ	ΔΕΙΚΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
(64)	↑ κατανάλωση TFA	CRP,IL6,sTNF-R1,sTNF-R2	823 υγιείς γυναίκες	↑10% sTNF-R1, ↑12% sTNF-R2, όχι σημαντική συσχέτιση με CRP, IL6
(67)	Κατανάλωση φρούτων και λαχανικών	CRP	445 Hispanic, 145 non Hispanic	↓ CRP
(65)	↑ κατανάλωση TFA	CRP,IL6,sTNF-R2	730 υγιείς γυναίκες	↑ 73% CRP, ↑ 17% IL6, ↑ 5% sTNF-R2
(73)	Κατανάλωση αλκοόλ	CRP,IL6,TNF-a,PAI-1	2574 άνδρες & γυναίκες 70-79 ετών	Μέτρια κατανάλωση αλκοόλ μειώνει CRP, IL6
(74)	Κατανάλωση αλκοόλ (μπύρα – κρασί)	CRP,λευκά αιμοσφαίρια,ινωδογόνο, αλβουμίνη	2275 άνδρες & 2186 υγιείς γυναίκες	Μέτρια κατανάλωση αλκοόλ μειώνει τους δείκτες φλεγμονής, προστατευτική δράση αιθανόλης ανεξαρτήτου πηγής
(66)	Κατανάλωση ω3 λιπαρών οξέων	CRP,IL6	727 υγιείς γυναίκες 43-69	↑ ω3 μειώνουν τβους δείκτες φλεγμονής
(75)	Κατανάλωση καφέ	CRP,IL6,TNF-a,SAA,λευκά αιμοσφαίρια	ετών, 1514 υγιείς άνδρες & 1528 υγιείς γυναίκες	Μέτρια και συστηματική κατανάλωση καφέ, αυξάνει τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής σε άνδρες και γυναίκες

(76)	Κατανάλωση ψαριού > ή < από 300γρ/εβδ	CRP,IL6,TNF- a,SAA,λευκά αιμοσφαίρια	1514 άνδρες & υγιείς γυναίκες	1528 υγιείς	↓33% CRP, ↓ 33% IL6, ↓21% TNF-a, ↓ 28% SAA, ↓ 4% WBC,
(77)	Κατανάλωση αλκοόλ	CRP,λευκά αιμοσφαίρια, ινωδογόνο	15294 (NHANES III)	άτομα	Κατανάλωση αλκοόλ μειώνει τα επίπεδα δεικτών φλεγμονής
(78)	Διαιτητική κατανάλωση φλαβονοειδών	CRP,IL6	344 γυναίκες	υγιείς	Καμία σημαντική συσχέτιση φλαβονοειδών με CRP,IL6
(68)	Διαιτητική κατανάλωση φρούτων και λαχανικών	CRP, t-PA, ινωδογόνο	3258 άνδρες ετών	υγιείς 60-79	Φρούτα, επίπεδα βιτ C: μείωσαν CRP, λαχανικά: μείωσαν t- PA

Ο Mozaffarian και οι συνεργάτες του, στην έρευνά τους εξετάσανε την επίδραση που ενδεχομένως να έχει η διαίτα με αυξημένη κατανάλωση τρανς λιπαρών οξέων, σε δείκτες φλεγμονής όπως η CRP, η IL6, ο sTNFR1 και ο sTNFR2. Κατέληξαν, λοιπόν, στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη κατανάλωση τρανς λιπαρών οξέων οδηγεί σε αύξηση περίπου 10% του sTNFR1 και 12% sTNFR2, ενώ δεν υπήρξε κάποια σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα της CRP και της IL6. Σε αντίστοιχη έρευνα, ο Lopez-Garcia και οι συνεργάτες του, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη κατανάλωση τρανς λιπαρών οξέως, οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της CRP κατά 73%, της IL6 κατά 17% και αντίστοιχα, αύξηση των επιπέδων του sTNFR2 κατά 5%.

Ο Gao και οι συνεργάτες του, στην προσπάθειά τους να μελετήσουν την επίδραση που ενδεχομένως να έχει η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών στα επίπεδα της CRP, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, τα επίπεδα της CRP μειώνονται με την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών αντίστοιχα. Η έρευνα του Wannamethees και των συνεργατών του, πάνω στην επίδραση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών και των επιπέδων συγκέντρωσης της CRP, του t-PA και του ινωδογόνου, έδειξε ότι η κατανάλωση φρούτων και συγκεκριμένα τα επίπεδα της βιταμίνης C, μείωσαν την συγκέντρωση της CRP, ενώ η κατανάλωση λαχανικών, μείωσε την

συγκέντρωση του t-PA. Τέλος, σε μια άλλη έρευνα του Song και των συνεργατών του, όπου μελετήθηκε η επίδραση της κατανάλωσης φλαβονοειδών στα επίπεδα συγκέντρωσης της CRP και της IL6, δεν έδειξε καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης τους και των αντίστοιχων δεικτών φλεγμονής.

Σε έρευνα του Volpato και των συνεργατών του, πάνω στην επίδραση που έχει η κατανάλωση αλκοόλ στα επίπεδα συγκέντρωσης της CRP, της IL6, του TNFα και της PAI1, φάνηκε πως η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ μειώνει τα επίπεδα των αντίστοιχων δεικτών φλεγμονής. Αντίστοιχα, ο Imhof και οι συνεργάτες του, έδειξαν πως η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (μπύρα-κρασί) μειώνει την συγκέντρωση των δεικτών φλεγμονής συγκεκριμένα της CRP, των λευκών αιμοσφαιρίων, του ινωδογόνου, καθώς επίσης και την προστατευτική δράση της αιθανόλης ανεξαρτήτου πηγής. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν και ο Sisson και οι συνεργάτες του, όταν μελέτησαν την επίδραση της κατανάλωσης αλκοόλ στα επίπεδα των CRP, λευκών αιμοσφαιρίων, ινωδογόνου.

Ο Lopez-Garcia και οι συνεργάτες του, εξέτασαν την επίδραση που έχει η κατανάλωση ω3 λιπαρών οξέων στα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής (CRP και IL6), και κατέληξαν στα συμπεράσματα ότι η αυξημένη κατανάλωση τους μειώνει τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής. Αντίστοιχα, ο Ζαμπέλας και οι συνεργάτες του, μελέτησαν την επίδραση της κατανάλωσης ψαριών πάνω στα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής (CRP, IL6, TNFα, SAA και λευκών αιμοσφαιρίων). Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κατανάλωση ψαριών μειώνει τα επίπεδα της CRP και της IL6 κατά 33% αντίστοιχα, του TNFα κατά 21%, του SAA κατά 28% και των λευκών αιμοσφαιρίων κατά 4% αντίστοιχα.

Τέλος, ο Παναγιωτάκος και οι συνεργάτες του μελέτησαν την επίδραση της κατανάλωσης καφέ πάνω στα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής CRP, IL6, TNFα, SAA και λευκών αιμοσφαιρίων, και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μέτρια και συστηματική κατανάλωση καφέ, αυξάνει τα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.

3.3 IL10 και Διατροφή

Οι κόκκοι δημητριακών, ιδιαίτερα εκείνοι του ρυζιού και του σιταριού, χρησιμοποιούνται και καταναλώνονται παγκοσμίως σε ευρεία κλίμακα. Έχουν αποδειχθεί ευεργετικοί λόγω των διάφορων συστατικών και φυτικών ινών που περιέχουν (79), παρόλο που μπορεί να προκαλέσουν υπερευαισθησία, συμπεριλαμβανομένου της αλλεργικής αντίδρασης και της κοιλιοκάκης (80). Εκχυλίσματα κόκκων ρυζιού, σιταριού, σίκαλης, βρώμης, καλαμποκιού, προκάλεσαν παραγωγή IL10 από ανθρώπινα περιφερειακά μονοπύρρηνα αιματικά κύτταρα. Επίσης, εξετάστηκε εάν και τα παράγωγα κόκκων δημητριακών όπως το αλεύρι και τα επεξεργασμένα τρόφιμα όπως το ψωμί, προκαλούν επίσης την παραγωγή IL10. Τα εκχυλίσματα τόσο των συστατικών (αλεύρι), όσο και των επεξεργασμένων τροφίμων από δημητριακά (ψωμί), προκάλεσαν την παραγωγή IL10. Αντιθέτως, τα παράγωγα μη δημητριακών πηγών (πχ αλεύρι σόγιας, κόκκοι σόγιας), προκάλεσαν ελάχιστη παραγωγή IL10 (81).

Τα εκχυλίσματα σκόρδου σε χαμηλές συγκεντρώσεις (10-100μg/ml), έχει σημαντική αντιφλεγμονώδη δράση πάνω σε κύτταρα του πλακούντα. Έχει δειχθεί ότι αυξάνει την παραγωγή της IL10 από τα φυσιολογικά κύτταρα πλακούντα και μειώνει την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η IL6 και ο TNFα (82). Η επίδραση των εκχυλισμάτων του σκόρδου στην παραγωγή της IL10 έχει αναφερθεί και σε λεμφοκύτταρα αν και τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα, φαίνεται πως αυξάνεται (83), δεν αλλάζει (84) και ότι μειώνεται (85) . Η μεταβλητότητα αυτή, ενδεχομένως να οφείλεται στους διαφορετικούς ιστούς που χρησιμοποιήθηκαν, στα συστατικά που περιέχονται στα διάφορα εκχυλίσματα σκόρδου και στο περιβάλλον στο οποίο εξετάστηκαν τα κύτταρα (πχ πιθανή φλεγμονή).

Το γαλακτικό οξύ και τα βακτήρια, φαίνεται πως ενισχύουν την έκκριση κυτταροκινών από τα λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα. Σε έρευνα, λοιπόν, όπου συσχετίστηκε γιαούρτι εμπλουτισμένο με προβιοτικά και συμβατικό γιαούρτι σε νεαρές και υγιείς γυναίκες, βρέθηκε ότι τόσο το συμβατικό όσο και το εμπλουτισμένο με προβιοτικά γιαούρτι, ενίσχυσαν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNFα). Αντίθετα, η συγκέντρωση της IL10 μειώθηκε μετά από την κατανάλωση γιαουρτιού εμπλουτισμένο με προβιοτικά όμως μετά τη διακοπή της κατανάλωσης αυτού αυξήθηκε (86).

Έχει παρατηρηθεί μια ανοσοδιαφοροποιητική επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης χαμηλής δόσης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε υγιής ενήλικες. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μια αύξηση της συγκέντρωσης της IL10, στην ομάδα των ατόμων τα οποία λαμβάνανε συμπληρώματα αραχνοδικού οξέος, το οποίο εμπεριείχε μίγμα φλεγμονωδών λιπαρών, για χρονική περίοδο δυο εβδομάδων, σε σύγκριση με τα άτομα άλλης ομάδας τα οποία λαμβάνανε μίγμα α-λινολενικού, εικοσιπεντανοϊκού, στεατικού και γ-λινολενικού οξέος, στα οποία δεν παρατηρήθηκε κάποια ανάλογη αύξηση στην συγκέντρωση IL10 (87).

Σημαντική παρατήρηση αποτελεί το γεγονός της σύνδεσης του θηλασμού με την παραγωγή κυτταροκινών. Είναι γνωστό πως ο θηλασμός επάγει την παραγωγή και έκκριση διάφορων ουσιών, και έχει βρεθεί να έχει κάποια θετική συσχέτιση με την παραγωγή διάφορων κυτταροκινών. Συγκεκριμένα, έπειτα από ανάλυση δειγμάτων αίματος γυναικών οι οποίες θήλαζαν και αντίστοιχα γυναικών οι οποίες δεν θήλαζαν, βρέθηκε ότι αυξημένη παραγωγή IFN-γ, IL2, IL4 και IL10, παρατηρήθηκε στις γυναίκες οι οποίες θήλαζαν (88) .

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΚΟΠΟΣ

Έχει βρεθεί ότι η Μεσογειακή Διατροφή έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην πρόληψη διαφόρων μεταβολικών νοσημάτων, όπως τα καρδιαγγειακά. Η συστηματική φλεγμονή θεωρείται ότι είναι μια υποβόσκουσα κατάσταση η οποία μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη πολλών μεταβολικών νοσημάτων. Σημαντικό ρόλο στην συστηματική φλεγμονή παίζει η ισορροπία μεταξύ προ-φλεγμονωδών (IL6, TNFα, CRP) και αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών (IL10, αδιπονεκτίνη).

Παρόλο που πολλές μελέτες έχουν συσχετίσει τις διατροφικές συνήθειες με τα επίπεδα προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών, λίγες μελέτες έχουν μελετήσει τη σχέση τους με τους αντιφλεγμονώδεις μεσολαβητές.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η μέτρηση της συγκέντρωσης της αντιφλεγμονώδους κυτταρκίνης IL10, σε φαινομενικά υγιή πληθυσμό και η συσχέτιση αυτής με διατροφικούς παράγοντες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5.1. ΜΕΘΟΔΟΙ

5.1.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ⁽⁶⁹⁾

Η μελέτη “ΑΤΤΙΚΗ” είναι μια προοπτική μελέτη παρακολούθησης δείγματος του γενικού πληθυσμού. Έχει σαν αρχικό στόχο να καταγράψει τις τιμές διαφόρων δημογραφικών, βιοχημικών, κλινικών, γενετικών, διατροφικών και ψυχολογικών παραμέτρων σε τυχαία επιλεγμένο και στρωματοποιημένο, κατά ηλικία και φύλο, δείγμα του νομού Αττικής. Ο πληθυσμός αυτός καταγράφει ένα γενικό τύπο του σύγχρονου Έλληνα μια και αποτελείται από άτομα αστικών, ημιαστικών και αγροτικών περιοχών. Παράλληλα αποτελεί το 40% του γενικού πληθυσμού της χώρας (Πηγή Ε.Σ.Υ.Ε. 2001). Ακολουθεί η προοπτική παρακολούθηση των ατόμων (ενδιάμεσες αναλύσεις κάθε 5 έτη και για συνολικό χρόνο παρακολούθησης 25 ετών) έτσι ώστε να αποτιμηθεί ο ρόλος που έχουν οι διερευνώμενοι παράγοντες στον κίνδυνο θανατηφόρας ή μη, εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου (στεφανιαία νόσος και εγκεφαλικά επεισόδια) και καρκίνου, στον Ελληνικό πληθυσμό.

5.1.2 Δείγμα μελέτης

Το τελικό δείγμα της μελέτης “ ΑΤΤΙΚΗ ” περιλαμβάνει 3042 άτομα. Εξ αυτών 1514 είναι άνδρες (49%) και 1528 είναι γυναίκες (51%). Η ηλικιακή κατανομή τους προέκυψε από τα στοιχεία των δημοτολογίων που διατίθενται από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Ελλάδος (απογραφή 2001). Το τελικό μέγεθος του δείγματος προέκυψε έπειτα από ανάλυση ισχύος με βάση την αποτίμηση διαφόρων στον εκτιμώμενο σχετικό κίνδυνο για προοπτική παρακολούθηση 10 ετών (hazard ratio) μεγαλύτερων από 10%, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $< 5\%$ και με στατιστική ισχύ $> 80\%$. Το δείγμα είναι τυχαίο και αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού της γεωγραφικής περιφέρειας του νομού Αττικής. Με βάση την πληθυσμιακή στρωματοποίηση της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας της Ελλάδος (ΕΣΥΕ, 1991) δημιουργήθηκαν “ χάρτες ” ανά περιοχή μελέτης έτσι ώστε να προσδιορίζεται επακριβώς ο πληθυσμός στόχος. Η συνεισφορά των περιοχών της Αττικής στην μελέτη είναι η ακόλουθη: Δήμος Αθηναίων (20%), Δήμος Πειραιώς (8%), ευρύτερη περιφέρεια πρωτεύουσας (41%), υπόλοιπο Αττικής (29%) και νησιά (2%).

Η επιλογή των ατόμων έγινε κατά τέτοιο τρόπο, ώστε να επιλέγεται (τυχαία) ένα άτομο ανά οικογένεια, οικοδομικό συγκρότημα και τετράγωνο. Τα στοιχεία συγκεντρώθηκαν σε ειδικό ερωτηματολόγιο και έπειτα κωδικοποιήθηκαν σε στατιστική βάση δεδομένων που σχεδιάστηκε για το σκοπό αυτό. Τα ερωτηματολόγια της μελέτης είναι εμπιστευτικά, απλά και γρήγορα προσπελάσιμα. Πέντε τοις εκατό των ανδρών και 3% των γυναικών εξαιρέθηκαν από τη μελέτη γιατί ανέφεραν ιστορικό καρδιαγγειακής ή άλλης αθηρωματικής νόσου, η κάποιας χρόνιας ιογενούς λοίμωξης. Επιπλέον οι συμμετέχοντες δεν ανέφεραν γριππώδη συνδρομή, οξεία αναπνευστική λοίμωξη, οδοντιατρικά προβλήματα ή οποιοδήποτε είδος χειρουργικής επέμβασης την τελευταία εβδομάδα. Τα άτομα που διέμεναν σε ιδρύματα εξαιρέθηκαν από τη δειγματοληψία. Όλα τα άτομα ενημερώθηκαν για τους σκοπούς της μελέτης και συμφώνησαν να συμμετάσχουν.

Στην παρούσα μελέτη συμπεριελήφθησαν 509 άτομα, τα οποία επελέγησαν τυχαία από το συνολικό δείγμα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ.

5.2 Εξεταζόμενες παράμετροι

5.2.1 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Το ύψος των ατόμων μετρήθηκε μια φορά. Τα άτομα του δείγματος ήταν χωρίς παπούτσια, με την πλάτη ίσια και ακουμπισμένοι σε μεζούρα του τοίχου και τα μάτια να κοιτάζουν ίσια εμπρός. Χρησιμοποιήθηκε ορθογώνιο τρίγωνο με τη μια κάθετη πλευρά του να εφάπτεται στο τριχωτό της κεφαλής του ατόμου και την άλλη στον τοίχο. Εξασφαλίστηκε έτσι ο οπτικός άξονας να είναι οριζόντιος μιας και η άνω πλευρά του έξω ακουστικού πόρου βρίσκεται στο ίδιο επίπεδο με τη κάτω πλευρά του οφθαλμικού κόγχου. Οι μετρήσεις στρογγυλοποιήθηκαν στο πλησιέστερο 0,5cm του μέτρου. Το βάρος των ατόμων επίσης μετρήθηκε μια φορά. Τα άτομα ήταν χωρίς παπούτσια και με ελαφρά εσωτερική ένδυση. Η ζυγαριά ρυθμιζονταν και ελέγχονταν πριν και μετά από κάθε ζύγιση. Οι μετρήσεις στρογγυλοποιήθηκαν στη πλησιέστερη εκατοντάδα γραμμαρίων. Ο δείκτης μάζας σώματος υπολογίστηκε σαν βάρος (Kg) / ύψος² (m). Η παχυσαρκία ορίστηκε ως δείκτης μάζας σώματος > 29.9 Kg/ m². Η περιφέρεια μέσης (cm) υπολογίστηκε στο μέσο μεταξύ της 12^{ης} πλευράς και της λαγόνιας ακρολοφίας και η περιφέρεια ισχύων (cm) μετρήθηκε γύρω από τους

γλουτούς, στο ύψος της μέγιστης έκτασης. Στη συνέχεια υπολογίστηκε ο λόγος περιφέρειας μέσης/ ισχύων.

5.2.2 Βιοχημικές παράμετροι

Τα δείγματα αίματος νηστείας συλλέχθηκαν από τις 8.00 έως τις 10.00 πμ. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη μετρήθηκε με ανοσονεφελομετρία (αυτόματο νεφελόμετρο BNII της Dade Behring). Η IL6 μετρήθηκε με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA). Ο συντελεστής μεταβλητότητας (intra-assay και inter-assay coefficient of variation) ήταν <5% για τη CRP και <10% για την IL6. Η μέτρηση του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNFa) έγινε με ELISA σε διπλά δείγματα ορού των ατόμων χρησιμοποιώντας το Quantikine HS/tumor necrosis factor-α immunoassay kit. Η αδιπονεκτίνη και η λεπτίνη μετρήθηκαν με ELISA σε διπλά δείγματα ορού χρησιμοποιώντας το DuoSet immunoassay kit (R & D Systems Inc., Minneapolis, Minnesota). Ο συντελεστής μεταβλητότητας ήταν < 10% για την αδιπονεκτίνη και τη λεπτίνη.

Τα επίπεδα γλυκόζης αίματος (σε mg/dl) μετρήθηκαν με αναλυτή Beckman (Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA). Οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης ορού μετρήθηκαν με ραδιοανοσολογική μέθοδο (RIA 100, Pharmacia Co., Erlangen, Germany) και ο συντελεστής μεταβλητότητας (intra-assay coefficient of variation) ήταν 9%. Τα επίπεδα λιπιδίων αίματος (ολική χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) μετρήθηκαν με τη χρήση αυτόματου βιοχημικού αναλυτή RA 1000 της Techikon (χρωματομετρική ενζυματική μέθοδος). Η LDL χοληστερόλη υπολογίστηκε από τον τύπο Friedewald: (ολική χοληστερόλη) – (HDL χοληστερόλη) – 1/5 τριγλυκεριδίων. Οι intra και inter- assay συντελεστές μεταβλητότητας για τα επίπεδα χοληστερόλης δεν ξεπέρασαν το 3%, για τα τριγλυκερίδια το 4% και για την HDL χοληστερόλη το 4%.

5.2.3 Κλινικές παράμετροι

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε στο αριστερό χέρι έχοντας τα άτομα σε καθιστή θέση και σε ήρεμη κατάσταση. Έγιναν τρεις μετρήσεις και υπολογίστηκε ο μέσος όρος τους. Αν για κάποιο λόγο η μέτρηση έγινε στο δεξί χέρι, αυτό σημειώθηκε στο ερωτηματολόγιο του ατόμου. Επίσης, σημειώθηκε αν ψηλαφώντας

τις κερκιδικές αρτηρίες άμφω, διαπιστώθηκε διαφορά στο σφυγμό στα δυο χέρια, οπότε μετρήθηκε η αρτηριακή πίεση και στο δεξί χέρι. Η τιμή της συστολικής πίεσης αντιστοιχούσε στη τιμή που έδειχνε το πιεσόμετρο όταν ακουγόταν ο πρώτος ήχος. Η τιμή διαστολικής πίεσης καθοριζόταν όταν ο ήχος σταματούσε να ακούγεται ρυθμικός και ακουγόταν συνεχόμενος. Ο χρόνος μεταξύ των μετρήσεων ήταν ακριβώς όσος χρειαζόταν για να καταγραφεί η προηγούμενη μέτρηση και αφού η περιχειρίδα του πιεσόμετρου ξεφουσκώνονταν εντελώς. Το σφυγμομανόμετρο που χρησιμοποιήθηκε είχε ελεγχθεί πρόσφατα και η στήλη του υδραργύρου ήταν στο 0mmHg της κλίμακας όταν η περιχειρίδα ήταν εντελώς ξεφούσκωτη.

Άτομα των οποίων ο μέσος όρος των επιπέδων αρτηριακής πίεσης ήταν μεγαλύτερος ή ίσος με 140/90mmHg ή βρίσκονταν υπό αντί-υπερτασική αγωγή, ταξινομήθηκαν ως υπερτασικά. Ως σακχαρώδης διαβήτης (τύπου II) ορίστηκαν τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας > 125mg/dl ή η χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων. Άτομα με διαβήτη τύπου I αποκλείστηκαν από την ανάλυση εξ' αιτίας του πολύ μικρού δείγματος (< 1% του πληθυσμού της μελέτης). Ως υπερχοληστερολαιμία ορίστηκαν τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης > 200mg/dl ή η χρήση αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων.

5.2.4 Αποτίμηση του τρόπου ζωής

Για την εκτίμηση της φυσικής δραστηριότητας δημιουργήθηκε ένας δείκτης εβδομαδιαίας ενεργειακής δαπάνης χρησιμοποιώντας τη συχνότητα (φορές/εβδομάδα), τη διάρκεια (λεπτά/φορά) και την ένταση των αθλημάτων που σχετίζονται με φυσική δραστηριότητα. Η ένταση διαβαθμίστηκε ως ελαφρά (δαπανούμενες θερμίδες < 4 kcal/min σε δραστηριότητες όπως π.χ. αργό περπάτημα), μέτρια (θερμίδες 4-7 kcal/min όπως έντονο περπάτημα, μέτριο κολύμπι, ποδηλασία κτλ.) και υψηλή (θερμίδες > 7 cal/min όπως σε έντονο ανηφορικό περπάτημα, τρέξιμο μεγάλων αποστάσεων, γρήγορη ποδηλασία κτλ.). Άτομα που δεν ανέφεραν καμία φυσική δραστηριότητα, θεωρήθηκαν ότι ακολουθούν καθιστική ζωή. Για τα υπόλοιπα άτομα υπολογίστηκε ένα συνδυαστικό σκορ πολλαπλασιάζοντας την εβδομαδιαία συχνότητα, διάρκεια και ένταση της φυσικής δραστηριότητας.

Οι σχετικές πληροφορίες σχετικά με τις καπνιστικές συνήθειες συλλέχθηκαν με βάση τυποποιημένο ερωτηματολόγιο που σχεδιάστηκε για τη μελέτη και το οποίο διερευνούσε τα έτη καπνίσματος, τον ημερήσιο αριθμό τσιγάρων, τα αίτια διακοπής

καθώς επίσης και την έκθεση σε παθητικό κάπνισμα. Ως καπνιστές ορίστηκαν αυτοί που κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο ημερησίως, ως πρώην καπνιστές αυτοί που είχαν σταματήσει το κάπνισμα για τουλάχιστον ένα έτος και οι υπόλοιποι ορίστηκαν ως μη καπνιστές.

5.2.5 Διατροφική αποτίμηση

Χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο του Ευρωπαϊκού Προγράμματος Συνεργασίας Ιατρικής και Κοινωνίας (ΕΠΙΚ) από το εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Ζητήθηκε από τους συμμετάσχοντες να αναφέρουν την ημερήσια ή εβδομαδιαία κατά μέσο όρο πρόσληψη ορισμένων τροφίμων (στη διάρκεια του τελευταίου χρόνου). Στη συνέχεια, η συχνότητα της κατανάλωσης ποσοτικοποιήθηκε με βάση το πόσες φορές τον μήνα καταναλωνόταν κάθε τρόφιμο. Έτσι η καθημερινή κατανάλωση πολλαπλασιαζόταν με 30, η εβδομαδιαία με 4 και η τιμή 0 αντιστοιχούσε σε τρόφιμα που καταναλώνονταν σπάνια ή ποτέ. Η κατανάλωση αλκοόλ μετρήθηκε με ποτήρια κρασιού (100ml) και ποσοτικοποιήθηκε με την πρόσληψη αιθανόλης (γραμμάρια ανά ποτό). Ένα ποτήρι κρασιού αντιστοιχούσε σε ποσότητα αιθανόλης 12gr. Σύμφωνα με το Μεσογειακό διαιτητικό πρότυπο και την αναφερόμενη μηνιαία συχνότητα κατανάλωσης των τροφίμων, υπολογίστηκε ένα ειδικό διαιτητικό σκορ για κάθε συμμετέχοντα που εκτιμά την προσκόλλησή του στη Μεσογειακή διαίτα (εύρος τιμών 0-55). Συγκεκριμένα, για την κατανάλωση τροφίμων που θεωρούνται κοντά στο μεσογειακό πρότυπο (π.χ. αυτά που συστήνονται σε καθημερινή βάση ή περισσότερο από 4 μερίδες την εβδομάδα), σημειώνονταν 0 σκορ όταν ο συμμετέχων ανέφερε μηδενική κατανάλωση, 1 όταν η αναφερόμενη κατανάλωση ήταν 1-4 φορές/μήνα, 2 για 5-8 φορές/μήνα, 3 για 9-12 φορές/μήνα, 4 για 13-18 φορές/μήνα και 5 για κατανάλωση περισσότερες από 18 φορές/μήνα. Από την άλλη πλευρά, για την κατανάλωση τροφίμων που θεωρούνται μακριά από το Μεσογειακό πρότυπο (όπως το κρέας και τα προϊόντα του) σημειώνονταν τα αντίστροφα σκορ (π.χ. 0 όταν ο συμμετέχων ανέφερε σχεδόν καθημερινή κατανάλωση, 5 για κατανάλωση σπάνια ή μηδενική). Ειδικά για το αλκοόλ, σημειώνονταν σκορ 5 για κατανάλωση λιγότερων από 3 ποτήρια κρασιού ημερησίως, 0 σκορ για κατανάλωση περισσότερων από 7 ποτήρια κρασιού ημερησίως και σκορ 1-4 για κατανάλωση 3, 4-5, 6 και 7 ποτηριών ημερησίως. Υψηλότερες τιμές του διαιτητικού σκορ δείχνουν μεγαλύτερη

προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή. Υπολογίστηκαν επίσης τα τριτημόρια αυτού του σκορ.

5.3 Προσδιορισμός συγκέντρωσης κυτταροκίνης IL10

Η IL10 μετρήθηκε με ELISA σε διπλά δείγματα ορού χρησιμοποιώντας το DuoSet ELISA Development kit (R & D Systems Inc., Minneapolis). Ο συντελεστής μεταβλητότητας της IL10 ήταν (intra assay και inter assay) <10%.

5.3.1 Αντιδραστήρια – όργανα

Duodet Elisa kit για ανθρώπινη IL10, που περιλαμβάνει:

Διάλυμα αποθήκευσης αντισώματος δέσμησης (capture antibody): 200 µg/ml anti-human IL10 ποντικού.

Διάλυμα εργασίας του αντισώματος δέσμησης: Πραγματοποιείται αραίωση 1/10 του διαλύματος αποθήκευσης σε συγκέντρωση 2 µg/ml (την ημέρα του πειράματος).

Διάλυμα αποθήκευσης του αντισώματος ανίχνευσης (detection antibody): 20 µg/ml anti-human IL10 από αίγα.

Διάλυμα εργασίας του αντισώματος ανίχνευσης: Πραγματοποιείται αραίωση του διαλύματος αποθήκευσης σε συγκέντρωση 200 ng/ml (την ημέρα του πειράματος).

Διάλυμα αποθήκευσης προτύπου IL10: 210 ng/ml ανασυνδυασμένης ανθρώπινης IL10

Διάλυμα εργασίας προτύπου IL10: Πραγματοποιείται αραίωση σε συγκέντρωση 2000 pg/ml (την ημέρα του πειράματος).

Διάλυμα αποθήκευσης στρεπταβιδίνης-HRP: 1 ml στρεπταβιδίνης δεσμευμένη σε υπεροξειδάση από ραπανάκι.

Διάλυμα εργασίας στρεπταβιδίνης-HRP: Πραγματοποιείται αραίωση 1/20 διαλύματος σε 9,95 ml RD.

Διάλυμα αποθήκευσης αντιδραστηρίου χρώσης: (Substrate solution) αντιδραστήρια A (H₂O₂) και B (τετραμεθυλοβενζινιδίνη)

Διάλυμα εργασίας αντιδραστηρίου χρώσης: Πραγματοποιείται ανάμιξη σε αναλογία 1:1

Διάλυμα φωσφορικών: Πραγματοποιείται διάλυση 0.9076 gr Na₂HPO₄·2H₂O, 0.2408 gr NaH₂PO₄·2H₂O, 9 gr NaCl σε απεσταγμένο νερό, ρυθμίζεται το pH στο 7.4

και συμπληρώνεται ο όγκος στο 1 L σε ογκομετρική φιάλη. Ακολουθεί αποστείρωση για 20 λεπτά στους 110°C .

Διάλυμα έκπλυσης: Πραγματοποιείται ανάμιξη απορρυπαντικού 0,05% Tween 20 σε διάλυμα PBS με pH 7,2-7,4.

Διάλυμα αραιώσης (reagent diluent): Πραγματοποιείται διάλυση 1% κ.β. BSA σε PBS, pH 7,2-7,4

Διάλυμα όξυνσης (stop solution): $2\text{N H}_2\text{SO}_4$.

Πλάκα (plate) 96 πηγαδιών

Δοκιμαστικοί σωλήνες των 10 ml

Φιαλίδια eppendorf

Κυκλοαναδευτήρας (vortex)

Φωτόμετρο Elisa reader

5.3.2 Αρχή της μεθόδου

Με τη χρήση αντισωμάτων προσδιορίζεται η συγκέντρωση της κυτταροκίνης στο δείγμα προς εξέταση, με δέσμευση της προς μέτρησης ουσίας στις ειδικές υποδοχές των αντισωμάτων. Η δέσμευση των χρωμοφόρων ομάδων στο αντίσωμα ανίχνευσης έχει ως αποτέλεσμα τον κυανό χρωματισμό του δείγματος. Στη συνέχεια η προσθήκη $2\text{N H}_2\text{SO}_4$ στα πηγάδια, αποδίδει ένα τελικό κίτρινο χρωματισμό, η ένταση του οποίου φωτομετράται στα 630 nm. Η συγκέντρωση της ουσίας στο δείγμα προσδιορίζεται με βάση την πρότυπη καμπύλη αναφοράς.

5.3.3 Αναλυτική πορεία

Προετοιμάζεται η πλάκα των 96 πηγαδιών για την υποδοχή των δειγμάτων, με προσθήκη 100 μL /πηγάδι διαλύματος του αντιδραστηρίου δέσμευσης σε PBS (100 μL IL-6 C.A. + 9,9 ml PBS) και αφήνεται σκεπασμένο σε θερμοκρασία δωματίου κατά τη διάρκεια της νύχτας. Το

επόμενο πρωί ξεπλένουμε τα πηγάδια με 200 μL διαλύματος έκπλυσης *4 φορές και εναποθέτουμε 300 μL αντιδραστηρίου αραιώσης/ πηγάδι για 1 ώρα.

Ετοιμάζουμε τη σειρά των πρότυπων διαλυμάτων γνωστής συγκέντρωσης ιντερλευκίνης 10 (IL 10). Φτιάχνουμε τα διαλύματα συγκεντρώσεων 2000-1000-500-

250-125-62,5-31,25-15,625μL κάνοντας διαδοχικές αραιώσεις με το διάλυμα RD. Κάνουμε αραιώση 1 : 1, δηλαδή αραιώνουμε στο ½ του αρχικού διαλύματος. Το διάλυμα T αποτελεί το τυφλό διάλυμα και περιέχει μόνο διάλυμα RD.

Μετά από 1 ώρα, ξεπλένουμε τα πηγάδια με 200 μL διαλύματος έκπλυσης *4 φορές, με την βοήθεια πολυπιπέτας. Αφού ξεπαγώσουν τα δείγματα άγνωστης συγκέντρωσης από τους -80°C , τοποθετούμε 100 μL/ πηγάδι στα αντίστοιχα πηγάδια με την βοήθεια πιπέτας 100μ. Σκεπάζουμε και τοποθετούμε σε σκοτεινό μέρος σε θερμοκρασία δωματίου για 2 ώρες. Ξεπλένουμε τα πηγάδια με 200 μl διαλύματος έκπλυσης *4 φορές, προσθέτουμε 100 μL/πηγάδι διαλύματος αντιδραστηρίου ανίχνευσης σε αντιδραστήριο αραιώσης τα αφήνουμε για 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Ξεπλένουμε τα πηγάδια με 200 μL αντιδραστηρίου έκπλυσης *4 φορές, προσθέτουμε 100 μL/πηγάδι διαλύματος HRP-στρεπταβιδίνης σε αντιδραστήριο αραιώσης και τα αφήνουμε να επωαστούν για 20 λεπτά σε σκοτεινό μέρος. Ξεπλένουμε τα πηγάδια με 200 μL αντιδραστηρίου έκπλυσης *4 φορές, τοποθετούμε 100 μL/πηγάδι του αντιδραστηρίου χρώσεως. Αφήνεται για 20 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου, προστίθενται 50 μL/πηγάδι μέσου όξυνσης. Τα δείγματα φωτομετρούνται στα 450 nm και στα 620 nm. Η διαφορά τους είναι η απορρόφηση του δείγματος που είναι ανάλογη της συγκέντρωσης.

5.3.4 Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται σαν μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση, ενώ στα γραφήματα παρουσιάζονται σαν μέση τιμή και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ). Οι ποιοτικές-κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται σαν απόλυτες και σχετικές (%) συχνότητες. Οι συγκρίσεις μεταξύ συνεχών και κατηγορικών μεταβλητών έγιναν με τη χρήση του Student's t-test ή με ανάλυση διακύμανσης (ANOVA). Εξ ' αιτίας των πολλαπλών συγκρίσεων χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni προκειμένου να ερμηνευθεί η αύξηση του σφάλματος Τύπου I. οι έλεγχοι μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών έγιναν με τη χρήση του κριτηρίου χ^2 . συσχετίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών έγιναν με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης του Pearson r ή του Spearman ρ (για τις ασύμμετρες μεταβλητές). Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση εφαρμόστηκε για να ελεγχθεί η συσχέτιση ανάμεσα στις ομάδες του διατροφικού σκορ και της IL10, ελέγχοντας για τους

πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Όλοι οι στατιστικοί υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν με το πρόγραμμα SPSS 13.0.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Χαρακτηριστικά πληθυσμού

Στην παρούσα μελέτη, συμπεριελήφθησαν 509 άτομα, εκ' των οποίων τα 258 ήταν γυναίκες και τα 251 ήταν άντρες και τα οποία επελέγησαν τυχαία από το συνολικό δείγμα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ.

Πίνακας 6.1: Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΣΥΝΟΛΟ			ΓΥΝΑΙΚΕΣ			ΑΝΤΡΕΣ			P
	n	M.T	T.A	n	M.T	T.A	n	M.T	T.A	
ΗΛΙΚΙΑ (ΕΤΗ)	509	42,13	±12,60	258	41,62	±12,35	251	42,64	±12,85	0,363
ΒΑΡΟΣ (kg)	507	75,18	±16,01	258	67,46	±14,54	249	83,18	±13,34	<0,001
BMI (kg/m ²)	506	26,1163	±4,95	258	25,35	±5,73	248	26,90	±3,82	<0,001
ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ										
ΠΙΕΣΗ (mmHg)	480	120,89	±17,27	246	118,13	±18,34	234	123,80	±15,59	<0,001
ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ										
ΠΙΕΣΗ (mmHg)	480	79,05	±33,22	246	75,65	±12,94	234	82,62	±45,47	0,025
ΜΕΣΗ/ΙΣΧΙΟ	487	0,85	±0,10	251	0,79	±0,06	236	0,91	±0,09	<0,001

Στον πίνακα 1 βλέπουμε τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης. Παρατηρούμε πως οι άντρες σε σχέση με τις γυναίκες είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο σωματικό βάρος. Συγκεκριμένα, οι άντρες παρουσίασαν μέση τιμή βάρους $83,18 \pm 13,348$, σε αντίθεση με τις γυναίκες με M.T. $67,46 \pm 14,54$, $P < 0,001$). Ακόμα, ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) στους άντρες φαίνεται πως είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερος σε σχέση με τις γυναίκες (M.T. $26,90 \pm 3,828$ σε αντίθεση με τις γυναίκες με M.T. $25,35 \pm 5,736$, $P < 0,001$). Ο λόγος περιφέρειας μέσης προς ισχίο φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντικά ($P < 0,001$) υψηλότερος στους άντρες απ'ότι στις γυναίκες (M.T. $0,91 \pm 0,098$ σε αντίθεση με τις γυναίκες με M.T. $0,79 \pm$

0,066). Τέλος, φαίνεται από τα αποτελέσματα πως τόσο η συστολική πίεση (SBP) όσο και η διαστολική πίεση (DBP) είναι υψηλότερες στον αντρικό πληθυσμό της μελέτης σε σχέση με τον αντίστοιχο γυναικείο, με ισχυρή (SBP, M.T. $123,8 \pm 15,597$ σε αντίθεση με τις γυναίκες με M.T. $118,13 \pm 18,341$, $P < 0,001$) και (DBP, M.T. $82,62 \pm 45,472$ σε αντίθεση με τις γυναίκες με M.T. $75,65 \pm 12,941$, $P = 0,025$)

Πίνακας 6.2: Χαρακτηριστικά τρόπου ζωής

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΣΥΝΟΛΟ	ΓΥΝΑΙΚΕΣ	ΑΝΤΡΕΣ	P
ΑΣΚΗΣΗ	NAI:195	NAI:98	NAI:97	0,927
	OXI:314	OXI:160	OXI:154	
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	NAI:283	NAI:116	NAI:167	<0,001
	OXI:224	OXI:142	OXI:82	

Στον πίνακα 6.2 βλέπουμε τα χαρακτηριστικά τρόπου ζωής των ατόμων που λάβανε μέρος στην παρούσα μελέτη. Παρατηρούμε πως ο αντρικός πληθυσμός σε σχέση με τον αντίστοιχο γυναικείο, καπνίζει περισσότερο ($P < 0,001$), εύρημα στατιστικά σημαντικό.

Κλινικά χαρακτηριστικά πληθυσμού

Πίνακας 6.3: Κλινικά χαρακτηριστικά απόμων με ανιχνεύσιμη τιμή IL10

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΣΥΝΟΛΟ			ΓΥΝΑΙΚΕΣ			ΑΝΤΡΕΣ			P
	n	M.T	T.A	n	M.T	T.A	n	M.T	T.A	
ΓΛΥΚΟΖΗ ΟΡΟΥ (mg/dl)	190	89.57	±27.37	98	86.29	±12.16	92	93.08	±337.07	0.097
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ (μU/ml)	192	12.74	±4.58	100	11.82	±5.27	92	13.73	±3.45	0.003
ΟΛΙΚΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ (mg/dl)	190	187.70	±39.47	98	188.78	±39.96	92	186.56	±39.14	0.699
ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ (mg/dl)	177	107.29	±60.68	93	92.66	±45.76	84	123.50	±70.58	0.001
HDL (mg/dl)	183	48.06	±12.80	94	52.21	±12.86	89	43.67	±11.24	<0,001
LDL (mg/dl)	172	119.80	±32.61	90	118.61	±32.47	82	121.12	±32.91	0.615
KREATINH (mg/dl)	174	1.00	±0.17	91	0.93	±0.13	83	1.09	±0.18	<0,001
ΛΕΠΤΙΝΗ (μg/L)	89	3.98	±3.30	41	5.45	±4.02	48	2.73	±1.76	<0,001
SAA (mg/dl)	129	4.72	±5.93	65	5.85	±7.74	64	3.57	±2.80	0.028
ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗ (μmol/L)	100	12.53	±6.14	42	11.40	±6.60	58	13.35	±5.71	0.126
CRP (mgr/L)	168	1.69	±2.08	84	1.70	±2.30	84	1.68	±1.86	0.955
IL6 (pg/ml)	174	1.42	±0.58	87	1.37	±0.61	87	1.46	±0.55	0.316
IL10 (pg/ml)	195	263.96	±413.70	102	259.70	±407.24	93	268.64	±422.84	0.881
TNF-a (pg/ml)	148	5.55	±4.98	80	4.47	±5.68	68	6.82	±3.65	0.003
TSH (μIU/ml)	95	1.94	±1.11	44	1.82	±0.89	51	2.04	±1.27	0.327
ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ (μg/ml)	97	3.80	±1.51	43	4.49	±1.71	54	3.25	±1.06	<0,001

(M.T : Μέση Τιμή, T.A : $\pm$ Τυπική απόκλιση)

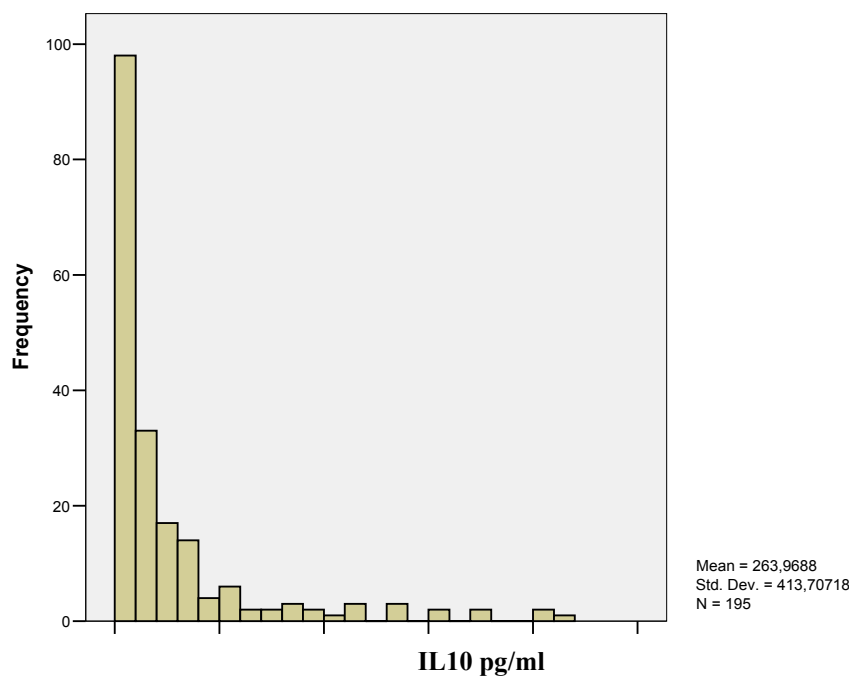
Στον πίνακα 3 βλέπουμε τα κλινικά χαρακτηριστικά των ατόμων που λάβανε μέρος στην παρούσα μελέτη. Παρατηρούμε πως τα επίπεδα ινσουλίνης ορού, τριγλυκεριδίων και κρεατίνης ορού είναι υψηλότερα στους άντρες απ' ό,τι στις γυναίκες του δείγματος της μελέτης (Ινσουλίνη: M.T. $13,73 \pm 3,45$ σε αντίθεση με τις γυναίκες με M.T. $11,82 \pm 5,27$, $P = 0,003$, Τριγλυκερίδια: M.T. $123,50 \pm 70,58$ σε αντίθεση με τις γυναίκες με M.T. $92,66 \pm 45,76$, $P = 0,001$, Κρεατίνη: M.T. $1,09 \pm 0,18$ σε αντίθεση με τις γυναίκες με M.T. $0,93 \pm 0,13$, $P < 0,001$). Στον γυναικείο πληθυσμό της μελέτης ωστόσο, παρατηρούνται υψηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης, λεπτίνης, SAA και αδιπονεκτίνης απ' ό,τι στον αντρικό πληθυσμό, αποτελέσματα στατιστικώς σημαντικά (HDL: M.T. $52,21 \pm 12,86$ σε αντίθεση με τους άντρες με M.T. $43,67 \pm 11,24$, $P < 0,001$, Λεπτίνη: M.T. $5,45 \pm 4,02$ σε αντίθεση με τους άντρες με M.T. $2,73 \pm 1,76$, $P < 0,001$, SAA: M.T. $5,85 \pm 7,74$ σε αντίθεση με τους άντρες με M.T. $3,57 \pm 2,80$, $P = 0,028$, Αδιπονεκτίνη: M.T. $4,49 \pm 1,71$ σε αντίθεση με τους άντρες με M.T. $3,25 \pm 1,06$, $P < 0,001$). Τέλος, ο αντρικός πληθυσμός της μελέτης φαίνεται να έχει υψηλότερα επίπεδα TNFα απ' ό,τι ο γυναικείος πληθυσμός, (TNFα: M.T. $6,82 \pm 3,65$ σε αντίθεση με τις γυναίκες με M.T. $4,47 \pm 5,68$, $P = 0,003$).

Από τα 509 άτομα που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη, τα 200, σε ποσοστό 39,29%, δώσανε ανιχνεύσιμη τιμή IL10 (pg/ ml), δηλαδή τιμή πάνω από τα 15 pg/ml. Από τα 200 αυτά άτομα, τα 103 ήταν γυναίκες και τα 97 ήταν άντρες . Τα υπόλοιπα άτομα τα οποία δεν δώσανε ανιχνεύσιμη τιμή IL10, σημαίνει ότι η τιμή αυτής ήταν < 15 pg/ ml.

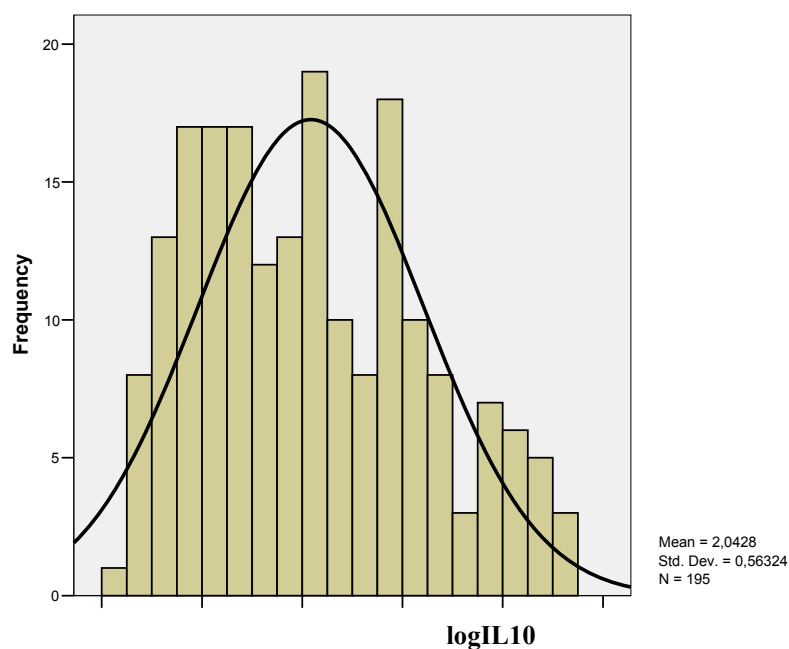
Από δω και πέρα οι διάφορες συσχετίσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τον λογάριθμο της IL10 των ατόμων που δώσανε ανιχνεύσιμη τιμή, καθώς αποτελεί την παράμετρο που έδωσε γραμμική τιμή.

Έλεγχος κανονικότητας

Στα σχεδιαγράμματα 6.1 και 6.2 βλέπουμε την κατανομή της IL10 στο γενικό πληθυσμό που έδωσε ωστόσο θετική τιμή IL10, καθώς και την αντίστοιχη κατανομή στον πληθυσμό του λογαρίθμου της IL10 στον ίδιο πληθυσμό. Παρατηρούμε ότι η κατανομή του λογαρίθμου της IL10 είναι πιο ομαλή από την αντίστοιχη της IL10.

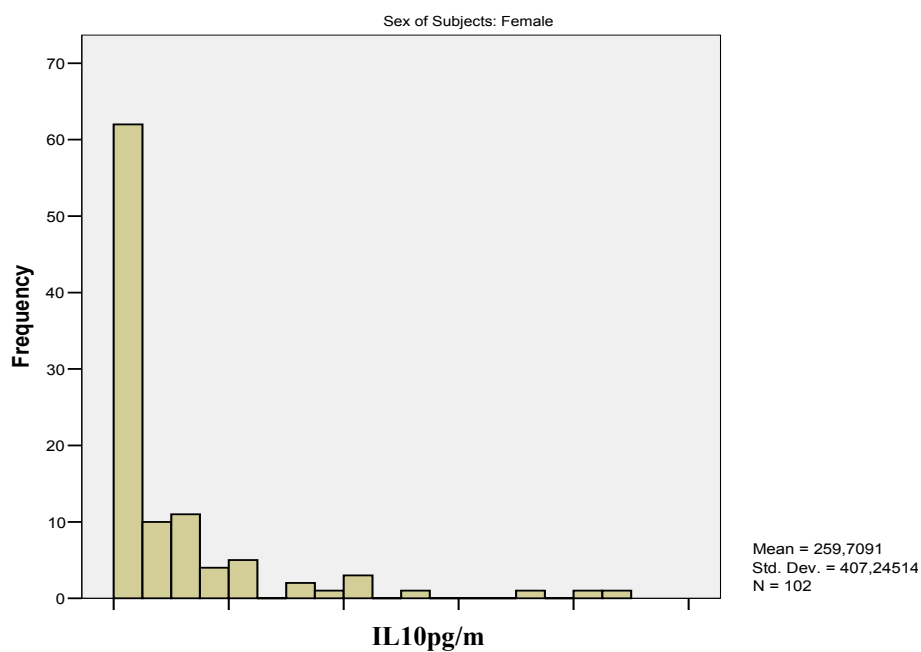


Εικόνα 6.1: Σχεδιάγραμμα Κατανομής της IL10 στον πληθυσμό με ανιχνεύσιμες τιμές

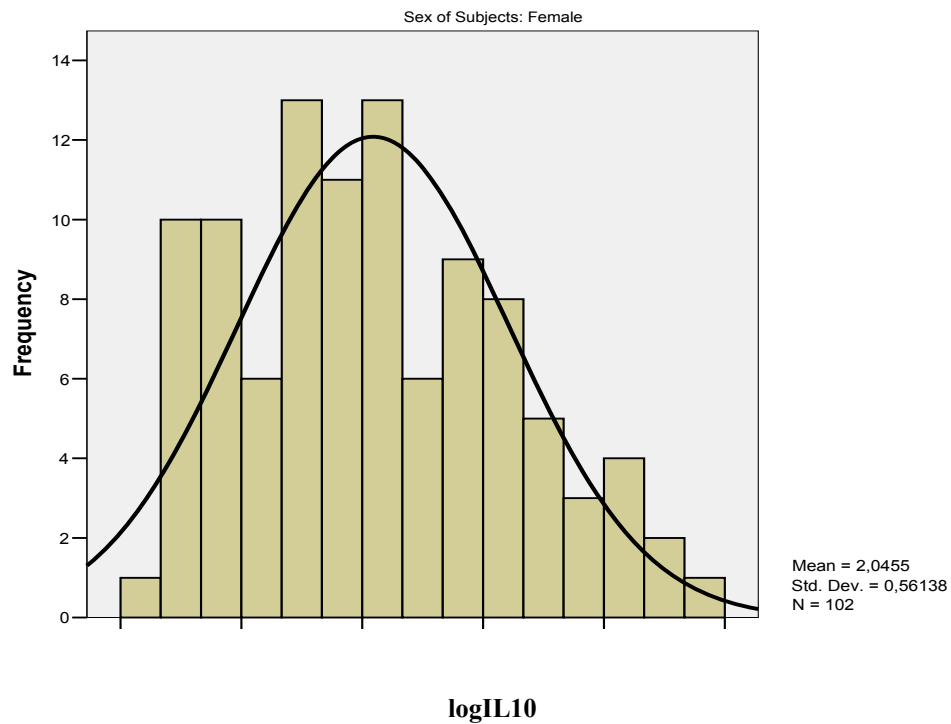


Εικόνα 6.2: Σχεδιάγραμμα Κατανομής λογαρίθμου IL10 στον πληθυσμό

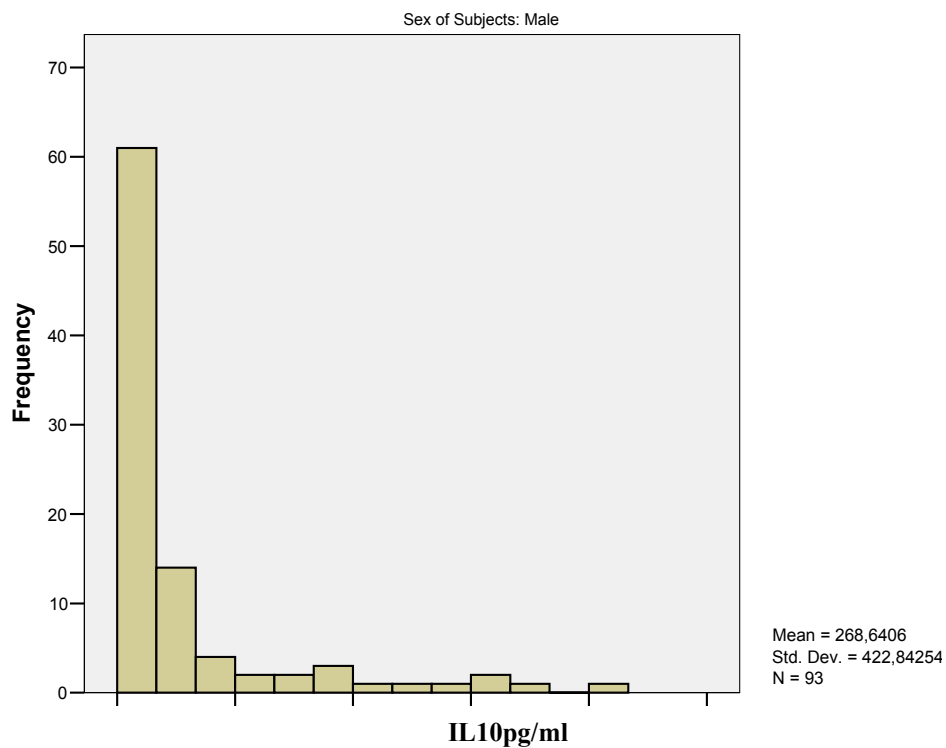
Στα σχεδιαγράμματα 6.3, 6.4, 6.5 και 6.6, βλέπουμε την κατανομή της IL10 και του αντίστοιχού της λογαρίθμου στο γυναικείο και αντρικό πληθυσμό της μελέτης αντίστοιχα. Παρατηρούμε, πως η κατανομή του λογαρίθμου της IL10 είναι πιο ομαλή από την αντίστοιχη της IL10.



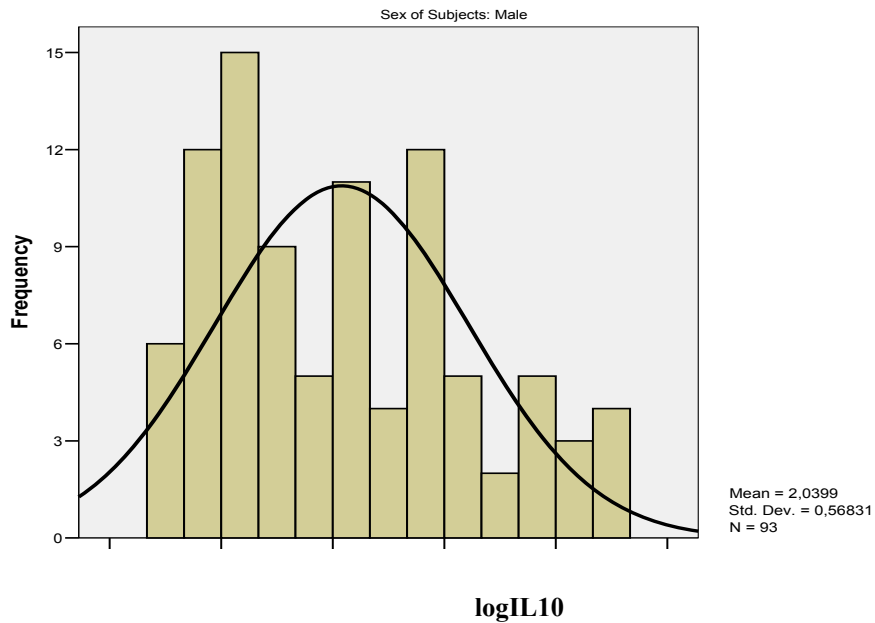
Εικόνα 6.3: Σχεδιάγραμμα Κατανομής IL10 στο γυναικείο πληθυσμό.



Εικόνα 6.4: Σχεδιάγραμμα Κατανομής λογαρίθμων IL10 στο γυναικείο πληθυσμό

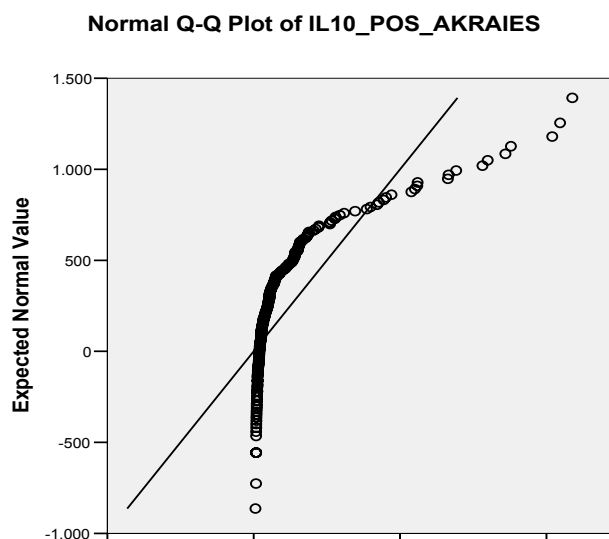


Εικόνα 6.5: Σχεδιάγραμμα Κατανομής IL10 στον αντρικό πληθυσμό

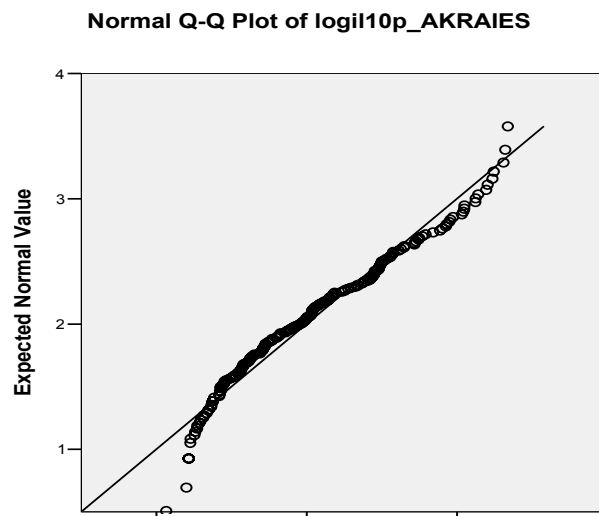


Εικόνα 6.6:Σχεδιάγραμμα Κατανομής λογαρίθμου IL10 στον αντρικό πληθυσμό

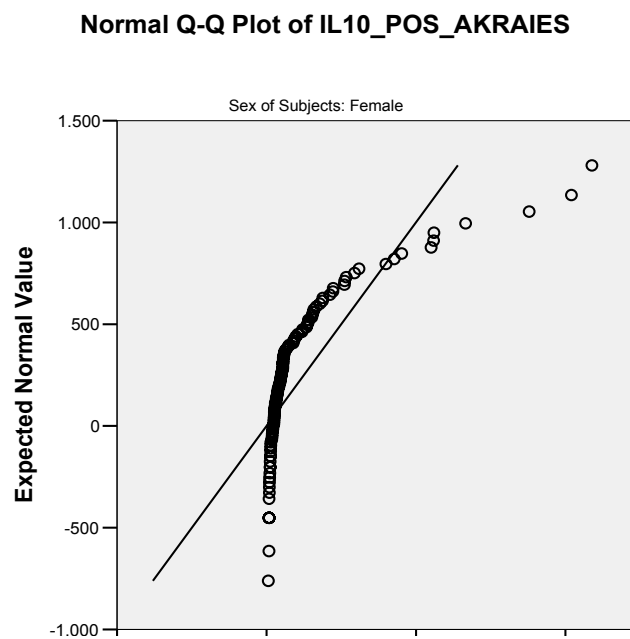
Στα σχεδιαγράμματα 6.7, 6.8, 6.9, 6.10, 6.11, 6.12 βλέπουμε την κανονικότητα της IL10 και του λογαρίθμου της, τόσο στο γενικό πληθυσμό της μελέτης, όσο και στον αντίστοιχο γυναικείο και αντρικό. Παρατηρούμε, πως η κανονικότητα του λογαρίθμου της IL10 είναι γραμμική σε αντίθεση με την αντίστοιχη της IL10, τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και στον αντίστοιχο γυναικείο και αντρικό.



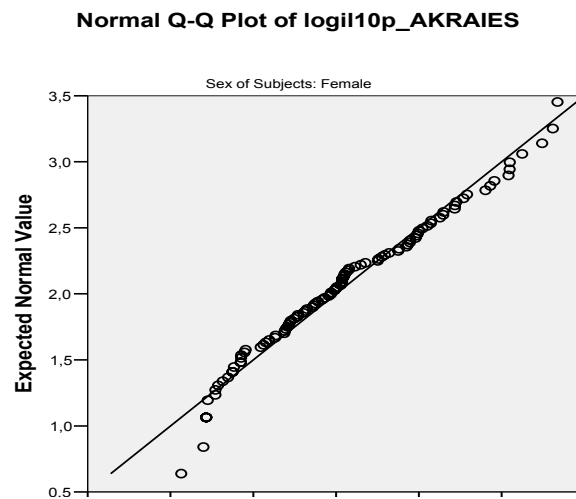
Εικόνα 6.7:Σχεδιάγραμμα Κανονικότητας IL10 στο γενικό πληθυσμό



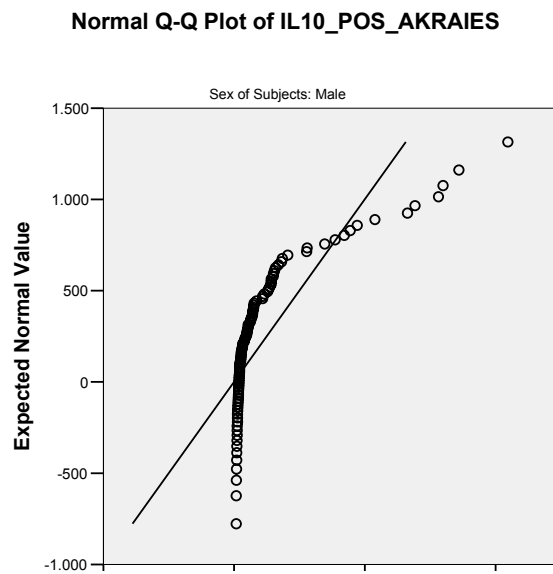
Εικόνα 6.8: Σχεδιάγραμμα Κανονικότητας λογαρίθμου IL10 στο γενικό πληθυσμό



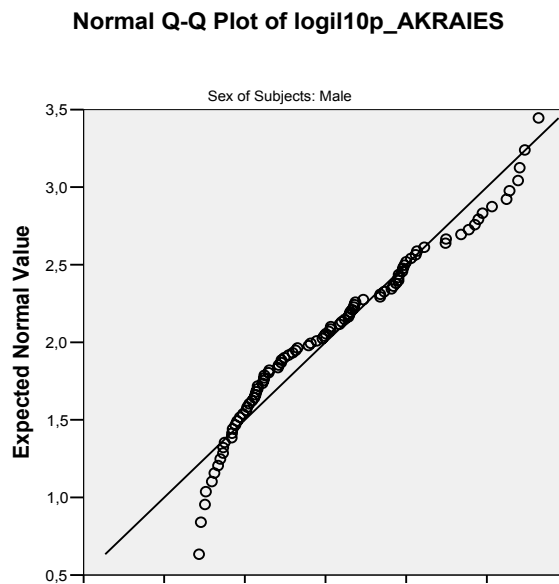
Εικόνα 6.9: Σχεδιάγραμμα: Κανονικότητας IL10 στο γυναικείο πληθυσμό



Εικόνα 6.10: Σχεδιάγραμμα Κανονικότητας λογαρίθμου IL10 στο γυναικείο πληθυσμό



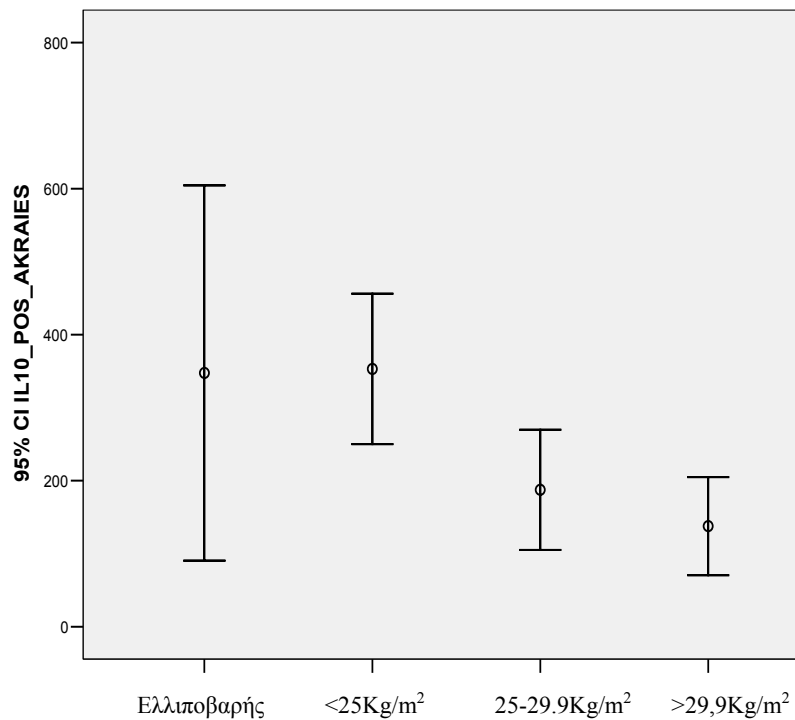
Εικόνα 6.11: Σχεδιάγραμμα Κανονικότητας IL10 στον αντρικό πληθυσμό



Εικόνα 6.12: Σχεδιάγραμμα Κανονικότητας λογαρίθμων IL10 στον αντρικό πληθυσμό

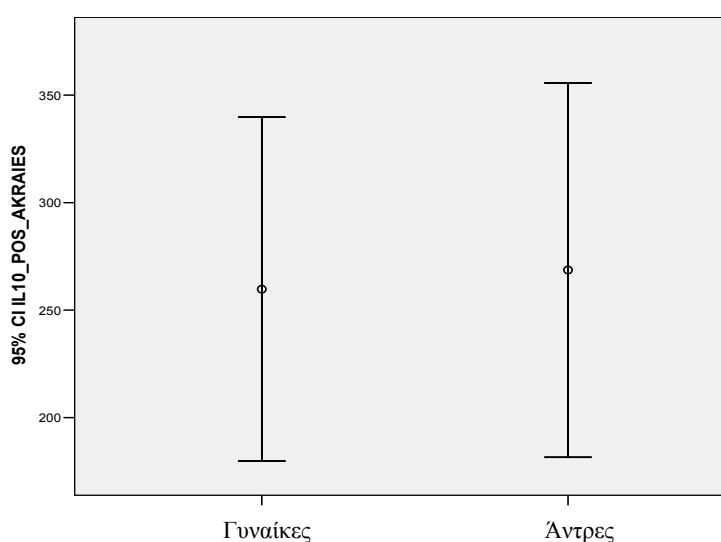
Συσχέτιση IL10 με κλινικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Στο σχεδιάγραμμα 6.13, παρατηρούμε την κατανομή των επιπέδων IL10, με βάση την ομάδα δείκτη Μάζας Σώματος στην οποία ανήκουν τα άτομα της μελέτης. Χρησιμοποιώντας την ανάλυση διακύμανσης ANOVA και τη διόρθωση κατά Bonferroni, παρατηρήθηκε μια σημαντική διαφορά ως προς την κατανομή των επιπέδων IL10 μεταξύ των ομάδων με BMI < 25 Kg/m² και την ομάδα με BMI = 25-29.9 Kg/m², P=0.087, καθώς επίσης και μεταξύ των ομάδων με BMI < 25 Kg/m² και BMI > 29.9 Kg/m², P=0.057.



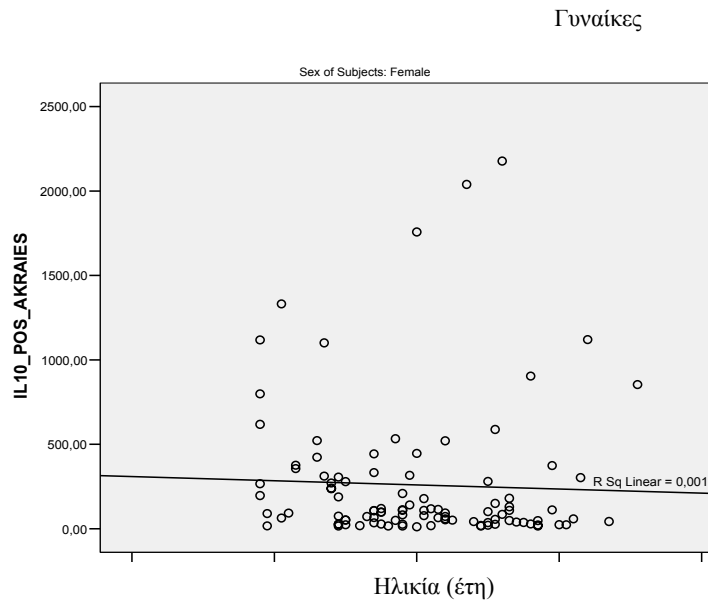
Εικόνα 6.13: Σχεδιάγραμμα Κατανομής επιπέδων IL10 ανάλογα με την ομάδα Δείκτη Μάζας Σώματος

Στο σχεδιάγραμμα 6.14, παρατηρούμε την κατανομή των επιπέδων IL10 με βάση το φύλο των ατόμων της μελέτης. Βλέπουμε πως δεν υπάρχει διαφορά στα επίπεδα IL10 μεταξύ των δυο φύλων.



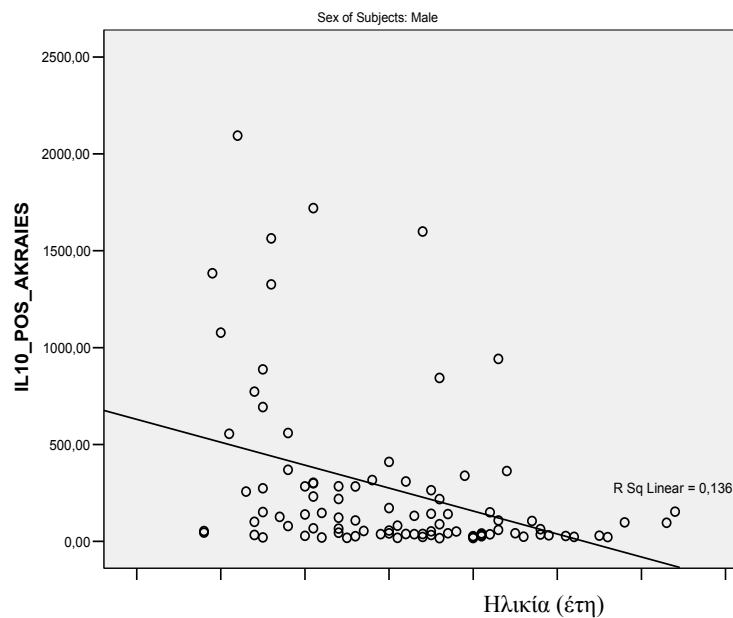
Εικόνα 6.14: Σχεδιάγραμμα Κατανομής επιπέδων IL10 ανάλογα με το φύλο

Στα σχεδιαγράμματα 6.15 έως και 6.30, βλέπουμε τη διασπορά στο γυναικείο και αντρικό πληθυσμό της μελέτης, ανάμεσα στα επίπεδα της IL10 και διαφόρων παραγόντων όπως είναι η ηλικία των ατόμων, τα επίπεδα ινσουλίνης ορού, τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, SAA, CRP, IL6 και αδιπονεκτίνης.



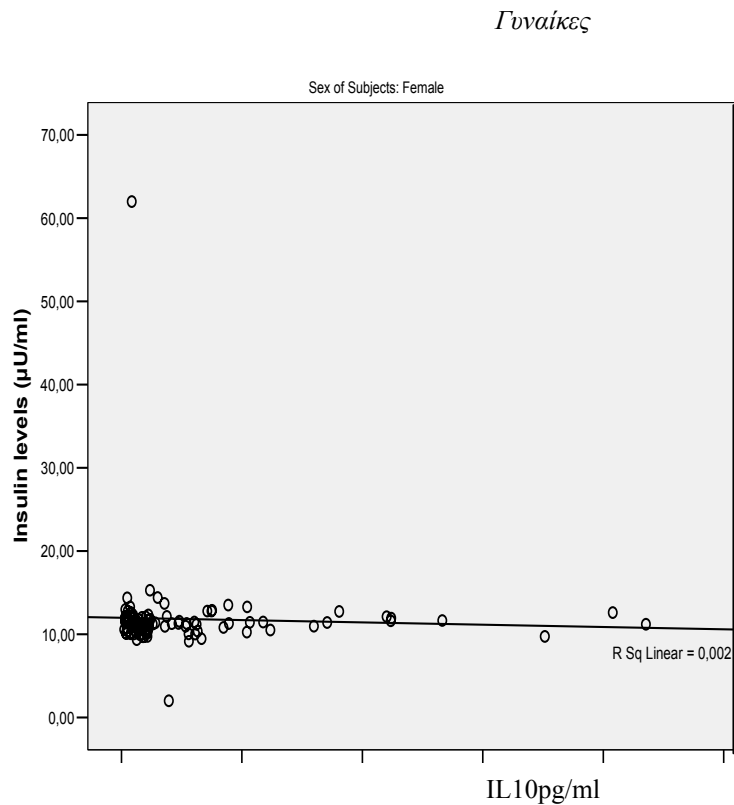
Εικόνα 6.15: Σχεδιάγραμμα Συσχέτισης μεταξύ επιπέδων IL10 με την ηλικία του γυναικείου πληθυσμού

Άντρες

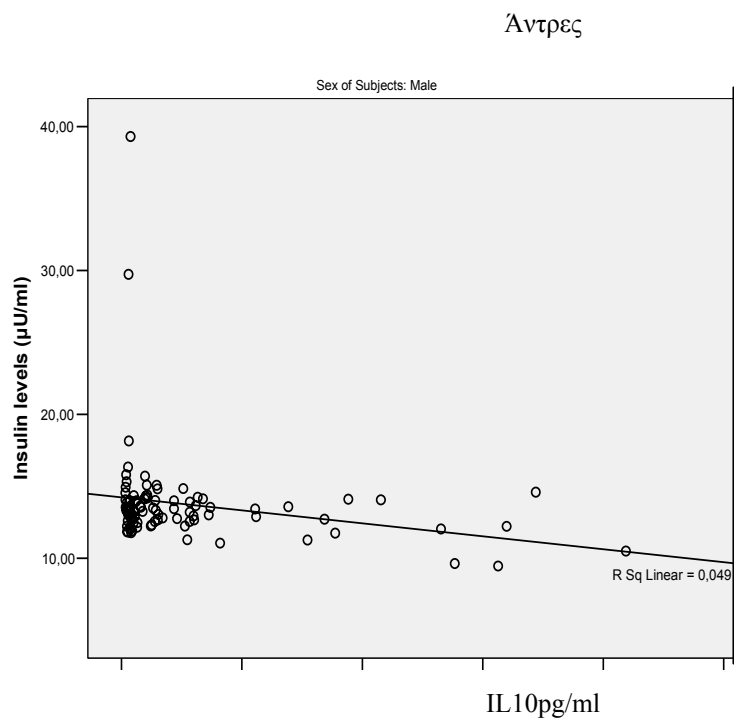


Εικόνα 6.16: Σχεδιάγραμμα Συσχέτισης μεταξύ επιπέδων IL10 με την ηλικία του αντρικού πληθυσμού

Παρατηρούμε, πως στο γυναικείο πληθυσμό η ηλικία δεν φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα IL10, ενώ στον αντρικό πληθυσμό όσο αυξάνεται η ηλικία, τα επίπεδα IL10 μειώνονται.



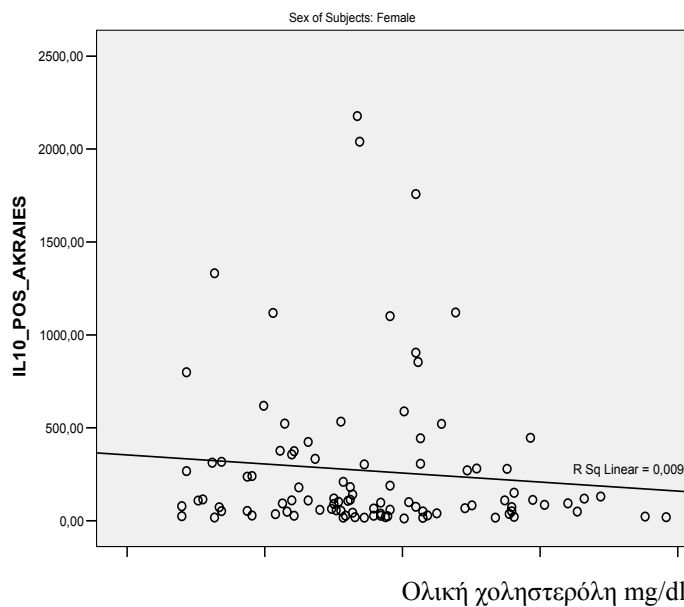
Εικόνα 6.17: Σχεδιάγραμμα Συσχέτισης επιπέδων IL10 με τα επίπεδα Ινσουλίνης στο γυναικείο πληθυσμό



Εικόνα 6.18: Σχεδιάγραμμα Συσχέτισης επιπέδων IL10 με τα επίπεδα Ινσουλίνης στον αντρικό πληθυσμό

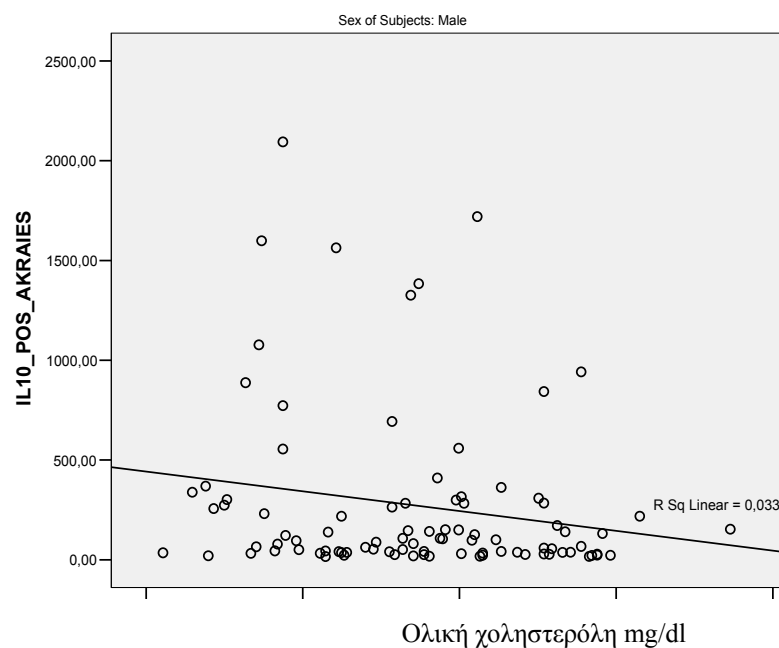
Παρατηρούμε, πως στο γυναικείο πληθυσμό, τα επίπεδα IL10 δεν επηρεάζονται από τα επίπεδα της ινσουλίνης ορού, ενώ στον αντρικό πληθυσμό, παρατηρούμε ότι όσο αυξάνονται τα επίπεδα της IL10, τα επίπεδα της ινσουλίνης μειώνονται.

Γυναίκες



Εικόνα 6.19: Σχεδιάγραμμα Συσχέτισης επιπέδων IL10 με τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης στο γυναικείο πληθυσμό

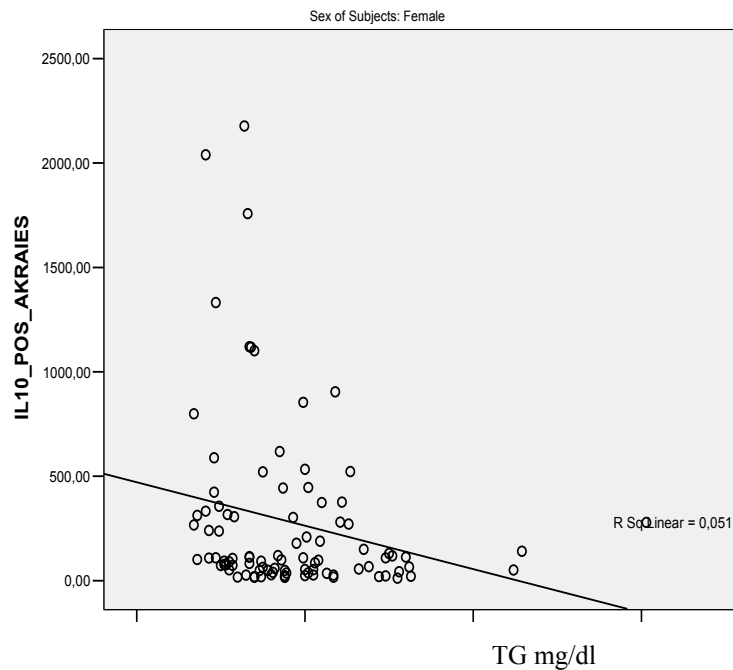
Άντρες



Εικόνα 6.20: Σχεδιάγραμμα Συσχέτισης επιπέδων IL10 με τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης στον αντρικό πληθυσμό

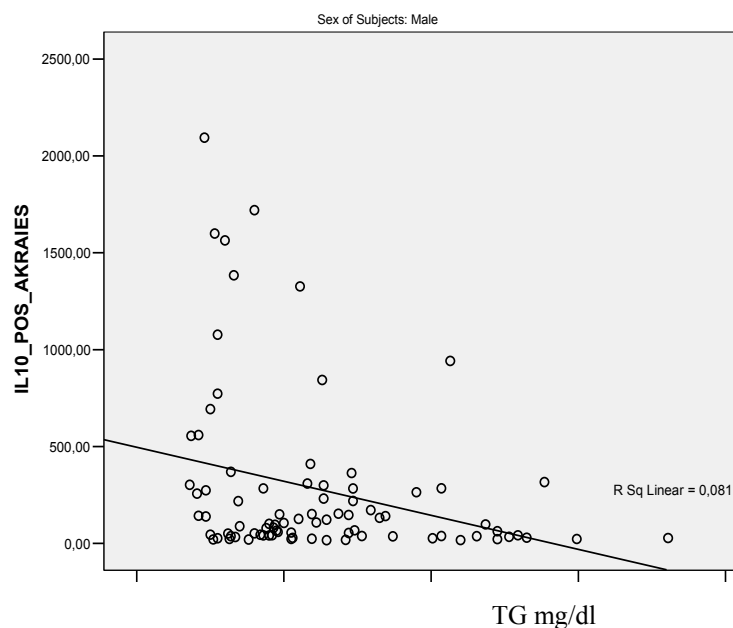
Παρατηρούμε ότι τόσο στο γυναικείο πληθυσμό της μελέτης όσο και στον αντρικό πληθυσμό, τα επίπεδα της IL10 μειώνονται όσο αυξάνονται τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης.

Γυναίκες



Εικόνα 6.21: Σχεδιάγραμμα Συσχέτισης επιπέδων IL10 με τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο γυναικείο πληθυσμό

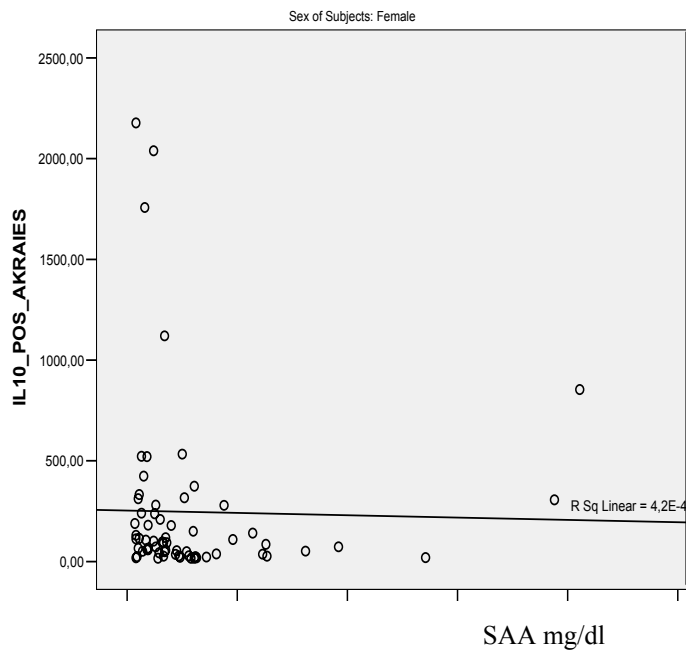
Άντρες



Εικόνα 6.22: Σχεδιάγραμμα Συσχέτισης επιπέδων IL10 με τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στον αντρικό πληθυσμό

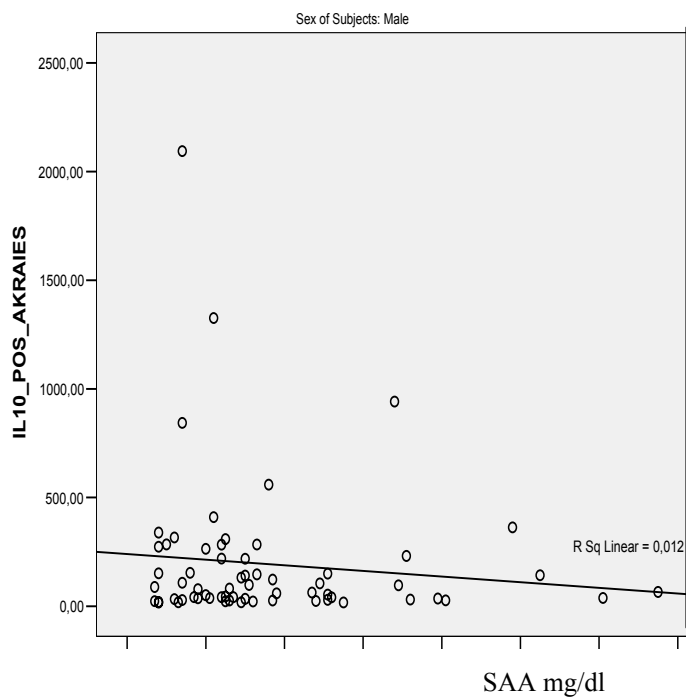
Παρατηρούμε, πως το ίδιο ισχύει και στην περίπτωση που συσχετίστηκαν τα επίπεδα IL10 με τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων. Και στις γυναίκες αλλά και στους άντρες της μελέτης, όσο αυξάνονται τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, τα επίπεδα της IL10 μειώνονται.

Γυναίκες



Εικόνα 6.23: Σχεδιάγραμμα Συσχέτισης επιπέδων IL10 με τα επίπεδα SAA στο γυναικείο πληθυσμό

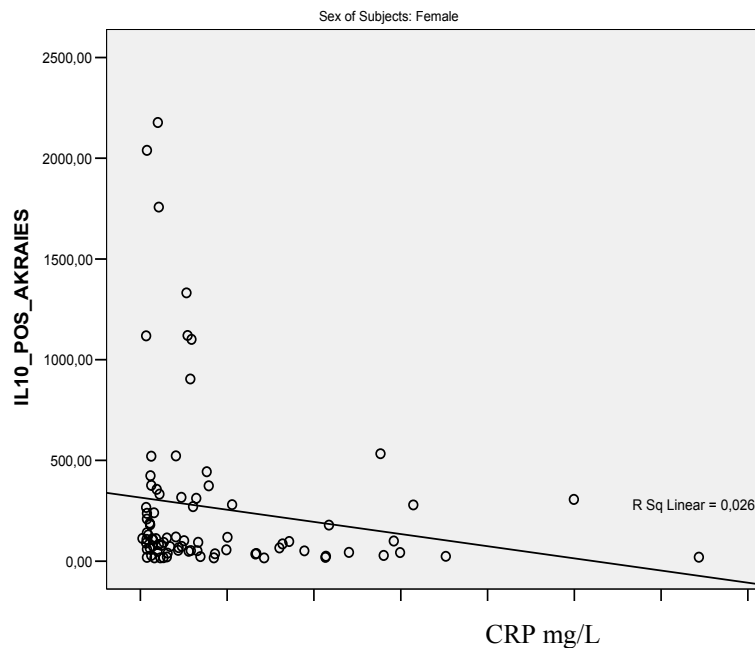
Άντρες



Εικόνα 6.24: Σχεδιάγραμμα Συσχέτισης επιπέδων IL10 με τα επίπεδα SAA στον αντρικό πληθυσμό

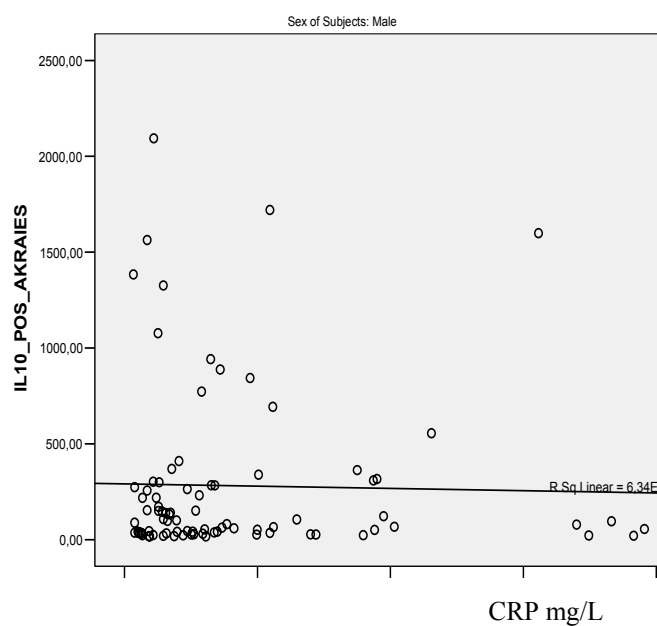
Παρατηρούμε, πως τα επίπεδα της IL10 δεν επηρεάζονται από τα επίπεδα του SAA στον γυναικείο πληθυσμό, ενώ στον αντρικό πληθυσμό, φαίνεται να υπάρχει μια τάση μείωσης των επιπέδων της IL10, όταν τα επίπεδα του SAA αυξάνονται.

Γυναίκες



Εικόνα 6.25: Σχεδιάγραμμα Συσχέτισης επιπέδων IL10 με τα επίπεδα CRP στο γυναικείο πληθυσμό

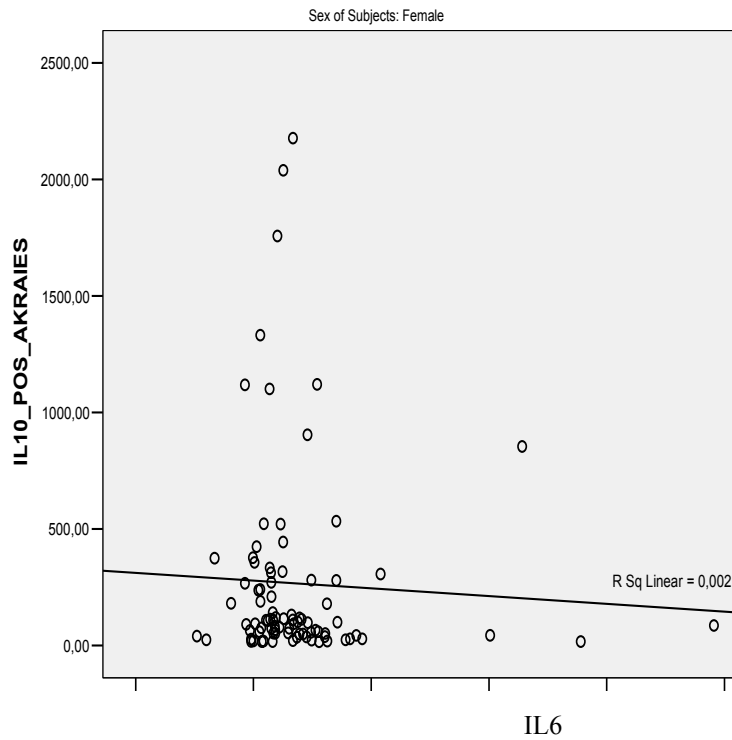
Άντρες



Εικόνα 6.26: Σχεδιάγραμμα Συσχέτισης επιπέδων IL10 με τα επίπεδα CRP στον αντρικό πληθυσμό

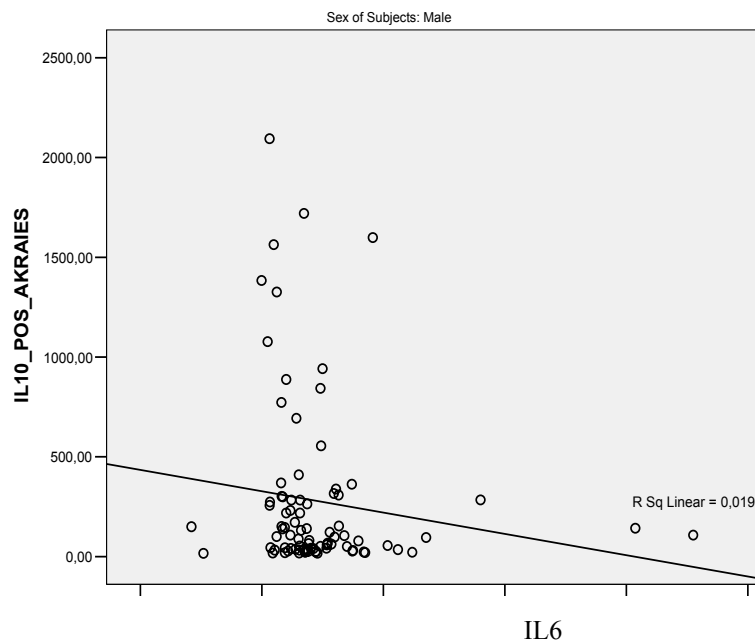
Παρατηρούμε, πως τα επίπεδα της IL10 στο γυναικείο πληθυσμό μειώνονται όταν τα επίπεδα του CRP αυξάνονται, ενώ στον αντρικό πληθυσμό, τα επίπεδα της IL10 φαίνεται να μην επηρεάζονται.

Γυναίκες



Εικόνα 6.27: Σχεδιάγραμμα Συσχέτισης επιπέδων IL10 με τα επίπεδα IL6 στο γυναικείο πληθυσμό

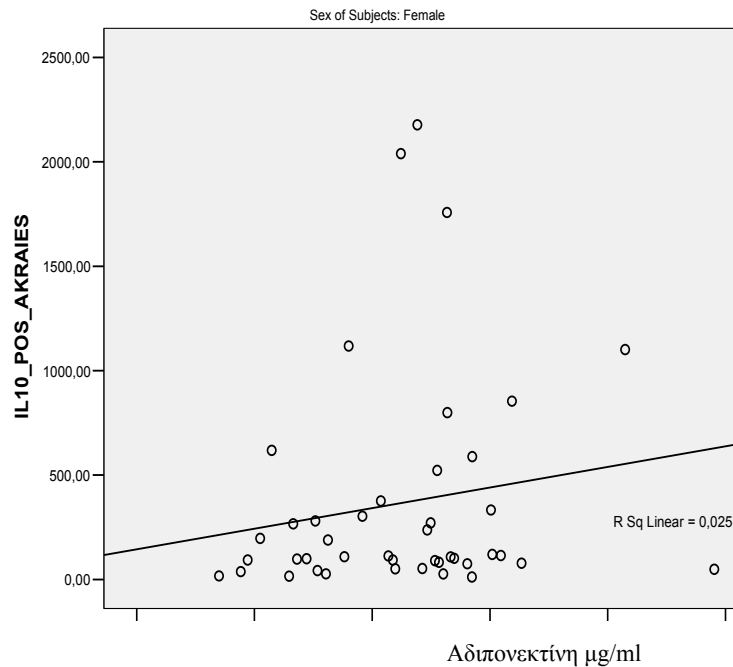
Άντρες



Εικόνα 6.28: Σχεδιάγραμμα Συσχέτισης επιπέδων IL10 με τα επίπεδα IL6 στον αντρικό πληθυσμό

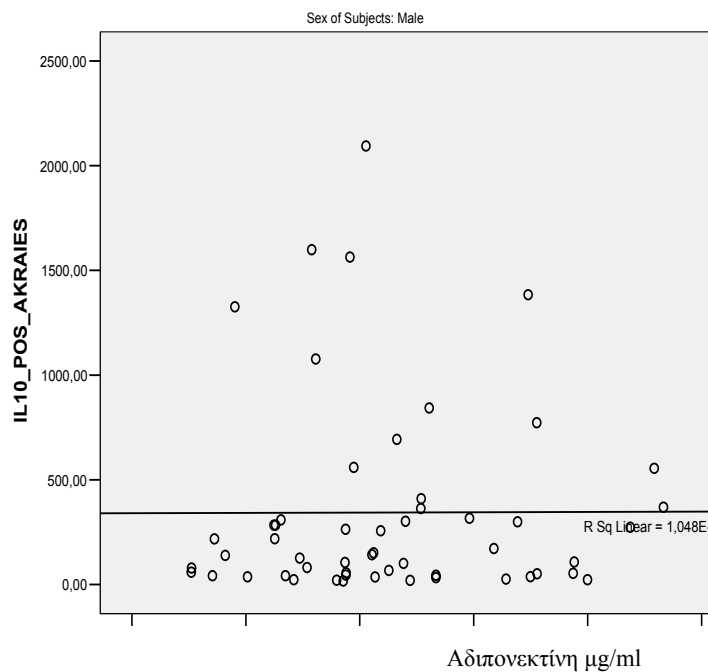
Παρατηρούμε πως τα επίπεδα της IL10 στο γυναικείο πληθυσμό της μελέτης μειώνονται όσο αυξάνονται τα επίπεδα της IL6, κάτι που στον αντρικό πληθυσμό της μελέτης φαίνεται να είναι πιο έντονο.

Γυναίκες



Εικόνα 6.29: Σχεδιάγραμμα Συσχέτισης επιπέδων IL10 με τα επίπεδα αδιπονεκτίνης στο γυναικείο πληθυσμό

Άντρες



Εικόνα 6.30: Σχεδιάγραμμα Συσχέτισης επιπέδων IL10 με τα επίπεδα SAA στο γυναικείο πληθυσμό

Τέλος παρατηρούμε, πως τα επίπεδα αδιπονεκτίνης επηρεάζουν τα επίπεδα της IL10 στο γυναικείο πληθυσμό, οδηγώντας τα τελευταία σε σταδιακή αύξηση με την αύξηση και των ιδίων, κάτι που στον αντρικό πληθυσμό της μελέτης δεν φαίνεται να ισχύει, καθώς τα επίπεδα IL10 δεν φαίνεται να επηρεάζονται.

Στον πίνακα 6.4 βλέπουμε τις συσχετίσεις που έχει η IL10 με τις διάφορες κλινικές παραμέτρους των ατόμων που λάβανε μέρος στην παρούσα μελέτη. Παρατηρούμε πως η IL10 σχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα ινσουλίνης ορού, ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, SAA και IL6 (Ινσουλίνη: -0.148, $P = 0.041$, Ολική χοληστερόλη: -0.153, $P = 0.035$, Τριγλυκερίδια: -0.274, $P = 0.000$, SAA: -0.173, $P = 0.049$, IL6: -0.183, $P = 0.016$). Η σημασία της συσχέτισης αυτής είναι ότι όσο αυξάνονται τα επίπεδα της αντιφλεγμονώδους IL10, τα επίπεδα ινσουλίνης ορού, ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, SAA και IL6 μειώνονται.

Πίνακας 6.4: Κλινικά χαρακτηριστικά & IL10

IL10 (pg/ml)			
ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	n	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ	P
ΓΛΥΚΟΖΗ ΟΡΟΥ (mgr/dl)	190	-0,107	0,141
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ (μU/ml)	192	-0,148	0,041
ΟΛΙΚΗ ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ (mgr/dl)	190	-0,153	0,035
ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ (mgr/dl)	177	-0,274	0,000
HDL (mgr/dl)	183	0,078	0,295
LDL (mgr/dl)	172	-0,092	0,228
ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ (mgr/dl)	174	-0,006	0,940
ΛΕΠΤΙΝΗ (μgr/L)	89	-0,117	0,274
SAA (mgr/dl)	129	-0,173	0,049
ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗ (μmol/L)	100	-0,109	0,281
CRP (mgr/L)	168	-0,131	0,090
IL6 (pg/ml)	174	-0,183	0,016
TNF-a (pg/ml)	148	-0,022	0,793
TSH (μU/ml)	95	0,177	0,086
ΑΔΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ (μgr/ml)	97	0,145	0,157

Συσχέτιση IL10 με τις διατροφικές συνήθειες του πληθυσμού

Πίνακας 6.5: Διατροφικές συνήθειες του πληθυσμού

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΣΥΝΟΛΟ			ΓΥΝΑΙΚΕΣ			ΑΝΤΡΕΣ			P
	n	M.T	T.A	n	M.T	T.A	n	M.T	T.A	
ΚΑΦΕΣ (ml/day)	177	120.62	±118.03	100	73.50	±83,62	77	181.81	±128.22	<0,001
ΨΑΡΙΑ (Μικρομερίδα/εβδ)	60	1.98	±1.18	25	1.79	±0.98	35	2,12	±1,29	0,266
ΞΗΡΟΙ ΚΑΡΠΟΙ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	1,52	±1,21	24	1,71	±1,56	35	1,38	±0.91	0,363
ΟΣΠΡΙΑ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	5.12	±2,70	24	4,83	±2.80	35	5.32	±2.66	0,506
ΓΑΛ/ΚΑ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	13.05	±5.00	24	13.70	±5.41	35	12.60	±4,72	0,421
ΦΡΟΥΤΑ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	26.74	±13.88	24	26.82	±11.90	35	26.69	±15.26	0,971
ΛΑΧΑΝΙΚΑ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	29.98	±15,47	24	30.52	±13.43	35	29.61	±16.91	0,819
ΠΑΤΑΤΕΣ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	12.16	±7,16	24	11.83	±5.96	35	12,40	±7,96	0,756
ΔΗΜ/ΚΑ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	49.29	±16.42	24	47.33	±14.47	35	50.64	±17.71	0,435
ΓΛΥΚΑ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	5.08	±2,30	24	5.47	±2,18	35	4,82	±2,37	0,280
ΚΟΚ.ΚΡΕΑΣ (Μικρομερίδα/εβδ)	63	4.89	±2,30	27	4,82	±2,24	36	4.64	±2,38	0,844
ΑΥΓΑ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	1.18	±0,82	24	1,26	±0,86	35	1.13	±0,80	0,578
ΠΟΥΛΕΡΙΚΑ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	1.27	±0.60	24	1,21	±0.65	35	1,31	±0,56	0,566
ΚΡΕΑΣ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	6.04	±2,48	24	5,81	±2,40	35	6,19	±2.56	0,562
ΞΗΡΑ ΦΡΟΥΤΑ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	6,25	±4,97	24	6,83	±5.62	35	5.85	±4.52	0,483
ΓΑΛ/ΚΑ χαμηλών λιπαρών (Μικρομερίδα/εβδ)	59	3,10	±3,35	24	4.04	±3,62	35	2,45	±3.04	0,086
ΑΝΑΨΥΚΤΙΚΑ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	3.14	±2,62	24	3.10	±2,61	35	3,17	±2,66	0,924

(M.T : Μέση Τιμή, T.A: ± Τυπική απόκλιση)

Στον πίνακα 6.5 βλέπουμε τις διατροφικές συνήθειες των ατόμων που λάβανε μέρος στην παρούσα μελέτη. Παρατηρούμε πως ο γυναικείος πληθυσμός της μελέτης καταναλώνει οριακά περισσότερα γαλακτοκομικά χαμηλών λιπαρών απ'ότι ο αντρικός πληθυσμός (light γαλακ/κά: M.T. $4,04 \pm 3,62$ σε αντίθεση με τους άντρες με M.T. $2,45 \pm 3,04$, $P = 0,086$). Ωστόσο, παρατηρείται μια υψηλότερη κατανάλωση καφέ από τον αντρικό πληθυσμό σε σχέση με τον γυναικείο (M.T. $181,81 \pm 128,22$ σε αντίθεση με τις γυναίκες με M.T. $73,50 \pm 83,62$, $P = 0,000$).

Κάνοντας χρήση του κριτηρίου χ^2 , φάνηκε πως η κατανάλωση αλκοόλ είναι μεγαλύτερη στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες του πληθυσμού της μελέτης, ($P < 0,001$).

Πίνακας 6.6: Διατροφικές συνήθειες & IL10

IL10 (pg/ml)			
ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	n	ΣΥΝΤΕΛΕΣΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ	P
ΚΑΦΕΣ (ml/day)	177	0,079	0,293
ΨΑΡΙΑ (Μικρομερίδα/εβδ)	60	-0,071	0,591
ΞΗΡΟΙ ΚΑΡΠΟΙ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	0,281	0,031
ΟΣΠΡΙΑ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	0,040	0,762
ΓΑΛ/ΚΑ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	0,175	0,186
ΦΡΟΥΤΑ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	0,320	0,013
ΛΑΧΑΝΙΚΑ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	0,148	0,264
ΠΑΤΑΤΕΣ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	-0,024	0,856
ΔΗΜ/ΚΑ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	0,126	0,344
ΓΛΥΚΑ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	0,129	0,328
ΚΟΚ.ΚΡΕΑΣ (Μικρομερίδα/εβδ)	63	-0,043	0,738
ΑΥΓΑ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	0,194	0,141
ΠΟΥΛΕΡΙΚΑ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	0,091	0,493
ΚΡΕΑΣ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	0,044	0,740
ΞΗΡΑ ΦΡΟΥΤΑ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	0,283	0,030
ΓΑΛ/ΚΑ χαμηλών λιπαρών (Μικρομερίδα/εβδ)	59	-0,035	0,791
ΑΝΑΨΥΚΤΙΚΑ (Μικρομερίδα/εβδ)	59	0,101	0,445

Στον πίνακα 6.6 βλέπουμε τις συσχετίσεις που έχει η IL10 με τις διάφορες διατροφικές παραμέτρους των ατόμων που λάβανε μέρος στην παρούσα μελέτη. Παρατηρούμε πως η IL10 συσχετίζεται θετικά, με ισχυρή στατιστική ισχύ, με την ολική κατανάλωση ξηρών καρπών, την ολική κατανάλωση φρούτων και την ολική κατανάλωση αποξηραμένων φρούτων (ξ.καρποί: 0,281, $P = 0,031$, φρούτα: 0,320, $P = 0,013$, ξ.φρούτα: 0,283, $P = 0,030$). Η συσχέτιση αυτή σημαίνει ότι η αυξημένη κατανάλωση ξηρών καρπών, φρούτων και αποξηραμένων φρούτων οδηγεί στην αύξηση των επιπέδων IL10 ορού.

Πίνακας 6.7: Ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή το logIL10

ΜΟΝΤΕΛΟ	B	Pvalue
ΗΛΙΚΙΑ (έτη)	- 0,979	0,026
ΦΥΛΟ	1,078	0,693
BMI (Kg/m²)	- 0,966	0,093
ΥΠΕΡΤΑΣΗ	- 0,988	0,958
ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ	1,059	0,779
ΔΙΑΒΗΤΗΣ	- 0,866	0,795

Στον πίνακα 6.7 βλέπουμε ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή το logIL10. Το μοντέλο περιλαμβάνει τα πιο σημαντικά κλινικά χαρακτηριστικά που φάνηκε από την απλή συσχέτιση να επηρεάζουν τα επίπεδα της IL10. Η ανάλυση δείχνει ότι τα επίπεδα της IL10 σχετίζονται αρνητικά με την ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος. Επίσης όταν στο μοντέλο αντί για υπερχοληστερολαιμία χρησιμοποιήθηκαν τα τριγλυκερίδια ως συγχυτικός παράγοντας παρατηρήθηκε στατιστικά ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ της IL10 και των επιπέδων τους ($P = 0,047$).

Πίνακας 6.8: Μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή το $\log IL10$

ΜΟΝΤΕΛΟ	B	Pvalue
ΗΛΙΚΙΑ (ΕΤΗ)	- 0,993	0,640
ΦΥΛΟ	- 0,887	0,706
ΥΠΕΡΤΑΣΗ	1,496	0,333
ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ	1,425	0,377
BMI (Kg/m^2)	- 0,885	0,007
ΔΙΑΒΗΤΗΣ	- 0,988	0,685
ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΦΡΟΥΤΩΝ (Μικρομερίδα/εβδ)	1,020	0,052

Στον πίνακα 6.8 βλέπουμε την ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή το $\log IL10$ χρησιμοποιώντας το προηγούμενο μοντέλο και με επιπλέον παράγοντα την κατανάλωση φρούτων. Παρατηρούμε μια στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της $IL10$ και της κατανάλωσης φρούτων ($P = 0,052$). Η ίδια ανάλυση πραγματοποιήθηκε για άλλα τρόφιμα καθώς και για το σύνολο των μεσογειακό τροφίμων χρησιμοποιώντας το Μεσογειακό σκορ της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ αλλά δεν βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ως φλεγμονή, ορίζεται η τοπική αντίδραση σε τραυματισμό ή μόλυνση που χαρακτηρίζεται από οίδημα, άλγος, θερμότητα και ερυθρότητα. Η φλεγμονή αποτελεί μια μορφή φυσικής ανοσίας και αποτελεί ένα σημαντικό μέρος πολλών ειδικών ανοσολογικών μηχανισμών (1). Κύρια είδη της φλεγμονής αποτελούν η οξεία φλεγμονή, η χρόνια φλεγμονή και η χρόνια συστηματική φλεγμονή. Σημαντικό ρόλο κατά τη φλεγμονή παίζουν διάφορα κύτταρα του αίματος όπως τα μονοκύτταρα, τα αιμοπετάλια, τα κοκκιοκύτταρα και τα φυσικά φονικά κύτταρα καθώς και κύτταρα που λειτουργούν ως φαγοκύτταρα. Σημαντικότερα φαγοκύτταρα είναι τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα και τα μακροφαγομιμητικά κύτταρα (1).

Τα γεγονότα της φλεγμονής επάγονται και ρυθμίζονται από ένα μεγάλο αριθμό μεσολαβητών. Οι προ-φλεγμονώδεις μεσολαβητές μπορεί να είναι α) πρωτεϊνικής φύσης όπως οι κυτταροκίνες (παράγονται από τα κύτταρα που εμπλέκονται στη διαδικασία της φλεγμονής), οι πρωτεΐνες οξείας (προϊόντα του ήπατος) και οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος β) λιποειδικής φύσης όπως ο PAF και τα οξειδωμένα φωσφολιποειδή και τα εικοσανοειδή (θρομβοξανθία, προσταγλαδίνες και λευκοτριένια). Εκτός από τους προ-φλεγμονώδεις μεσολαβητές στον οργανισμό υπάρχουν και αντι-φλεγμονώδεις μεσολαβητές η οποίοι είναι υπεύθυνη για την ρύθμιση της διάρκειας και της έντασης της φλεγμονής σε φυσιολογικά για τον οργανισμό όρια. Η IL10 είναι μια αντι-φλεγμονώδης κυτταροκίνη, που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω διαφόρων μηχανισμών. Οι δυο κύριες δράσεις της περιλαμβάνουν την παρεμπόδιση της παραγωγής προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών από τα μακροφάγα, καθώς επίσης και την παρεμπόδιση της επικουρικής δράσης των μακροφάγων κατά τη διάρκεια της ενεργοποίησης των T – κυττάρων (17).

Η συστηματική φλεγμονή θεωρείται ότι είναι μια υποβόσκουσα κατάσταση η οποία μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη πολλών μεταβολικών νοσημάτων. Σημαντικό ρόλο στη συστηματική φλεγμονή παίζει η ισορροπία μεταξύ προ-φλεγμονωδών (IL6, TNFa, CRP) και αντιφλεγμονωδών μεσολαβητών (IL10, αδιπονεκτίνη).

Τα τελευταία χρόνια μεγάλος αριθμός επιστημόνων έχει ασχοληθεί με την επίδραση της διατροφής στη φλεγμονή, τόσο σε επίπεδο μεμονωμένων

μικροθρεπτικών (βιταμίνες, αντιοξειδωτικά συστατικά, μέταλλα) και μακροθρεπτικών συστατικών (λίπη, υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, διαιτητικές ίνες), αλλά και σε επίπεδο διατροφικών προτύπων (Μεσογειακή διατροφή).

Παρόλο που πολλές μελέτες έχουν συσχετίσει τις διατροφικές συνήθειες με χαμηλά επίπεδα προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών, λίγες μελέτες έχουν μελετήσει την σχέση της με τους αντιφλεγμονώδεις μεσολαβητές.

Στην παρούσα μελέτη μετρήθηκαν τα επίπεδα της αντιφλεγμονώδους κυτταροκίνης IL10 σε 509 άτομα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ. Ανιχνεύσιμη τιμή IL10, δηλαδή τιμή πάνω από τα 15pg/ml, δώσανε τα 200 άτομα (39,29%), ενώ τα υπόλοιπα 309 άτομα (60,71%) δώσανε τιμή IL10 μικρότερη από τα 15pg/ml. Το γεγονός ότι το μεγαλύτερο ποσοστό του δείγματος της παρούσας μελέτης δεν έδωσε ανιχνεύσιμη τιμή IL10, μπορεί να θεωρηθεί φυσιολογικό, καθώς η έρευνα διεξήχθη σε φαινομενικά φυσιολογικό πληθυσμό και τα επίπεδα της IL10 αυξάνονται συνήθως σε καταστάσεις φλεγμονής. Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε πως τα επίπεδα της IL10 επηρεάζονται αρνητικά από την ηλικία, τουλάχιστον όσο αφορά τον αντρικό πληθυσμό της μελέτης, κάτι ανάλογο δεν παρατηρήθηκε στο γυναικείο πληθυσμό και πως ανάμεσα στα δυο φύλα τα επίπεδα της IL10 δεν φαίνεται να διαφέρουν.

Τα επίπεδα ινσουλίνης ορού φαίνεται να επηρεάζονται από τα επίπεδα της IL10 στον αντρικό πληθυσμό της μελέτης, όσο αυξάνονται τα επίπεδα της IL10 μειώνονται τα επίπεδα ινσουλίνης, ενώ στις γυναίκες δεν παρατηρήθηκε κάτι αντίστοιχο. Όσο αφορά το λιπιδαιμικό προφίλ του δείγματος της μελέτης, φάνηκε πως τόσο στις γυναίκες όσο και στους άντρες, η αυξανόμενη συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων επηρεάζει αρνητικά τα επίπεδα IL10.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης πολλών νοσημάτων. Στη παρούσα μελέτη φάνηκε ότι όσο αυξάνεται ο δείκτης μάζας σώματος τόσο μειώνονται τα επίπεδα της IL10, αφού παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ως προς την κατανομή των επιπέδων IL10 μεταξύ των ομάδων, με BMI<25Kg/m² και την ομάδα με BMI =25-29.9Kg/m², καθώς επίσης και μεταξύ των ομάδων με BMI<25Kg/m² και BMI>29.9Kg/m².

Η αδιπνονεκτίνη, η οποία μειώνεται με την αυξανόμενη παχυσαρκία, μειώνει την έκκριση της IL10 από τα μακροφάγα και τα λιποκύτταρα.(22). Η χρόνια συστηματική φλεγμονή αποτελεί χαρακτηριστικό τόσο των καρδιαγγειακών

νοσημάτων, όσο και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Η συστηματική άσκηση, προσφέρει προστασία ενάντια των παραγόντων θνητότητας και κυρίως ενάντια στη αθηροσκλήρωση και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η συστηματική άσκηση προκαλεί αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα. Κατά τη διάρκεια της άσκησης, από τις μυϊκές ίνες παράγεται IL6. Η IL6 διεγείρει την παρουσία στην κυκλοφορία αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως IL1ra (ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL1) και IL10 και εμποδίζει την παραγωγή του TNFα. (22)

Στην παρούσα μελέτη, βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων IL10 και της συγκέντρωσης ινσουλίνης ορού, της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, του SAA και της IL6. Φάνηκε επίσης πως στο γυναικείο πληθυσμό της μελέτης τα επίπεδα του SAA δεν επηρεάζουν τα επίπεδα της IL10, ενώ στον αντρικό πληθυσμό υπήρξε μια τάση μείωσης των επιπέδων της IL10, όταν τα επίπεδα του SAA αυξήθηκαν. Ακόμα, τα αυξανόμενα επίπεδα τόσο της CRP όσο και της IL6 φάνηκε να επηρεάζουν αρνητικά τα επίπεδα της IL10 στο γυναικείο πληθυσμό, μειώνοντάς τα, κάτι το οποίο δεν παρατηρήθηκε στον αντρικό πληθυσμό. Φάνηκε ακόμα, πως τα επίπεδα αδιπνονεκτίνης επηρεάζουν τα επίπεδα της IL10, οδηγώντας τα σε σταδιακή αύξηση όταν αυξάνονται και αυτά στον γυναικείο πληθυσμό, κάτι το οποίο δεν φάνηκε να ισχύει στον αντρικό πληθυσμό της μελέτης, καθώς τα επίπεδα της IL10 δεν φάνηκε να επηρεάζονται.

Παρόλα αυτά, όταν οι παράμετροι αυτοί προσαρμόστηκαν βάσει την ηλικία και το φύλο των ατόμων της μελέτης και συσχετίστηκαν και με άλλες παραμέτρους (ανθρωπομετρικές, διατροφικές), μόνο η συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων φάνηκε να παρουσιάζει κάποια συσχέτιση με στατιστική ισχύ ($P = 0,047$).

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν επισφραγίσει την σχέση διατροφής-υγείας, προκαλώντας έτσι την εφαρμογή ποικίλων προγραμμάτων από διεθνείς οργανισμούς, γύρω από θέματα διατροφής, τόσο για πρόληψη όσο και για τη θεραπεία νοσημάτων στα οποία η διατροφή κατέχει εξέχοντα ρόλο. Μέσα από την βιβλιογραφία προκύπτει κάποια σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της IL10 και διαφόρων διατροφικών παραγόντων. Εκχυλίσματα κόκκων ρυζιού, σιταριού, σίκαλης, βρώμης, καλαμποκιού, προκάλεσαν παραγωγή IL10 από ανθρώπινα PBMCs. Επίσης, εξετάστηκε εάν και τα παράγωγα κόκκων δημητριακών όπως το αλεύρι και τα επεξεργασμένα τρόφιμα από δημητριακά, όπως το ψωμί, προκάλεσαν την παραγωγή IL10. Τα εκχυλίσματα τόσο των συστατικών (αλεύρι), όσο και των επεξεργασμένων

τροφίμων από δημητριακά (ψωμί), προκάλεσαν την παραγωγή IL10. Αντιθέτως, τα παράγωγα μη δημητριακών πηγών (αλεύρι σόγιας, κόκκοι σόγιας), προκάλεσαν ελάχιστη παραγωγή IL10 (81). Στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκε αντίστοιχη συσχέτιση, ωστόσο, βρέθηκε κάποια θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων IL10 και την κατανάλωσης φρούτων και αποξηραμένων φρούτων.

Η επίδραση των εκχυλισμάτων του σκόρδου στην παραγωγή IL10 έχει αναφερθεί και σε λεμφοκύτταρα αν και τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα, η παραγωγή IL10 φαίνεται ότι αυξάνεται (83), δεν αλλάζει (84) και ότι μειώνεται (85). Η μεταβλητότητα αυτή, ενδεχομένως να οφείλεται στους διαφορετικούς ιστούς που χρησιμοποιήθηκαν, στα συστατικά που περιέχονται στα διάφορα εκχυλίσματα του σκόρδου και στο περιβάλλον στο οποίο εξετάστηκαν τα κύτταρα (πιθανή φλεγμονή). Σε έρευνα όπου συσχετίστηκε γιαούρτι εμπλουτισμένο με προβιοτικά και συμβατικό γιαούρτι σε νεαρές και υγιείς γυναίκες, βρέθηκε ότι τόσο το συμβατικό όσο και το εμπλουτισμένο με προβιοτικά γιαούρτι, ενίσχυσαν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF α). Αντίθετα, η συγκέντρωση της IL10 μειώθηκε μετά από την κατανάλωση γιαουρτιού εμπλουτισμένο με προβιοτικά και μετά τη διακοπή της κατανάλωσης αυτού, αυξήθηκε (86). Ακόμα, παρατηρήθηκε μια αύξηση της συγκέντρωσης της IL10, σε ομάδα ατόμων τα οποία λαμβάνανε συμπληρώματα αραχνοδικού οξέος, το οποίο εμπεριείχε μίγμα φλεγμονωδών λιπαρών, για χρονική περίοδο δυο εβδομάδων, σε σύγκριση με τα άτομα άλλης ομάδας τα οποία λαμβάνανε μίγμα α -λινολενικού, εικοσιπεντανοϊκού, στεατικού και γ -λινολενικού οξέος, στα οποία δεν παρατηρήθηκε κάποια ανάλογη αύξηση στην συγκέντρωση IL10 (87).

Στην παρούσα μελέτη, βρέθηκε κάποια θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων IL10 και της κατανάλωσης ξηρών καρπών, φρούτων και αποξηραμένων φρούτων. Παρόλα αυτά, όταν λήφθηκαν υπόψη συγγυτικοί παράγοντες κλινικοί και ανθρωπομετρικοί μόνο η κατανάλωση φρούτων φάνηκε να επηρεάζει θετικά τα επίπεδα της IL10 ($P = 0,052$).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Φυσιολογία του ανθρώπου, μηχανισμοί της λειτουργίας του οργανισμού, Vander, MD. Sherman, PhD, Luciano, PhD (Μετάφραση: Τσακόπουλος Μ, Γελαδάς Ν), 8^η Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα 2001.
2. Διδακτορική διατριβή Καραντώνη Χ.
3. Cotran, R. S., Kumar, V., and Robbins, S. L. Pathologic basis of disease. WB Saunders Company, Philadelphia 1994, 51-92.
4. Undurti N. Das. Acetyl cholinesterase and butyrylcholinesterase as possible makers of low-grade systemic inflammation. Med Sci Monit 2007;13(12):RA214-221.
5. Richard Goldsdy, Thomaw Kindt, Barbara Osborne, Janis Kuby. Ανοσολογία, 5^η Έκδοση, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης.
6. Vestweber, D., Blanks, J. E. Mechanisms that regulate the function of the selectins and their ligands. Physiol Rev 1999;79:181-213.
7. Demopoulos C.A, Karantonis H.C, Antonopoulou S. Platelet activating factor-A molecular link between atherosclerosis theories. European Journal of Lipid Science and Technology 2003; 105 (11), pp. 705-716.
8. Prescott SM, Zimmerman GA, Stafforini DM, McIntyre TM. Platelet-Activating Factor and Related Lipid Mediators. Annu Rev Biochem 2000;69:419-45.
9. Ishii S, Shimizu T. platelet-Activating Factor (PAF) receptor and genetically engineered PAF receptor. Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res 1995;23:41-466.

10. Ludwig JC, Mcmanus LM, Clark PO, Hanahan DJ, Pinckard RN. Modulation of platelet-activating factor (PAF) synthesis and release from human polymorphonuclear leukocytes (PMN), role of extracellular Ca^{2+} . Arch Biochem Biophys 1984;232:102-110.
11. Jouvin-Marche E, Ninio E, Beaurain G, Tence M, Niaudet P, Benveniste J. Biosynthesis of Paf-acether (platelet-activating factor). VII. Precursors of Paf-acether and acetyltransferase activity in human leukocytes. J Immunol., 1984;133:82-898.
12. Sisson JH, Prescott SM, McIntyre TM, Zimmerman GA. Production of platelet-activating factor by stimulated human polymorphonuclear leukocytes. Correlation of synthesis with release, functional events and leukotriene B₄ metabolism. J Immunol 1987;138:3918-3926.
13. Denichilo MO, Stewart AG, Vadas MA, Lopez AF. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is a stimulant of platelet-activating factor and superoxide anion generation by human neutrophils. J Biol Chem 1991;266:4896-4902.
14. McIntyre TM, Zimmerman GA, Satoh K, Prescott SM. Cultured endothelial cells synthesize both platelet-activating factor and prostacyclin in response to histamine, bradykinin, and adenosine triphosphate. J Clin Invest 1985;76:271-280.
15. McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Leukotrienes C₄ and D₄ stimulate human endothelial cells to synthesize platelet-activating factor and bind neutrophils. Proc Natl Acad Sci USA 1986;83:2204-2208.
16. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for

- healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003 Jan 28;107(3):499-511.
17. Saadeddin SM, Habbab MA, Ferns GA. Markers of inflammation and coronary artery disease. *Med Sci Monit*. 2002 Jan;8(1):RA5-12.
 18. Wilson PW. Assessing coronary heart disease risk with traditional and novel risk factors. *Clin Cardiol*. 2004 Jun;27(6 Suppl 3):III7-11
 19. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein, subclinical atherosclerosis, and risk of cardiovascular events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Oct 1;22(10):1512-3.
 20. D. Aronson. Origin of low-grade systemic inflammation. Division of Cardiology, Rambam Medical Center, Haifa, Israel.
 21. Yasue Hirofumi, Hirai Nobutaka, Harada Eisaku, Itoh Teruhiko, Yoshimura Michihiro, Kugiyama Kiyotaka, Ogawa Hisao. Low-grade inflammation, Thrombogenicity, and Atherogenic Lipid Profile in Cigarette Smokers. *Circ J* 2006: 1346-9843
 22. Bruce B. Duncan, Maria Ines Schmidt, James S. Pankow, Christie M. Ballantyne, David Couper, Alvaro Vigo, Ron Hogeveen, Aaron R. Folsom, Gerardo Heiss. Low-grade systemic inflammation and the development of Type 2 Diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* vol 52, July 2003.
 23. Stefano Taddei, Nadia Caraccio, Agostino Virdis, Angela Dardano, Daniele Versari, Lorenzo Ghiadoni, Ele Ferrannini, Antonio Salvetti and Fabio Monzani. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2006

24. Herve'Groux, Francoise Cottrez: the complex role of interleukin-10 in autoimmunity. *Journal of Autoimmunity* 20(2003) 21-25.
25. Suda T, O'Garra A, MacNeil I, Fischer M, Bond M, Zlotnik A. Identification of a novel thymocyte growth promoting factor derived from B cell lymphomas. *Cell Immunol* 1990;228.
26. Mosmann TR, Coffman RL. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989;7:145.
27. K. Asadullah, W. Sterry, and H. D. Volk. Interleukin-10 Therapy—Review of a New Approach. *Pharmacol Rev* 55:241–269, 2003.
28. Delves and Roitt. The Immune System (First of Two Parts) . *N Engl J Med* July 6, 2000; 343(1):37-49.
29. O'Garra A, Stapleton G, Dhar V, Pearce M, Schumacher J, Rugo H et al. Production of cytokines by mouse B cells: B lymphomas and normal B cells produce interleukin 10. *Int Immunol* 1990;2:821.
30. O'Garra A, Chang R, Go N, Hastings R, Haughton G, Howard M. Lyl B (B-1) cells are the main source of B-cell derived IL10. *Eur J Immunol* 1992;22:711.
31. Moore KW, Vieira P, Fiorentino DF, Trounstein ML, Khan TA, Mosmann TR. Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL10) to the Epstein-Barr virus gene BCRF1. *Science* 1990;248:1230.
32. Peguet-Navarro J, Moulon C, Caux C, Dalbiez-Gauthier C, Banchereau J, Schmitt D. Interleukin 10 inhibits the primary allogeneic T cell response to human epidermal Langerhans cells. *Eur J Immunol*. 1994;24:884.
33. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin 10 and the interleukin 10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001;19:683.

34. Standiford TJ, Strietew RM, Lukacs NW, Kunkel SL. Neutralization of IL10 increases lethality in endotoxemia. Cooperative effects of macrophage inflammatory protein-2 and tumor necrosis factor. *J Immunol* 1995;155:2222.
35. Howard M, Muchamuel T, Andrade S, Menon S. Interleukin 10 protects mice from lethal endotoxemia. *J Exp Med* 1993;177:1205.
36. Van Laethem JL, Marchant A, Delvaux A, Goldman M, Robberecht P, Velu T et al. Interleukin 10 prevents necrosis in murine experimental acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1995;108:1917.
37. Rosenbaum JT, Angell E. Paradoxical effects of IL10 in endotoxin-induced uveitis. *J Immunol* 1995;155:4090.
38. Mulligan MS, Warner RL, Foreback JL, Shanley TP, Ward PA. Protective effects of IL4, IL10, IL12 and IL13 in IgG immune complex-induced lung injury: role of endogenous IL12. *J Immunol* 1997;159:3483.
39. Powrie F, Coffman RL. Inhibition of cell-mediated immunity by IL4 and IL10. *Res Immunol* 1993;144:639.
40. Kuhn R, Lohler J, Rennick D, Rajewski K, Muller W. Interleukin 10 deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993;75:263.
41. van Deverter SJ, Elson CO, Fedorak RN. Multiple doses of intravenous interleukin 10 (IL10) in steroid-refractory Crohn's disease. Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1997;113:383.
42. Keystone E, Wherry J, Grint P. IL-10 as a therapeutic strategy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:629.

43. Go NF, Castle BE, Barett R, Kastelein R, Dang W, Mosmann TR et al. Interleukin 10 (IL10), a novel B cell stimulatory factor: unresponsiveness of X chromosome-linked immunodeficiency B cells. *J Exp Med* 1990;172:1625.
44. Rousset F, Garcia E, Defrance T, Peronne C, Vezzio N, Hsu DH et al. Interleukin 10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:1890.
45. Defrance T, Vanbervliet B, Briere F, Durand I, Rousset F, Banchereau J. Interleukin 10 and transforming growth factor beta cooperate to induce anti-CD40-activated naïve human B cells to secrete immunoglobulin A. *J Exp Med* 1992;175:671.
46. Groux H, Bigler M, de Vries JE, Roncarolo MG. Inhibitory and stimulatory effects of IL-10 on human CD8+ T cells. *J Immunol* 1998;160:3188.
47. Chen WF, Zlotnik A. IL-10: a novel cytotoxic T cell differentiation factor. *J Immunol* 1991;147:528.
48. Haddad John J, Fahlman Christian S. Redox- and oxidant-mediated regulation of interleukin-10: an anti-inflammatory, antioxidant cytokine? *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2002;297:163–176.
49. Hersoug LG, Linneberg A. The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance? *Allergy*. 2007 Oct;62(10):1205-13.
50. Tilg H, Kaser A, Moschen AR. How to modulate inflammatory cytokines in liver diseases. *Liver Int.* 2006 Nov;26(9):1029-39.
51. Naveau S, Balian A, Capron F, Raynard B, Fallik D, Agostini H, Grangeot-Keros L, Portier A, Galanaud P, Chaput JC, Emilie D. Balance between pro and anti-inflammatory cytokines in patients with acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005 Mar;29(3):269-74.

52. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, Heimbürger O, Cederholm T, Girndt M. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int.* 2005 Apr;67(4):1216-33.
53. Conti P, Kempuraj D, Kandere K, Di Gioacchino M, Barbacane RC, Castellani ML, Felaco M, Boucher W, Letourneau R, Theoharides TC. IL-10, an inflammatory/inhibitory cytokine, but not always. *Immunol Lett.* 2003 Apr 3;86(2):123-9
54. de Waal Malefyt R, Haanen J, Spits H, Roncarolo MG, te Velde A, Figdor C, Johnson K, Kastelein R, Yssel H, de Vries JE. Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J Exp Med.* 1991 Oct 1;174(4):915-24
55. Girndt M, Ulrich C, Kaul H, Sester U, Sester M, Köhler H. Uremia-associated immune defect: the IL-10-CRP axis. *Kidney Int Suppl.* 2003 May;(84):S76-9.
56. Hawrylowicz CM, O'Garra A. Potential role of interleukin-10- secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 271– 283.
57. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, Deleuze V, Emmanuel F, Bureau MF, et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res* 1999; 85: e17 – e24.
58. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004; 109: 2046– 2049.
59. van Exel E, Gussekloo J, de Craen AJ, Frolich M, Bootsma-Van Der Wiel A, Westendorp RG; Leiden 85 Plus Study. Low production capacity of

- interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: The Leiden 85-Plus Study. *Diabetes* 2002; 51:1088– 1092.
60. Makoto Nishida, MD; Toshiki Moriyama, MD; Yoshiro Sugita, MD; Keiko Yamauchi-Takahara, MD. Interleukin-10 Associates With Adiponectin Predominantly in Subjects With Metabolic Syndrome. *Circ J* 2007; 71: 1234–1238.
 61. World Health Organization, 2003
 62. Keys A. Dietary Survey Methods In Studies On Cardiovascular Epidemiology. *Voeding*. 1965 Jul 15;26:464-83.
 63. Ordovas JM, Kaput J, Corella D. Nutrition in the genomics era: cardiovascular disease risk and the Mediterranean diet. *Mol Nutr Food Res*. 2007 Oct;51(10):1293-9.
 64. Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, Rifai N, Joshipura K, Willett WC, Rimm EB. Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *Am J Clin Nutr*. 2004 Apr;79(4):606-12.
 65. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr*. 2005 Mar;135(3):562-6.
 66. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Manson JE, Meigs JB, Albert CM, Rifai N, Willett WC, Hu FB. Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. *J Nutr*. 2004 Jul;134(7):1806-11.
 67. Gao X, Bermudez OI, Tucker KL. Plasma C-reactive protein and homocysteine concentrations are related to frequent fruit and vegetable intake in Hispanic and non-Hispanic white elders. *J Nutr*. 2004 Apr;134(4):913-8.

68. Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, Bruckdorfer KR, Whincup PH. Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *Am J Clin Nutr.* 2006 Mar;83(3):567-74; quiz 726-7.
69. Panagiotakos D, Chrysohooou C., Pitsavos C., Menotti A., Dontas A., Skoumaas J., Stefanadis C., Toutouzas P. Forty –years (1961-2001) of all-cause and coronary heart disease mortality and its determinants: the Corfu cohort from Seven Countries Study. *Inter. J. Cardiol.* 2003; 90:73-79
70. Christakis, Kafatos, Hashim, S.A., Crete: A study in the metabolic epidemiology of coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.* 1965; 15: 320
71. Menotti A. Cross-cultural relationship of dietary habits and coronary heart disease in Seven Countries Study, *Atherosclerosis.* 1999; 144: 169A
72. Lorgeryl M., Salen P., Martin JL., Monjaud I., Delaye J., Mamelie N., Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate off Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction. Final Report of ht Lyon Diet Heart Study. *American Heart Association.* 1999; 99: 779-785
73. Volpato S, Pahor M, Ferrucci L, Simonsick EM, Guralnik JM, Kritchevsky SB, Fellin R, Harris TB. Relationship of alcohol intake with inflammatory markers and plasminogen activator inhibitor-1 in well-functioning older adults: the Health, Aging, and Body Composition study. *Circulation.* 2004 Feb 10;109(5):607-12.
74. Imhof A, Woodward M, Doering A, Helbecque N, Loewel H, Amouyel P, Lowe GD, Koenig W. Overall alcohol intake, beer, wine, and systemic markers of inflammation in western Europe: results from three MONICA samples (Augsburg, Glasgow, Lille). *Eur Heart J.* 2004 Dec;25(23):2092-100.

75. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Zampelas A, Zeimbekis A, Chryschoou C, Papademetriou L, Stefanadis C. The association between coffee consumption and plasma total homocysteine levels: the "ATTICA" study. *Heart Vessels*. 2004 Nov;19(6):280-6.
76. Zampelas A, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Chryschoou C, Skoumas Y, Stefanadis C. Fish consumption among healthy adults is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease: the ATTICA study. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jul 5;46(1):120-4.
77. Sisson JH, Stoner JA, Romberger DJ, Spurzem JR, Wyatt TA, Owens-Ream J, Mannino DM. Alcohol intake is associated with altered pulmonary function. *Alcohol*. 2005 May;36(1):19-30.
78. Song Y, Manson JE, Buring JE, Sesso HD, Liu S. Associations of dietary flavonoids with risk of type 2 diabetes, and markers of insulin resistance and systemic inflammation in women: a prospective study and cross-sectional analysis. *J Am Coll Nutr*. 2005 Oct;24(5):376-84.
79. Lang R, Jebb SA. Who consumes whole grains, and how much? *Proc Nutr Soc* 2003;62:123-7.
80. Palosuo K. Update on wheat hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:205-9.
81. Kiyoshi Yamazaki, MD,^a Joseph A. Murray, MD,^b and Hirohito Kita, MD^a Innate immunomodulatory effects of cereal grains through induction of IL-10. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:172-8.).
82. Makris, C. E. Thornton, B. Xu and A. Hennessy. Garlic Increases IL-10 and Inhibits TNF α and IL-6 Production in Endotoxin-stimulated Human Placental Explants. *Placenta* (2005), 26, 828e834.

83. Hodge G, Hodge S, Han P. *Allium sativum* (garlic) suppresses leukocyteinflammatory cytokine production in vitro: potential therapeutic use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Cytometry* 2002;48:209e15.
84. Wilasrusmee C, Siddiqui J, Bruch D, Wilasrusmee S, Kittur S, Kittur DS. In vitro immunomodulatory effects of herbal products. *Am Surg* 2002;68:860e4.
85. Keiss HP, Dirsch VM, Hartung T, Haffner T, Trueman L, Auger J et al. Garlic (*Allium sativum* L.) modulates cytokine expression in lipopolysaccharide-activated human blood thereby inhibiting NF-kappaB activity. *J Nutr* 2003;133:2171e5.
86. L. Meyer, I. Elmadfa I. Herbacek_ & M. Micksche. Probiotic, as well as conventional yogurt, can enhance the stimulated production of proinflammatory cytokines. *J Hum Nutr Diet*, 2007; 20: 590–598.
87. Schubert R, Kitz R, Beermann C, Rose MA, Baer PC, Zielen S, Boehles H. Influence of low-dose polyunsaturated fatty acids supplementation on the inflammatory response of healthy adults. *Nutrition*. 2007 Oct;23(10):724-30.
88. Shimaoka Y, Hidaka Y, Tada H, Takeoka K, Morimoto Y, Amino N. Influence of breast-feeding on the production of cytokines. *Am J Reprod Immunol*. 2001 Feb;45(2):100-2.

