ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ-ΔΙΑΤΡΟΦΗ

«ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΜΠΥΡΑΣ ΣΤΗΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ ΥΓΙΩΝ ΕΘΕΛΟΝΤΩΝ»

ΓΕΩΡΓΟΥΛΙΑ ΑΓΓΕΛΙΚΗ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΣΥΝΤΩΣΗΣ ΛΑΜΠΡΟΣ
ΜΕΛΗ: ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΥ ΣΜΑΡΑΓΔΗ
ΚΑΒΟΥΡΑΣ ΣΤΑΥΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2012

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόψυχα όλους τους καθηγητές μου που συνέβαλλαν στην μετάδοση της γνώσης και της εμπειρίας τους καθ'όλη τη διάρκεια της φοίτησής μου στο Πανεπιστήμιο.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες ανήκουν στους καθηγητές που συνέβαλλαν στην εκπόνηση της παρούσας εργασίας.

Ευχαριστώ τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Λάμπρο Συντώση Καθηγητή Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών, για την πολύ ενδιαφέρουσα επιλογή του θέματος της παρούσας μελέτης καθώς και για την καθοδήγηση και την ενθάρρυνση του.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την κ. Σμαραγδή Αντωνοπούλου Καθηγήτρια Βιοχημείας και τον κ. Σταύρο Κάβουρα Επίκουρο καθηγητή Εργοφυσιολογίας και Διατροφικής Αγωγής Αθλούμενων, του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών για το ενδιαφέρον, τη διόρθωση και την αξιολόγηση της παρούσας εργασίας.

Ευχαριστώ την κ. Καλλιόπη Καράτζη για τη συμμετοχή της στην επιλογή του θέματος της παρούσας εργασίας, την καθοριστική συμβολή της στη διεξαγωγή της και τη συνεχή και πολύτιμη επικοινωνία και ενίσχυση που μου παρείχε.

Ευχαριστώ την κ. Βικτώρια Ροντογιάννη για την άψογη συνεργασία που είχαμε καθ΄όλη τη διάρκεια των πειραμάτων και τις πολύτιμες πληροφορίες που μου προσέφερε. Ευχαριστώ επίσης τους ιατρούς κ. Αθανάσιο Πρωτογέρου Παθολόγο, Επιστημονικό Συνεργάτη, Εργαστήριο Καρδιαγγειακής Έρευνας και κ. Πέτρο Σφηκάκη Καθηγητή Παθολογίας, Α Προπαιδευτική κλινική του Νοσοκομείου "Λαικό" ΕΚΠΑ, για τη βοήθειά τους στη διεξαγωγή της παρούσας μελέτης.

Ευχαριστώ την κ. Έλενα Μπέλλου για τη βοήθειά της στην οργάνωση των πειραματικών διαδικασιών.

Τέλος, τις μεγαλύτερες ευχαριστίες μου θα ήθελα να απευθύνω στους εθελοντές για την υπομονή και την επιμονή τους, καθώς χωρίς αυτούς τίποτα δεν θα είχε επιτευχθεί.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ 5

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....9

1. ΑΓΓΕΙΑ ΚΑΙ ΔΟΜΗ ΤΟΥΣ.....9

1.1 Δομή των αγγείων.....9

1.2 Ενδοθήλιο και ενδοθηλιακή λειτουργία.....10

1.2.1 Ρύθμιση αγγειακού τόνου.....11

1.2.1.1 Αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες 11

Α) Μονοξείδιο του αζώτου (NO).....11

Β) Προστακυκλίνη (PGI2) 13

Γ) Ενδοθηλιακός υπερπολωτικός παράγοντας (EDHF).....14

1.2.1.2 Αγγειοσυσταλτικοί παράγοντες.....15

Α) Ενδοθηλίνη (ET-1).....15

Β) Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης.....16

Γ) Θρομβοξάνη Α2 (TxA2) 16

1.2.3 Αγγειογένεση.....17

1.2.4 Φλεγμονή.....17

1.2.5 Πήξη και Ινωδόλυση.....19

1.3 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.....22

1.4 Διατροφή και Ενδοθηλιακή Λειτουργία.....25

1.4.1 Υδατάνθρακες.....26

1.4.2 Πρωτεΐνες.....26

1.4.3 Λίπος.....27

1.4.4 Βιταμίνες.....28

1.4.5 Μέταλλα και ιχνοστοιχεία.....29

1.4.6 Φυτοοιστρογόνα και καφεΐνη 29

1.4.7 Αλκοόλ, πολυφαινόλες και αλκοολούχα ποτά.....30

1.4.7.1 Αλκοόλ.....30

1.4.7.2 Πολυφαινόλες.....32

1.4.6.3 Αλκοολούχα ποτά.....34

2. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ -ΕΝΔΟΤΙΚΟΤΗΤΑ.....35

2.1 Ορισμός.....35

2.2 Αρτηριακή σκληρία-ενδοτικότητα και Διατροφή.....37

2.2.1 Θρεπτικά συστατικά και τρόφιμα.....37

2.2.2 Αλκοόλ και αλκοολούχα ποτά.....39

3. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ.....40

3.1 Ορισμός.....40

3.2 Κεντρική και Περιφερική αρτηριακή πιέση.....42

3.3 Αρτηριακή πίεση και Διατροφή.....44

3.3.1 Θρεπτικά συστατικά και τρόφιμα.....44

3.3.2 Αλκοόλ και αλκοολούχα ποτά.....47

4. ΣΚΟΠΟΣ.....49

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....50

5.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....50

5.1 Πληθυσμός της μελέτης.....50

5.2 Ερευνητικό Πρωτόκολλο.....51

5.3 Μέθοδος προσδιορισμού ενδοθηλιακής λειτουργίας: Αγγειοδιαστολή μέσω ροής (Flow Mediated Dilatation, FMD).....52

5.4 Μέθοδος προσδιορισμού αρτηριακής σκληρίας και αρτηριακής πίεσης-Τονομετρία 56

5.5 Στατιστική ανάλυση.....59

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....60

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....68

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....78

9. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....97

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι χαμηλή ως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (20-30γρ αιθανόλης/ημέρα για τους άνδρες και 10-15γρ για τις γυναίκες) πιθανότατα επιδρά θετικά σε δείκτες καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ωστόσο, οι μηχανισμοί για τη συσχέτιση αυτή δεν είναι ακόμη πλήρως ξεκάθαροι, καθότι δεν είναι ακόμη βέβαιο εάν οι υπεύθυνες ουσίες είναι το ίδιο το αλκοόλ ή άλλες ουσίες όπως οι πολυφαινόλες στο κόκκινο κρασί. Η μέτρια χρόνια αλλά και η οξεία κατανάλωση κόκκινου κρασιού έχουν συσχετιστεί με σημαντικές βελτιώσεις στην ενδοθηλιακή λειτουργία και τη σκληρία των αγγείων τόσο σε υγιείς, όσο και σε άτομα με στεφανιαία νόσο. Είναι όμως ακόμη άγνωστο το κατά πόσο άλλα αλκοολούχα ποτά όπως η μπύρα, η οποία έχει παρόμοιο περιεχόμενο σε αντιοξειδωτικές ουσίες με το κόκκινο κρασί αλλά διαφορετικού είδους, έχουν παρόμοια αποτελέσματα.

Σκοπός: Η διερεύνηση της οξείας επίδρασης της κατανάλωσης μπύρας στην ενδοθηλιακή λειτουργία, την αρτηριακή σκληρία και την αρτηριακή πίεση υγιών ατόμων.

Μεθοδολογία: 17 άνδρες, υγιείς, φυσιολογικού βάρους, μη καπνιστές, ηλικίας 28±5 ετών συμμετείχαν με τυχαία σειρά σε 3 δοκιμασίες οι οποίες απείχαν μεταξύ τους τουλάχιστον μία εβδομάδα. Κάθε δοκιμασία περιλάμβανε ένα ποτό το οποίο ήταν είτε 400ml μπύρα (20γρ αλκοόλ, 48mg πολυφαινολών), είτε 800ml μπύρα χωρίς αλκοόλ (0γρ αλκοόλ, 48mg πολυφαινολών), είτε 67ml σκέτο αλκοόλ (Vodka με 20γρ αλκοόλ) μαζί με ένα μικρό γεύμα (ένα μικρό τοστ). Πριν την κατανάλωση κάθε γεύματος έγινε μία βασική μέτρηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και της αρτηριακής σκληρίας η οποία επαναλήφθηκε μία και 2 ώρες μεταγευματικά.

Αποτελέσματα: Μόνο η μπύρα αύξησε το FMD μετά από 1 και 2 ώρες μεταγευματικά (κατά μέσο όρο 1,33%, Δ.Ε. 0,15-2,53), (meal effect, p=0,044). Η αρτηριακή σκληρία (PWV) μειώθηκε μετά από όλα τα υπό δοκιμή ποτά κατά παρόμοιο τρόπο τόσο μετά από 1 όσο και μετά από 2 ώρες (κατά μέσο όρο 0,4 m/sec, Δ.Ε.: 0,30-0,50). Τα ανακλώμενα κύματα (AIx) μειώθηκαν μετά από όλα τα γεύματα (κατά μέσο όρο

Μπύρα: 9,1%, Μπύρα χωρίς αλκοόλ: 2,8%, Βότκα 8,5%, όλα τα Δ.Ε. στα όρια σημαντικότητας) και η μείωση ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μετά από τη μπύρα σε σχέση με τη μπύρα χωρίς αλκοόλ (p=0,018). Η επίδραση γεύματος στον AIx ήταν στατιστικά σημαντική (meal effect, p=0,011). Η ενίσχυση διαφορικής πίεσης αυξήθηκε και η κεντρική αρτηριακή πίεση μειώθηκε μετά από όλα τα γεύματα άλλα δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των γευμάτων.

Συζήτηση: Η κατανάλωση μπύρας φαίνεται να προκαλεί σημαντικές βελτιώσεις στην ενδοθηλιακή λειτουργία, την αρτηριακή σκληρία, και την αρτηριακή πίεση. Οι επιδράσεις αυτές πιθανότατα οφείλονται στη συνέργια της αιθανόλης και των πολυφαινολών που περιέχονται στη μπύρα. Απαιτούνται ωστόσο περισσότερες μελέτες για την επιβεβαίωση αυτών των υποθέσεων.

ABSTRACT

Introduction: Epidemiologic data support that low to moderate alcohol consumption (20-30gr ethanol/day for men and 10-15gr for women) has a positive effect in cardiovascular morbidity and mortality. However, the mechanisms are not yet fully understood, since it is not still clear if alcohol itself or other non alcoholic substances such as polyphenols in red wine are responsible. Moderate chronic but also acute consumption of red wine have been associated with important improvements in endothelial function and arterial stiffness in healthy subjects, as well as in patients with coronary artery disease. However it is still unknown whether alcoholic beverages like beer, have similar effects.

Purpose: To investigate the acute effect of beer consumption in endothelial function, arterial stiffness and blood pressure in healthy individuals.

Methods: 17 male, healthy, normal weight, non smokers, age 28±5years participated in random order in 3 trials with at least 1 week interval. Each trial included a drink which was either 400ml beer (20gr alcohol, 48mg polyphenols), or 800ml beer without alcohol (0gr alcohol, 48mg polyphenols), or 67ml plain alcohol (Vodka with 20gr alcohol) with a small meal (a small toast). Before consumption of each meal there were baseline measurements of endothelial function and arterial stiffness, which were repeated one and 2 hours postprandially.

Results: FMD was significantly increased only by beer at both 1 and 2 hours (average of 1.33%, CI 0.15-2.53), while the meal effect was statistically significant (meal effect, p=0,044). Aortic stiffness was significantly reduced similarly by all 3 interventions 1 and 2 hours postprandially (average of 0.4 m/sec, CI: 0.30-0.50). Wave reflections were significantly reduced by all 3 interventions (average of Beer: 9.1%, Dealcoholized Beer: 2.8%, Vodka 8.5%, all CI within limits of significance) and the reduction was statistically higher in Beer vs. Dealcoholized Beer (p=0.018). The meal effect on AIx was statistically significant (meal effect, p=0,011). Pulse pressure amplification

increased and central arterial pressure decreased after the all 3 interventions, but there were no statistically significant differences between the interventions.

Discussion: Beer consumption appears to cause significant improvements endothelial function, arterial stiffness, and blood pressure. These effects could be attributed to both ethanol and polyphenols contained in beer. However, more studies are needed to confirm these assumptions.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΑΓΓΕΙΑ ΚΑΙ ΔΟΜΗ ΤΟΥΣ

1.1 Δομή των αγγείων

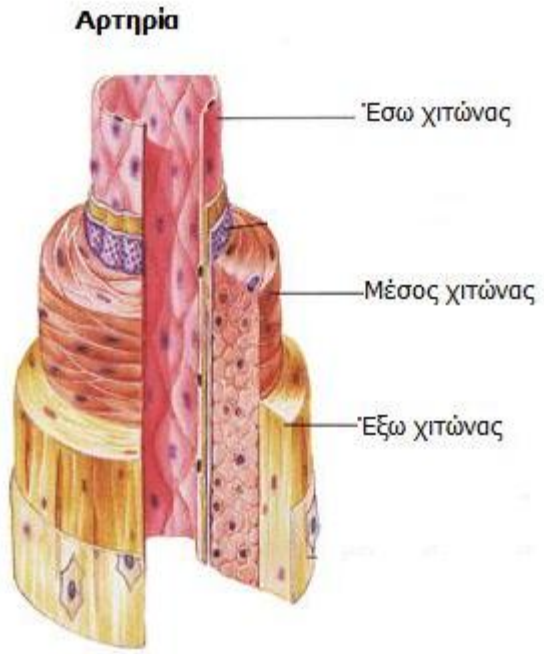
Τα αιμοφόρα αγγεία είναι το τμήμα εκείνο του κυκλοφορικού συστήματος του σώματος το οποίο μεταφέρει το αίμα μεταξύ της καρδιάς και των ιστών του. Τα αγγεία διαχωρίζονται με βάση τη λειτουργία τους, τη θέση και το μέγεθός τους σε αρτηρίες, τριχοειδή και φλέβες. Οι αρτηρίες χρησιμεύουν στη μεταφορά του αίματος από καρδιά στους ιστούς, τα τριχοειδή αποτελούν το μέσο για τη μεταφορά νερού και χημικών ουσιών από το αίμα στους ιστούς και οι φλέβες επαναφέρουν το αίμα από τους ιστούς πίσω στην καρδιά (Gidaspow, 1992).

Το αγγειακό τοίχωμα αποτελείται από τρία στρώματα: τον έσω χιτώνα, το μέσο χιτώνα και τον έξω χιτώνα (Εικόνα 1) (Levick, 2003).

Ο έσω χιτώνας αποτελείται από ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία επικαλύπτονται από ένα στρώμα γλυκοπρωτεΐνης που αποτελεί φραγμό για τη δίοδο των κυττάρων του αίματος. Κάτω από τα ενδοθηλιακά κύτταρα βρίσκεται ένα υπενδοθηλιακό στρώμα συνδετικού ιστού που προσδίδει ευκαμψία και σταθερότητα στα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Ο μέσος χιτώνας είναι πλούσιος κυρίως σε λεία μυϊκά κύτταρα (ιδιαίτερα στις αρτηρίες) τα οποία ρυθμίζουν τη διάμετρο των αγγείων, περιέχουν όμως και ελαστικές ίνες, συνδετικό ιστό και πολυσακχαρίτες.

Ο έξω χιτώνας συνίσταται από συνδετικό ιστό, ενώ περιλαμβάνει πλέγματα νεύρων καθώς και τα τροφοφόρα αγγεία που ενισχύουν τη διάχυση θρεπτικών ουσιών στα μεγάλης διαμέτρου αγγεία (Gidaspow, 1992).



Εικόνα 1:Δομή αγγειακού τοιχώματος. Fox Stuart I. Human Physiology 4th, Brown Publishers

1.2 Ενδοθήλιο και ενδοθηλιακή λειτουργία

Παλαιότερα το ενδοθήλιο θεωρούνταν ως μία απλή ημιπερατή μεμβράνη που εμποδίζει τη διάχυση μακρομορίων μεταξύ του αίματος και των υποκείμενων ιστών. Σήμερα ωστόσο είναι γνωστό ότι αποτελεί ένα δυναμικό όργανο που καλύπτει ολόκληρο το αγγειακό τοίχωμα, με επιφάνεια περίπου 350m^2 και βάρος 1,5 κιλό (Pries, 2000). Τα ενδοθηλιακά κύτταρα ελέγχουν την αγγειακή λειτουργία απαντώντας σε διάφορες ορμόνες, νευροδιαβιβαστές και αγγειοδραστικούς παράγοντες που επηρεάζουν την αγγειακή κινητικότητα, τη θρόμβωση, την συσσώρευση αιμοπεταλίων και τη φλεγμονή (Galley, 2004). Ισορροπημένη παραγωγή αυτών των αγγειοδραστικών ουσιών καθίσταται προστατευτική για το αγγείο, ενώ δυσανάλογη παραγωγή τους καθιστά το ενδοθήλιο δυσλειτουργικό. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία θεωρείται ένας πρώιμος δείκτης αθηροσκλήρωσης (Lerman, 2005).

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εμφανίζουν διαφορετικό φαινότυπο ανάλογα με το είδος του αγγείου (Ghitescu, 2002). Τα κύτταρα των αρτηριών και των φλεβών είναι πιο συνεχή και παχύτερα από εκείνα των τριχοειδών τα οποία είναι λεπτά ώστε να επιτρέπουν την ανταλλαγή μεταβολιτών και αερίων (Rhodin , 1980).

1.2.1 Ρύθμιση αγγειακού τόνου

Το ενδοθήλιο συμμετέχοντας στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου απελευθερώνει πολλούς αγγειοδραστικούς παράγοντες οι οποίοι είναι είτε αγγειοδιασταλτικοί είτε αγγειοσυσπαστικοί. Οι παράγοντες αυτοί διαχέονται στο στρώμα των λείων μυϊκών κυττάρων και προκαλούν είτε διαστολή (χάλαση) είτε συστολή (Sandoo, 2010).

1.2.1.1 Αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες

Οι βασικότεροι αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες είναι το μονοξείδιο του αζώτου (NO), η προστακυκλίνη (PGI2) και ο ενδοθηλιακός υπερπολωτικός παράγοντας (Endothelial Derived Hyperpolarizing Factor, EDHF) (Sandoo, 2010).

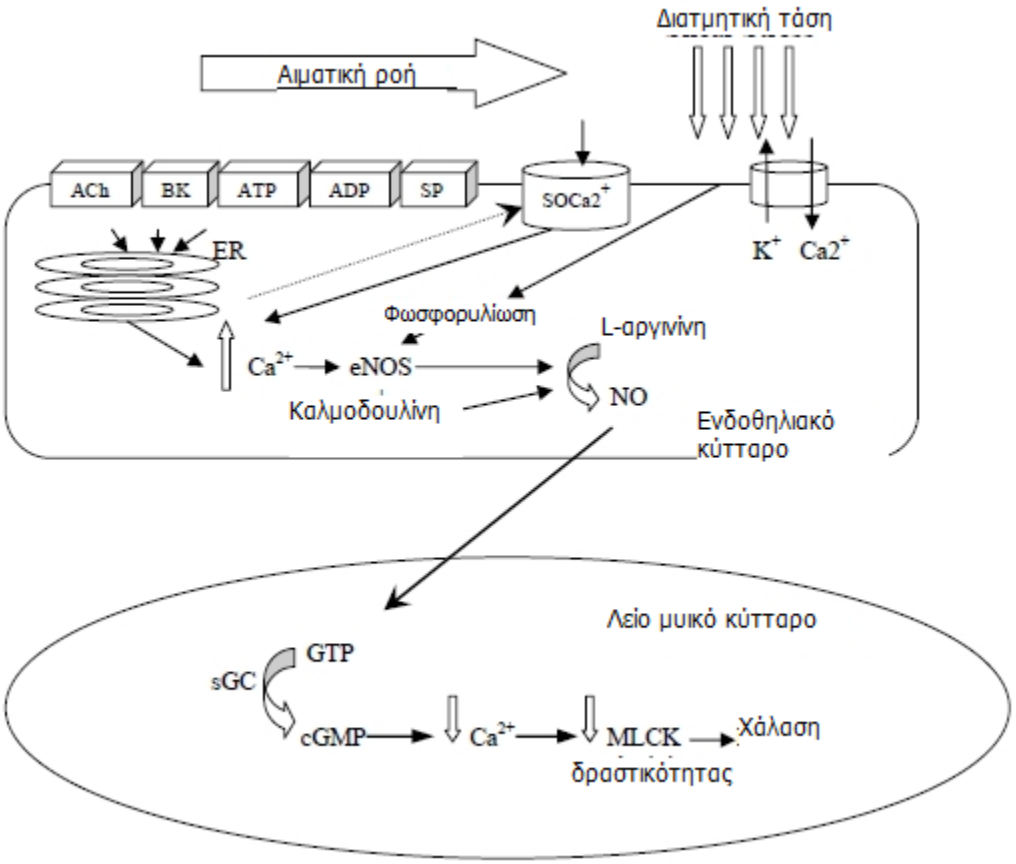
A) Μονοξείδιο του αζώτου (NO)

Το μονοξείδιο του αζώτου είναι ένας εξαρτώμενος από το ενδοθήλιο αγγειοδιασταλτικός παράγοντας που δρα στα υποκείμενα μυϊκά κύτταρα και ο οποίος παράγεται μέσω της δράσης του ενζύμου ενδοθηλιακή συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS) (Lamas, 1992). Το ένζυμο αυτό μετατρέπει την L-αργινίνη σε NO (Palmer, 1988). Η ενεργοποίησή του γίνεται με την αποδέσμευσή του από την κυτταρική μεμβράνη μέσω της αύξησης της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Ca2+.

Το σήμα για την αύξηση των επιπέδων Ca2+ δίδεται από μόρια όπως η

βραδυκινίνη (BK), η ακετυλοχολίνη (ACh), η τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP), η διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), η ουσία P και η θρομβίνη (Moncada, 2006). Το Ca2+ στη συνέχεια προσδένεται στην πρωτεΐνη καλμοδουλίνη του κυτταροπλάσματος η οποία τότε συνδέεται με την eNOS και την καθιστά ενεργή (Fleming, 1999). Σε περίπτωση που το παραγόμενο NO αρχίσει να ελαττώνεται, πρόσθετοι μηχανισμοί ενεργοποιούνται. Ένας τέτοιος μηχανισμός είναι η φωσφορυλίωση της eNOS από κινάσες όπως η πρωτεϊνική κινάση A και η εξαρτώμενη από την κυκλική μονοφοσφωφορική γουανοσίνη (cGMP) κινάση II (Butt, 2000). Η διατμητική τάση (shear stress), η οποία προκύπτει λόγω αυξημένης αιματικής ροής, ενεργοποιεί τη φωσφορυλίωση της eNOS μέσω της πρωτεϊνικής κινάσης B (Akt). Εφόσον συντεθεί το NO διαπερνά τα ενδοθηλιακά κύτταρα και περνάει στα λεία μυϊκά, όπου συνδέεται με το ένζυμο γουανυλική κυκλάση (sGC) (Ignaro, 1986). Το ένζυμο αυτό αυξάνει το ρυθμό μετατροπής του GTP σε cGMP, το οποίο μειώνει τη συστολή των λείων μυϊκών κυττάρων (Εικόνα 2) (Jones, 1999). Ωστόσο το αγγείο έχει τη δυνατότητα να διασταλεί και σε απουσία NO, καθώς ύστερα από την απομάκρυνση ή την πρόκληση καταστροφής του ενδοθηλίου, η χορήγηση νιτρογλυκερίνης μπορεί και πάλι να οδηγήσει σε αγγειοδιαστολή (Vallance, 1989).

Εκτός της αγγειοδιαστολής, το NO δρα εμποδίζοντας την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων και την προσκόλλησή τους στο αγγειακό τοίχωμα (Sandoo, 2010) .



Εικόνα 2:Ενδοθηλιακή παραγωγή NO και οι δράσεις του στο μυϊκό κύτταρο. ACh=ακετυλοχολίνη, BK=βραδυκινίνη, ATP=τριφωσφορική αδενοσίνη, ADP=διφωσφορική αδενοσίνη, SP=ουσία P, ER=ενδοπλασματικό δίκτυο, SOCa2+=δίαυλος ασβεστίου, NO=μονοξείδιο του αζώτου, SGc=γουανυλική κυκλάση, cGMP=κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη, MLCK=κινάση μυοσίνης, eNOS=ενδοθηλιακή συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου. (Sandoo, 2010)

Β) Προστακυκλίνη (PGI2)

Η προστακυκλίνη ανήκει στα εικοσανοειδή και ο σχηματισμός της καταλύεται από το ένζυμο κυκλοξυγονάση (COX). Η COX μετατρέπει το αραχιδονικό οξύ σε προσταγλαδίνη Η2 (PGH2), η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται σε προστακυκλίνη με τη βοήθεια της συνθετάσης της προστακυκλίνης (Mc Adam, 1999). Η προστακυκλίνη συνδέεται στους υποδοχείς της τόσο στα αιμοπετάλια, όσο και στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων με αποτέλεσμα την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και το

σχηματισμό κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) από την αδενυλική κυκλάση. Στη συνέχεια το cAMP ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση Α η οποία επιτρέπει τη χάλαση των μυϊκών κυττάρων όπως το NO (Fetalvero, 2007). Παρουσία του NO η παρεμπόδιση της παραγωγής προστακυκλίνης δεν έχει καμία επίδραση στην αγγειοδιαστολή. Ωστόσο, όταν παρεμποδίζεται η παραγωγή του NO, η προστακυκλίνη παίζει βασικό ρόλο στην αγγειοδιαστολή (Sandoo, 2010).

Γ) Ενδοθηλιακός υπερπολωτικός παράγοντας (EDHF)

Ο EDHF είναι ένα αγγειοδιασταλτικό μόριο το οποίο υπερπολώνει τη μεμβράνη των λείων μυϊκών κυττάρων καθιστώντας το δυναμικό της περισσότερο αρνητικό. Απελευθερώνεται όταν τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενεργοποιούνται από μόρια όπως η βραδυκινίνη και η ακετυλοχολίνη (Cohen, 1995). Το NO και η προστακυκλίνη μπορούν με τον ίδιο τρόπο να προκαλέσουν υπερπόλωση της μεμβράνης για ένα μικρό διάστημα μέχρι να ενεργοποιηθούν οι παραπάνω μηχανισμοί. Η υπερπόλωση της μεμβράνης φαίνεται να πραγματοποιείται μέσω ενεργοποίησης των καναλιών Καλίου των λείων μυϊκών κυττάρων από την αύξηση ενδοκυττάριου Ca2+, με ακόλουθη μετακίνηση K+ εκτός του κυττάρου, υπερπόλωση έτσι της μεμβράνης του, μείωση των ενδοκυττάριων επιπέδων Ca2+ και τελικά αγγειοδιαστολή (Edwards, 2004). Έξοδο του καλίου από το κύτταρο προκαλούν επίσης και μεταβολικά προϊόντα του αραχιδονικού οξέος τα εποξυ-εικοσατριενοϊκά οξέα (EET) (Gauthier, 2002). Επιπλέον, φαίνεται πως οι χασματοσύνδεσμοι, δηλαδή τα διακυτταρικά κανάλια που μεταφέρουν σήματα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα στα λεία μυϊκά, μπορούν επίσης να μεταφέρουν ιόντα καλίου από τα μυϊκά κύτταρα στο εσωτερικό των ενδοθηλιακών κυττάρων (Sandoo, 2010).

1.2.1.2 Αγγειοσυσταλτικοί παράγοντες

Οι σημαντικότεροι αγγειοσυσταλτικοί παράγοντες είναι η ενδοθηλίνη ET-1 και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Αγγειοσυστολή προκαλούν και ενδοθηλιακοί παράγοντες εξαρτώμενοι από την κυκλοξυγονάση όπως η θρομβοξάνη A2, η ακετυλοχολίνη, η προσταγλαδίνη H2, η νικοτίνη και το αραχιδονικό οξύ.

A) Ενδοθηλίνη (ET-1)

Η ενδοθηλίνη είναι ένας αγγειοσυσταλτικός παράγοντας που εκφράζεται σε τρεις ισομορφές, την ET-1, την ET-2 και την ET-3. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα απελευθερώνουν μόνο την ET-1. Η απελευθέρωσή της ενεργοποιείται από παράγοντες φλεγμονής όπως οι ιντερλευκίνες και αναστέλλεται από το NO και την PGI2 (Alonso, 2003). Η διατμητική τάση προκαλεί τελικά μείωση στην έκφραση ET-1, ενώ αρχικά την προωθεί. Υποδοχείς της ET-1 βρίσκονται τόσο στα λεία μυϊκά κύτταρα (ET_A και ET_{-B2}), όσο και στα ενδοθηλιακά (ET_{-B1}) (Davenport, 1995). Η αναλογία των υποδοχέων εξαρτάται από το είδος του αγγείου, καθώς οι φλέβες εμφανίζουν μικρότερο λόγο ET_A:ET_B υποδοχέων σε σχέση με τις αρτηρίες (Kedzierski, 2001). Η σύνδεση της ET-1 με τους ETA ή με τους ET-B2 υποδοχείς οδηγεί σε μετακίνηση Ca2+ από τον εξωκυττάριο χώρο μέσα στο κύτταρο, γεγονός που προκαλεί αγγειοσυστολή. Η ενεργοποίηση των ET-B1 υποδοχέων του ενδοθηλίου προκαλεί αγγειοδιαστολή απελευθερώνοντας NO και PGI2 (Cardillo, 2000).

Σε περίπτωση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, τα επίπεδα ET-B1 υποδοχέων στα ενδοθηλιακά κύτταρα μειώνονται, ενώ των ET-B2 στα λεία μυϊκά αυξάνονται, ενισχύοντας έτσι την αγγειοσυστολή (Bohm, 2002). Η ET-1 προκαλεί επίσης φλεγμονή καθώς και πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος. Η σύνδεσή της με τους ETA υποδοχείς ενεργοποιεί τα μακροφάγα και αυξάνει τη συγκέντρωση ελευθέρων ριζών γεγονότα που οδηγούν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

(Pernow, 2001). Αναστολή της δράσης των υποδοχέων ETA σε δυσλειτουργικά αγγεία μπορεί να μειώσει την αθηροσκλήρωση (Sandoo, 2010).

Β) Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης είναι ένα ορμονικό σύστημα που ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση και το ισοζύγιο υγρών στον οργανισμό. Η ρενίνη εκκρίνεται από τους νεφρούς σε απάντηση μείωσης του όγκου του αίματος και ενεργοποιεί την παραγωγή αγγειοτενσίνης I από το αγγειοτενσινογόνο (Kumar, 2010). Στη συνέχεια η αγγειοτενσίνη I μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη II από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (Paul M, 2006). Η αγγειοτενσίνη II προκαλεί αγγειοσύσπαση, με αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE) θεωρούνταν ότι βρίσκεται κυρίως στους πνεύμονες. Ωστόσο υπάρχουν ενδείξεις ότι το ACE βρίσκεται σε στα ενδοθηλιακά κύτταρα όλων των αγγείων (Rogerson, 1992). Η αγγειοτενσίνη II είναι το βασικότερο βιοδραστικό προϊόν του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης το οποίο συνδεόμενο με τους υποδοχείς του στα λεία μυϊκά κύτταρα προκαλεί αγγειοσύσπαση. Η αγγειοτενσίνη II έχει επίσης προθρομβωτική δράση μέσω προσκόλλησης και συσσώρευσης αιμοπεταλίων (Skurk, 2001).

Γ) Θρομβοξάνη A2 (TxA2)

Η θρομβοξάνη A2 συντίθεται από το αραχιδονικό οξύ με τη βοήθεια της κυκλοξυγονάσης-1, αφού προηγουμένως αυτό μετατραπεί σε προσταγλαδίνη H2 (Bunting, 1983). Η θρομβοξάνη A2 ασκεί τις δράσεις της προσδενόμενη στους υποδοχείς της στα αιμοπετάλια προκαλώντας συσσώρευσή τους και στα λεία μυϊκά κύτταρα προκαλώντας αγγειοσυστολή μέσω αύξησης του ενδοκυττάριου Ca2+ (Alexander, 1996). Η ισορροπία μεταξύ της δράσης της PGI2 και της TxA2 βοηθά στη διατήρηση της ομοιόστασης στο υγιές αγγείο (Sandoo, 2010).

Γενικά υπάρχει μεγάλη αλληλεπίδραση μεταξύ των αγγειοδραστικών ουσιών. Η τελική αγγειακή απάντηση θα είναι το αποτέλεσμα της συντονισμένης δράσης των ουσιών που ρυθμίζουν τον αγγειακό τόνο, το οποίο μπορεί να μεταβληθεί σε παθοφυσιολογικές καταστάσεις (Michiels, 2003).

1.2.3 Αγγειογένεση

Αγγειογένεση είναι ο σχηματισμός νέων αγγείων/τριχοειδών από τα προϋπάρχοντα αγγεία και αποτελεί μια σημαντική διαδικασία για τη φυσιολογική ανάπτυξη του ανθρώπινου οργανισμού (Penn, 2008). Ωστόσο στον υγιή ενήλικα η αγγειογένεση πραγματοποιείται μόνο σε ορισμένες φάσεις του αναπαραγωγικού κύκλου και προστατευτικά σε περιπτώσεις τραυματισμού. Θεωρείται επίσης το κλειδί σε παθολογικές καταστάσεις όπως κατά την ανάπτυξη νεοπλάσματος ή τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (Fitridge, 2007).

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εμπλέκονται στη διαδικασία καθώς αφού ενεργοποιηθούν, απελευθερώνουν πρωτεάσες και με επακόλουθη αποσύνθεση της βασικοπλευρικής κυτταρικής τους μεμβράνης, μεταναστεύουν στο μεσοκυττάριο χώρο, πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε ώριμα αγγεία. Οι διαδικασίες αυτές διαμεσολαβούνται από πολλά μόρια όπως αυξητικοί παράγοντες, αγγειογενετικά ένζυμα, ειδικούς για το ενδοθήλιο υποδοχείς και μόρια προσκόλλησης. Η παραγωγή όλων αυτών των παραγόντων ρυθμίζεται στενά προκειμένου να πραγματοποιηθεί η αγγειογένεση (Michiels, 2003).

1.2.4 Φλεγμονή

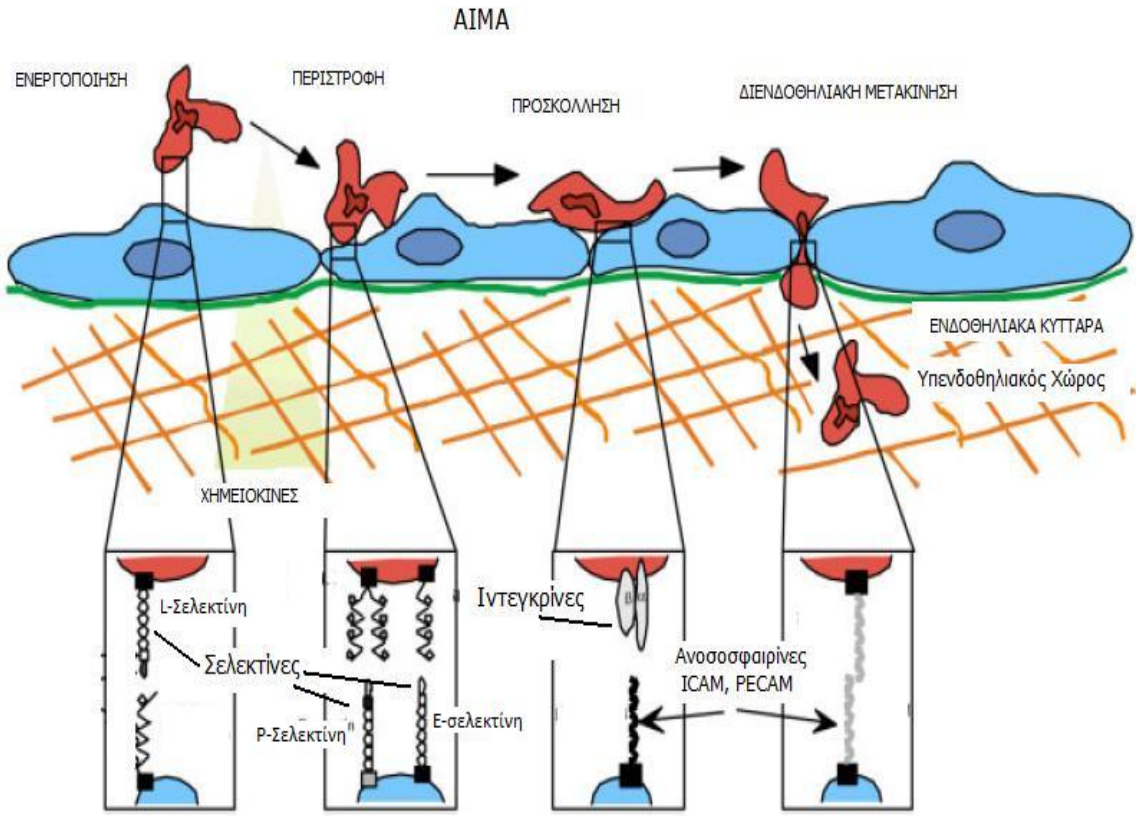
Το ενδοθήλιο παίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή, ρυθμίζοντας τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων από τον ενδοαγγειακό χώρο στις εξωαγγειακές περιοχές της φλεγμονής. Το φυσιολογικό ενδοθήλιο δεν προσκολλά λευκοκύτταρα, αλλά μόνο αφού ενεργοποιηθεί, σε απάντηση στην έκκριση κυτταροκινών όπως η

ιντερλευκίνη-1 (Interleukin-1, IL-1), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (Tumor Necrosis Factor a, TNFa) και διάφοροι λιποπολυσακχαρίτες. Έτσι το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο για τη διευκόλυνση της μετακίνησης των λευκοκυττάρων, εκφράζει υποδοχείς που λέγονται μόρια προσκόλλησης (Cell Adhesion Molecules, CAMs) και ανήκουν σε τρεις οικογένειες τις σελεκτίνες, τις ιντεγκρίνες και τις ανοσοσφαιρίνες (Ig). Τα πιο σημαντικά CAMs είναι το ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης (Intracellular cell adhesion molecule, ICAM) και το αγγειακό μόριο προσκόλλησης 1 (Vascular cell adhesion molecule, VCAM) (Behrendt, 2002).

Το πρώτο βήμα για τη μετανάστευση δίδεται από τις σελεκτίνες που εκφράζονται στα επιθηλιακά κύτταρα αλλά και στα λευκοκύτταρα σε περίπτωση φλεγμονής. Οι σελεκτίνες επιτρέπουν την κίνηση των λευκοκυττάρων κατά μήκος της επιφάνειας των ενδοθηλιακών κυττάρων. Το στάδιο αυτό χαρακτηρίζει την προσέλκυση των λευκοκυττάρων (Fitridge, 2007). Οι ιντεγκρίνες (πρωτεϊνικοί διαμεμβρανικοί υποδοχείς) μαζί με χημειοκίνες (κυτταροκίνες με χημειοτακτική δραστηριότητα), βοηθούν κατόπιν στην προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο μετατρέποντάς τα σε πιο επίπεδη μορφή με μία διαδικασία που ονομάζεται διαπέδηση. Οι βασικότερες ιντεγκρίνες είναι η LFA-1 (lymphocyte function associated antigen-1) για σύνδεση με το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 του ενεργοποιημένου ενδοθηλίου ICAM-1 και η VLA4 (very late antigen 4) για σύνδεση με το αγγειακό μόριο προσκόλλησης-1 του ενδοθηλίου VCAM-1 (Russo, 2002). Στη συνέχεια μέσω της διαδικασίας της διείσδυσης τα λευκοκύτταρα εξέρχονται από το αγγείο μέσω των χασματοσυνδέσμων των ενδοθηλιακών κυττάρων, προσκολλώμενα σε εξωκυττάρια συστατικά όπως το κολλαγόνο. Το μόριο που συμμετέχει σε αυτή τη διαδικασία είναι το μόριο προσκόλλησης αιμοπεταλίων/ενδοθηλίου (platelet/endothelial cell adhesion molecule, PECAM-1). (Εικόνα 3).

Τα γονίδια που κωδικοποιούν τη σύνθεση των μορίων προσκόλλησης ελέγχονται από τον πυρηνικό παράγοντα NF-κβ, ο οποίος ενεργοποιείται από το ενδοαγγειακό οξειδωτικό στρες (οξειδωμένη LDL, υπεροξείδιο του υδρογόνου) και αναστέλλεται από

το ΝΟ. Επομένως το ΝΟ μειώνει την προσέλκυση των λευκοκυττάρων και άρα τη φλεγμονή (Fitridge, 2007).



Εικόνα 3:Σχηματική αναπαράσταση της μετανάστευσης των λευκοκυττάρων και των εμπλεκόμενων στη διαδικασία μορίων προσκόλησης. PECAM: platelet/endothelial cell adhesion molecule, ICAM: Intracellular cell adhesion molecule. (Michiels, 2003)

1.2.5 Πήξη και Ινωδόλυση

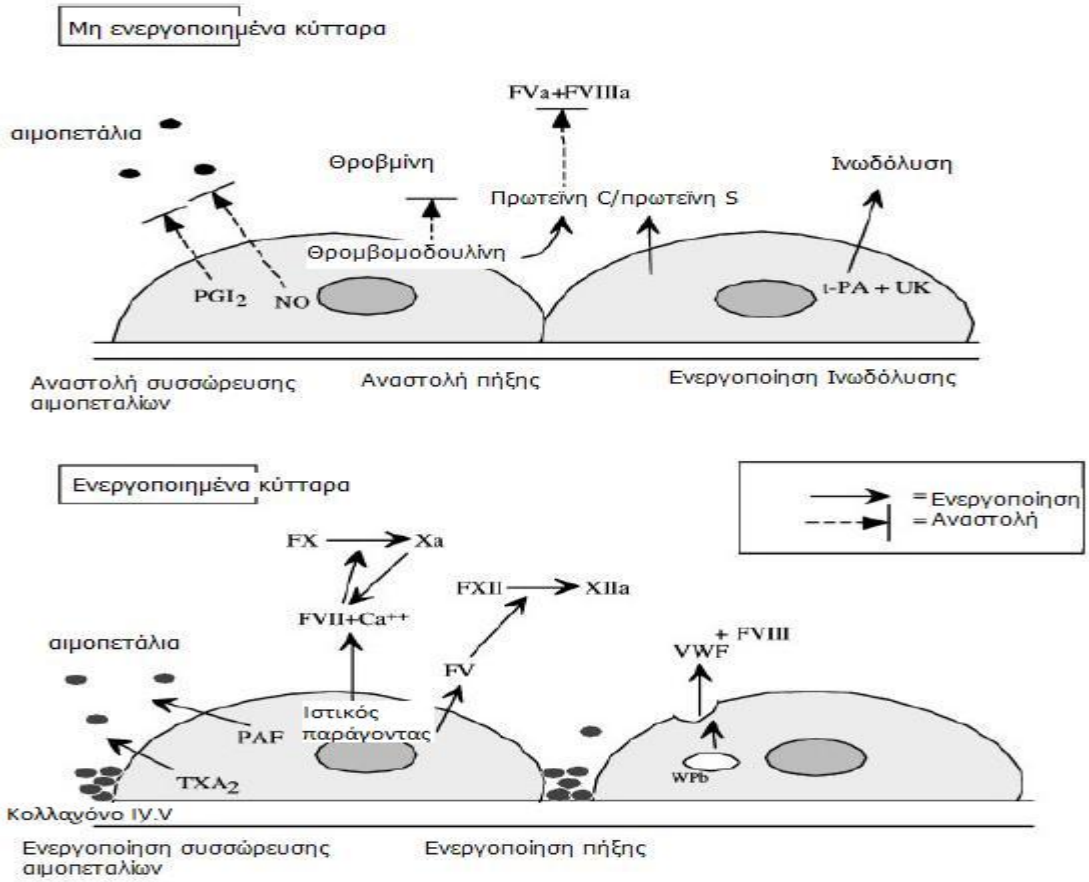
Το ενδοθήλιο κατέχει αντιπηκτική δράση και έχει τη δυνατότητα να παρέχει αντιθρομβωτική επιφάνεια η οποία εμποδίζει την πήξη. Ο βασικότερος εμπλεκόμενος μηχανισμός που χρησιμοποιούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι η παρεμπόδιση της

ενεργοποίησης της θρομβίνης, η οποία όταν ενεργοποιείται προκαλεί ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και πολλών παραγόντων πήξης (Fitridge, 2007).

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν την ηπαρίνη η οποία ενεργοποιεί την αντιθρομβίνη ΙΙΙ, μια πρωτεΐνη του πλάσματος που συντίθεται στο ήπαρ. Η ηπαρίνη βρίσκεται στις μεμβράνες των ενδοθηλιακών κυττάρων και ενισχύει τη δράση της αντιθρομβίνης ΙΙΙ, αδρανοποιώντας έτσι τη θρομβίνη και παρεμποδίζοντας τη δημιουργία θρόμβου (Wessler, 1971). Επιπλέον, τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν τον αναστολέα του ιστικού παράγοντα (tissue factor pathway inhibitor, TFPI), ο οποίος εμποδίζει το σχηματισμό της θρομβίνης (Novothy, 1994). Ταυτόχρονα εκφράζουν πρωτεϊνικούς υποδοχείς της θρομβίνης τις θρομβομοδουλίνες (Murata, 1988). Η αλληλεπίδραση θρομβίνης-θρομβομοδουλίνης ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C η οποία παρουσία ιόντων ασβεστίου και της πρωτεΐνης S, απενεργοποιεί βασικούς παράγοντες πήξης τον VIIa και τον Va. Επομένως στο υγιές ενδοθήλιο η ισορροπία κατευθύνεται προς την πλευρά των αντιπηκτικών παραγόντων. Ωστόσο, η καταστροφή του ενδοθηλίου μπορεί να διαταράξει αυτή την ισορροπία, ευνοώντας την πήξη (Fitridge, 2007).

Το ενδοθήλιο συμμετέχει επίσης στην ινωδόλυση απελευθερώνοντας τον ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tissue-type plasminogen activator, t-PA) και την ουροκινάση, επιτρέποντας τη μετατροπή του πλασμινογόνου σε πλασμίνη (Emeis, 1995). Η πλασμίνη αποσυνθέτει τους θρόμβους, πέπτοντας το ινώδες δίκτυο. Το t-PA απελευθερώνεται συνεχώς ενώ η ουροκινάση μόνο από ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα. Συνεχώς απελευθερώνεται επίσης και ο αναστολέας του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1 (plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1) (Sidelmann, 2000). Το ερέθισμα για την έκκριση t-PA είναι η σωματική άσκηση, η αγγειοδιαστολή, η θρομβίνη και διάφορες κυτταροκίνες. Σε φυσιολογικές καταστάσεις υπερισχύει ο αναστολέας του πλασμινογόνου, επομένως αυτό δεν ενεργοποιείται. Τα ερεθίσματα για την έκκρισή του είναι η θρομβίνη, οι κυτταροκίνες, η λιποπρωτεΐνη α και η οξειδωμένη LDL. Η ουροκινάση συμμετέχει κυρίως σε περιπτώσεις αποκατάστασης τραύματος και κατά την αγγειογένεση (Michiels, 2003).

Η σύνδεση της θρομβίνης με τον υποδοχέα της ευνοεί τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και το σχηματισμό προθρομβοτικών παραγόντων μέσω έκφρασης των PAI-1, NO, του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (platelet-activating factor, PAF), ET, PGI2, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει τη διαπερατότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η αιμοπεταλιακή συσσώρευση ενεργοποιείται από μόρια που εκκρίνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, όπως ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων και ο παράγοντας von Willebrand (von Willebrand Factor, vWF). Ο πρώτος ενεργοποιείται από τη θρομβίνη, την ισταμίνη και κυτταροκίνες, ενώ ο δεύτερος σταθεροποιεί το θρόμβο και την πρόσδεση των αιμοπεταλίων σε εξωκυττάρια συστατικά (Εικόνα 4) (Fitridge, 2007).



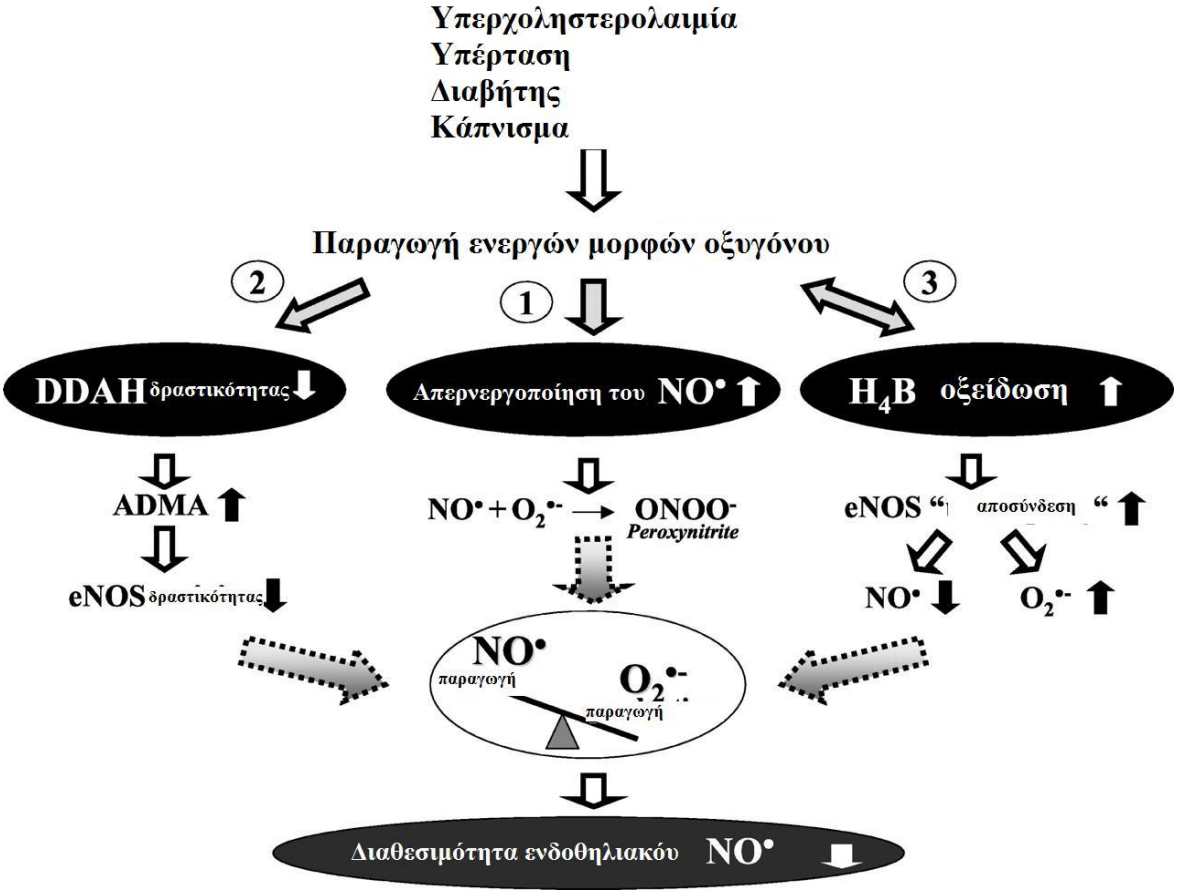
Εικόνα 4:Σχηματική αναπαράσταση του ρόλου των ενδοθηλιακών κυττάρων στην πήξη και την ινωδόλυση. NO:μονοξείδιο του αζώτου, PAF:παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, PGI2:προστακυκλίνη, t-PA: ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου, TXA2:θρομβοξάνη A2, UK: ουροκινάση, vWF: παράγοντας von Willebrand, WPb: Weibel-Palade body. Michiels, 2003.

1.3 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Τα υγιή ενδοθηλιακά κύτταρα ανταποκρίνονται σε ένα πλήθος ερεθισμάτων (π.χ. θρομβίνη) απελευθερώνοντας NO, το οποίο θα προκαλέσει χάλαση των υποκείμενων λείων μυϊκών κυττάρων. Το NO και η προστακυκλίνη αναστέλλουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, την έκφραση μορίων προσκόλλησης, τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και την οξείδωση της LDL (Feletou, 2008). Η αύξηση όμως της ηλικίας καθώς και άλλοι παράγοντες του τρόπου ζωής όπως η έλλειψη άσκησης, η Δυτικού τύπου δίαιτα, η μόλυνση του περιβάλλοντος και το κάπνισμα, ή ασθένειες όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρτηριακή υπέρταση, μπορούν να οδηγήσουν σε ελαττωμένη παραγωγή NO. Ταυτόχρονα επιταχύνεται η αποπτωτική διαδικασία των ενδοθηλιακών κυττάρων και τα αναγεννημένα κύτταρα αδυνατούν να παράγουν τις απαιτούμενες ποσότητες NO. Το γεγονός αυτό ευνοεί τη φλεγμονώδη απάντηση καταλήγοντας στο σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας. Συγχρόνως η έλλειψη NO προκαλεί την απελευθέρωση αγγειοσυσταλτικών παραγόντων από το ενδοθήλιο με αποτέλεσμα περεταίρω δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (Vanhoutte 2009).

Ενώ η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία φαίνεται να αποτελεί πολυπαραγοντική διαδικασία, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η αυξημένη αγγειακή παραγωγή ενεργών μορφών οξυγόνου παίζουν σημαντικό ρόλο. Πιο συγκεκριμένα αυξημένη παραγωγή υπεροξειδίου συναντάται στις περισσότερες καταστάσεις που προδιαθέτουν σε αθηροσκλήρωση (Cai H, 2000). Το υπεροξείδιο αντιδρά ταχύτατα με το NO με αποτέλεσμα το σχηματισμό περοξυνιτρίτη (ONOO-) και την απώλεια βιοδραστικότητας του NO. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα ενεργών μορφών οξυγόνου προωθούν την οξειδωτική καταστροφή του συμπαράγοντα της eNOS τετραϋδροβιοπτερίνη (H4B), οδηγώντας σε αποσύνδεση της eNOS. Συγχρόνως, το ευαίσθητο στην οξείδωση ένζυμο διμεθυλαμινοϋδρολάση της διμεθυλαργινίνης (dimethylarginine Dimethylaminohydrolase, DDAH) αναστέλλεται, αυξάνοντας την παραγωγή του αναστολέα της ενδογενούς συνθάσης του NO διμεθυλαργινίνη (asymmetric

dimethylarginine, ADMA) και τελικά ελαττώνοντας τη δραστικότητα της eNOS (Εικόνα 5) (Landmesser, 2004).



Εικόνα 5:Οξειδωτικό στρες και διαθεσιμότητα NO. NO:μονοξείδιο του αζώτου, DDAH: διμεθυλαμινοϋδρολάση της διμεθυλαργινίνης, ADMA: διμεθυλαργινίνη, H4B:τετραϋδροβιοπτερίνη, eNOS:ενδοθηλιακή συνθετάση του NO, O2: υπεροξείδιο. (Landmesser, 2004).

Όπως προαναφέρθηκε, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να σχετίζεται με διάφορα νοσήματα (Sandoo, 2010) και πιο συγκεκριμένα:

Α) Καρδιαγγειακά Νοσήματα

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και σε παιδιά με ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων (Celermajer, 1992). Ο βαθμός δυσλειτουργίας αυξάνει καθώς αθροίζονται οι παράγοντες κινδύνου (δυτικού τύπου δίαιτα, ηλικία, υπέρταση κ.α.) στα περιφερικά αγγεία. Η ελαττωμένη παραγωγή NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι το αποτέλεσμα της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας (Vanhoutte 2009).

Η χορήγηση L- αργινίνης ή στατινών μπορεί να αυξήσει τι βιοδιαθεσιμότητα του NO, να ελαττώσει το οξειδωτικό στρες και την άθροιση λιπιδίων (Creager, 1992).

Β)Αρτηριακή Υπέρταση

Κατά την υπέρταση εμφανίζεται διαταραχή της ισορροπίας στην παραγωγή αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών ουσιών από το ενδοθήλιο, με αποτέλεσμα την υπεροχή των αγγειοσυσπαστικών ουσιών όπως η ET-1. Κατά συνέπεια η αρτηριακή πίεση αυξάνεται (Nadar, 2004). Εάν και δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο εάν η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι η αιτία ή η συνέπεια της αυξημένης αρτηριακής πίεσης, σίγουρα ο ρόλος της στην αρτηριακή υπέρταση είναι καθοριστικός. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης μειώνουν το οξειδωτικό στρες και ενεργοποιούν τη βραδυκινίνη και άρα την παραγωγή NO. Επομένως μπορούν να χρησιμοποιηθούν για βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας (Aznaouridis, 2007).

Γ)Σακχαρώδης Διαβήτης

Άτομα με διαβήτη τύπου Ι ή ΙΙ εμφανίζουν τόσο μικροαγγειακή όσο και μακροαγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ενώ αυτή μπορεί να εμφανιστεί και σε υγιή άτομα με οικογενειακό ιστορικό διαβήτη, υπονοώντας ένα γενετικό υπόβαθρο. (Caballero, 1999). Ασθενείς με διαβήτη συχνά εμφανίζουν χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα NO ως αποτέλεσμα οξειδωτικού στρες και οξείδωσης της LDL λόγω της

υπεργλυκαιμίας (Jaap, 1997). Άτομα με διαβήτη τύπου Ι εμφάνισαν βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας τους με χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (Arcaro, 1999).

Δ)Φλεγμονώδη νοσήματα

Ασθενείς με νοσήματα όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα (Dagli, 2010). Η σοβαρότητα της φλεγμονής φαίνεται να επιδρά στο βαθμό της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η χρήση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία του ενδοθηλίου (Raza K, 2006), γεγονός που υποστηρίζει το ρόλο της φλεγμονής ως προγνωστικό παράγοντα για καρδιαγγειακά νοσήματα στις περιπτώσεις φλεγμονωδών νοσημάτων (Gonzalez, 2005).

Είναι φανερό ότι η παρουσία παραγόντων κινδύνου μπορεί να οδηγήσει σε χρόνιο τραυματισμό του ενδοθηλίου που προάγει μη φυσιολογική απάντηση, αγγειοσυστολή, συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων, μετανάστευση λείων μυϊκών κυττάρων, αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών. Οι παράγοντες αυτοί ενισχύουν το σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας και προδιαθέτουν το ενδοθήλιο σε επόμενους τραυματισμούς, με αποτέλεσμα τη ρήξη της πλάκας και το σχηματισμό θρομβώσεων (Esper, 2006).

1.4 Διατροφή και Ενδοθηλιακή Λειτουργία

Πολλές μελέτες έχουν εστιάσει στους μηχανισμούς με τους οποίους η διατροφή και τα διάφορα θρεπτικά συστατικά μπορούν να επηρεάσουν δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας και κατ’επέκταση να τροποποιήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων (Davis, 2007). Βασικός μηχανισμός με τον οποίο ασκείται

η επίδραση των θρεπτικών συστατικών στη λειτουργία του ενδοθηλίου είναι η έκκριση NO (Cuevas, 2004).

1.4.1 Υδατάνθρακες

Ο καταβολισμός των υδατανθράκων οδηγεί στην παραγωγή NADPH το οποίο συμμετέχει στην παραγωγή του NO. Επομένως μέσω του καταβολισμού της γλυκόζης μπορούν να διατηρηθούν τα επίπεδα NO και άρα η ομαλή αγγειακή λειτουργία (Wu, 2002). Ωστόσο άλλες μελέτες καταδεικνύουν την αρνητική επίδραση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας στην ενδοθηλιακή λειτουργία (Ansar, 2011; Kawano 1999).

Τέλος, η αυξημένη πρόσληψη φρουκτόζης φαίνεται να εμποδίζει την αγγειακή χάλαση. Επομένως η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την επίδραση των υδατανθράκων στην ενδοθηλιακή λειτουργία καθίσταται δύσκολη (Wu, 2001).

1.4.2 Πρωτεΐνες

Οι πρωτεΐνες εμφανίζουν περισσότερο πολύπλοκη δράση στη λειτουργία του ενδοθηλίου. Γενικά όσον αφορά την ολική πρόσληψη πρωτεϊνών, έρευνα σε πειραματόζωα έδειξε ότι όταν αυτή είναι χαμηλή (κοντά στο 5-6%) φαίνεται ότι μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε σχέση με μία υψηλή πρόσληψη κοντά στο 50% (Wu, 2000).

Σχετικά με τα επιμέρους αμινοξέα, η αργινίνη η οποία είναι υπόστρωμα για την παραγωγή NO μπορεί να διατηρεί το ενδοθήλιο σε καλή λειτουργία, ενώ η λυσίνη που δρα ανταγωνιστικά στην είσοδο αργινίνης στον ενδοκυττάριο χώρο μπορεί να έχει αντίθετο αποτέλεσμα. Παρόμοια δράση με τη λυσίνη μπορεί να εμφανίσει η γλουταμίνη

και η μεθειονίνη η οποία συνθέτει την ομοκυστεΐνη με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής NO (Wu, 2002). Αντίθετα η αυξημένη πρόσληψη κιτρουλλίνης φαίνεται να οδηγεί σε αύξηση του NO (Wu, 2000).

1.4.3 Λίπος

Όπως και τα άλλα μακροθρεπτικά συστατικά, το λίπος της διατροφής μπορεί να εμφανίσει ποικίλες επιδράσεις στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση ενός υψηλού σε λίπος γεύματος δυσχεραίνει την ενδοθηλιακή λειτουργία μεταγευματικά (Vogel, 2000). Το αποτέλεσμα αυτό ισχύει τόσο για τα κορεσμένα, όσο και για τα μονοακόρεστα (MUFA) και τα trans λιπαρά οξέα (Vogel, 1997;Ong 1999;Keogh, 2005).

Είναι γνωστό ότι τα κορεσμένα λιπαρά οξέα οδηγούν σε αύξηση της ολικής και LDL χοληστερόλης. Η οξειδωμένη LDL αναστέλλει τη μεταφορά της L-αργινίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και την έκφραση του γονιδίου της eNOS με αποτέλεσμα την αναστολή της παραγωγής NO. Επίσης το σύστημα Golgi των ενδοθηλιακών κυττάρων αποσυντίθεται με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής NO και άρα την αύξηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα επιδρούν και άμεσα στο μόριο της eNOS, προκαλώντας αυξημένη ακετυλίωσή του και αναστολή της δράσης του ενζύμου. Κατ’επέκταση εμφανίζεται και πάλι μείωση της σύνθεσης NO (Wu, 2002).

Το μονοακόρεστο λιπαρό οξύ ελαϊκό, φαίνεται να αναστέλλει την παραγωγή NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω μείωσης της δράσης της eNOS (Davda, 1995). Επιπλέον έχει φάνει πως γεύμα πλούσιο σε ελαιόλαδο εμφανίζει παρόμοια αρνητική επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία μεταγευματικά με ένα γεύμα ταχυφαγείου. Πιθανός μηχανισμός για την παράδοξη αυτή οξεία δράση του ελαιολάδου είναι η προκαλούμενη μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία και το οξειδωτικό στρες (Vogel, 2000). Μελέτη που έγινε σε 12 υγιή και 12 υπερχοληστερολαιμικά άτομα έδειξε ότι η

πρόσληψη γεύματος με 25 γραμμάρια ελαιόλαδου οδήγησε σε επιδείνωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας μεταγευματικά. Αυτό αποδόθηκε κυρίως στην αύξηση των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (Very low density lipoproteins, VLDL) τα οποία είναι πλούσια σε τριγλυκερίδια (Cortes, 2006). Ωστόσο γεύμα που έλαβαν 15 υγιή άτομα και περιλάμβανε τόσο ελαιόλαδο (50 γραμμάρια) όσο και κόκκινο κρασί πλούσιο σε αντιοξειδωτικά (250ml) φαίνεται να αναστέλλει αυτή τη μεταγευματική ενδοθηλιακή δυσλειτουργία για 2 ώρες μεταγευματικά (Karatzi, 2008).

Σχετικά με τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, αυτά φαίνεται να ασκούν θετικές επιδράσεις στο ενδοθήλιο. Τα ω3 λιπαρά οξέα στη μεταγευματική κατανάλωση δεν προκαλούν αρνητικές επιδράσεις, ενώ μακροχρόνια συχνή κατανάλωσή τους βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία (Vogel, 2004;Cuevas, 2004). In vivo και In vitro μελέτες σχετικά με τους υπεύθυνους μηχανισμούς περιλαμβάνουν τη μείωση της έκφρασης μορίων προσκόλλησης, τη μείωση των αλληλεπιδράσεων των λευκοκυττάρων με το ενδοθήλιο και τη χάλαση των αγγείων από τα ω3 και κυρίως από το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) (De Caterina, 1998). Το EPA ενεργοποιεί επίσης τις NOS (Cuevas, 2004).

Τα ω6 λιπαρά οξέα όπως το λινελαϊκό οξύ, σε In vivo μελέτες φαίνεται να προκαλούν μείωση της αρτηριακής πίεσης και προστασία των αγγείων. Πιθανός εμπλεκόμενος μηχανισμός είναι η χρήση του λινελαϊκού οξέος για τη σύνθεση της τριλινολεΐνης in vivo, η οποία προκαλεί αγγειοδιαστολή (Wu, 2002). Αντίθετα, In vitro μελέτες δε παρουσιάζουν επιδράσεις των ω6 στα αγγεία.

1.4.4 Βιταμίνες

Βιταμίνες με αντιοξειδωτική δράση όπως η βιταμίνη Ε, η βιταμίνη C και τα καροτενοειδή επιδρούν στην αγγειακή λειτουργία βελτιώνοντας την κυρίως μειώνοντας την οξείδωση της LDL χοληστερόλης. Η βιταμίνη Α και η C πιθανότατα να αυξάνουν και την ενδογενή σύνθεση του NO προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Ειδικότερα η βιταμίνη C αυξάνει την κυτταρική διαθεσιμότητα τετραϋδροβιοπτερίνης (BH4) στα

ενδοθηλιακά κύτταρα που αποτελεί συνυπόστρωμα για τη σύνθεση NO (Wu, 2002). Το φυλλικό οξύ φαίνεται να επιδρά επίσης θετικά στην ενδοθηλιακή λειτουργία είτε μέσω της μείωσης ομοκυστεΐνης (αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης σχετίζονται με καρδιαγγειακά νοσήματα και μείωση του NO), είτε επιδρώντας άμεσα στο ενδοθήλιο (Davis, 2007).

1.4.5 Μέταλλα και ιχνοστοιχεία

Από τα μέταλλα εξέχουσα θέση στην ενδοθηλιακή λειτουργία παρουσιάζει το ασβέστιο Ca καθώς τα ιόντα του αποτελούν συμπαράγοντα της NOS, και άρα προάγει την παραγωγή NO. Ο σίδηρος που αποτελεί συστατικό της αίμης ενός άλλου συμπαράγοντα της NOS είναι απαραίτητος ρυθμιστής της παραγωγής NO και μειωμένα επίπεδα σιδήρου σχετίζονται με μειωμένη αγγειοδιαστολή. Τα αυξημένα επίπεδα μαγνησίου τέλος, βοηθούν στην αγγειοδιαστολή, ρυθμίζοντας έτσι και την αρτηριακή πίεση, ενώ ο ψευδάργυρος σε μέτριες συγκεντρώσεις μπορεί να ρυθμίσει την ενεργότητα της NOS (Wu, 2002).

1.4.6 Φυτοοιστρογόνα και καφεΐνη

Τα φυτοοιστρογόνα είναι ενώσεις που βρίσκονται κυρίως στη σόγια και τα προϊόντα της, και ομοιάζουν δομικά με την ορμόνη του οργανισμού οιστραδιόλη. Η οιστραδιόλη αυξάνει την ενεργότητα της eNOS και επομένως την παραγωγή NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (Wu, 2002). Η καφεΐνη είναι αγγειοσυσπαστική ουσία και με βάση αυτή της την ιδιότητα φαίνεται να επιδρά αρνητικά στο ενδοθήλιο. Μελέτη σε 17 υγιή νεαρά άτομα έδειξε μείωση της FMD (δείκτης ενδοθηλιακής λειτουργίας) για μία

ώρα μετά την κατανάλωση ενός φλιτζανιού στιγμιαίου καφέ που περιείχε 80mg καφεΐνης (Papamichael, 2005).

1.4.7 Αλκοόλ, πολυφαινόλες και αλκοολούχα ποτά

1.4.7.1 Αλκοόλ

Επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι χαμηλή ως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (20-30γρ αιθανόλης/ημέρα για τους άνδρες και 10-15γρ για τις γυναίκες) πιθανότατα επιδρά θετικά σε δείκτες καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας (Rimm, 1996;Brien 2011).

Οι μηχανισμοί οι οποίοι πιθανόν εμπλέκονται στη διαδικασία περιλαμβάνουν:

Α) Επιδράσεις στα λιπίδια και στις λιποπρωτεΐνες

Ανάμεσα στις θετικές επιδράσεις της μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ είναι η αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης (Gaziano,1993). Η αιθανόλη φαίνεται να ασκεί τη δράση αυτή αυξάνοντας τη δραστικότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (Nishiwaki, 1994). Ταυτόχρονα η αιθανόλη φαίνεται ότι μειώνει και τα επίπεδα της Lp(a), με άγνωστους ως τώρα μηχανισμούς. Η λιποπρωτεΐνη αυτή αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση της αθηρωματικής διαδικασίας (Agarwal, 2002). Ωστόσο το αλκοόλ μπορεί να εμφανίζει και αρνητικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό. Η αιθανόλη δρα και ως προ-οξειδωτικός παράγοντας αυξάνοντας την οξείδωση της LDL (Croft, 1996), ενώ ταυτόχρονα σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα καθώς αποτελεί υπόστρωμα για την παραγωγή τους στο ήπαρ (Zhang, 2011).

Β) Επιδράσεις στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων

Το αλκοόλ φαίνεται να ασκεί τις ευεργετικές δράσεις του και μέσω της μείωσης της συσσώρευσης αιμοπεταλίων αναστέλλοντας την αθηρωματική διαδικασία (Pellegrini, 1996). Οι εμπλεκόμενοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν κυρίως την αναστολή της απελευθέρωσης θρομβοξάνης Α2, την αύξηση της προσταγλαδίνης (Toivanen,1983;Mikhailidis, 1983) την αναστολή των υποδοχέων θρομβίνης και την αναστολή του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (Ruf, 2004). Η δράση αυτή της αιθανόλης διαρκεί περίπου μία ώρα μετά την κατανάλωση αλκοόλ, ενώ 6-7 ώρες μετά η συσσώρευση αιμοπεταλίων επανέρχεται και αυξάνεται σε επίπεδα υψηλότερα των αρχικών (πριν τη λήψη αλκοόλ) (Ruf, 1995). Σε πολλές μελέτες αυτή η δράση του αλκοόλ αποδίδεται όχι τόσο στην αιθανόλη, όσο στις αντιοξειδωτικές ουσίες αλκοολούχων ποτών όπως το κρασί και η μπύρα (Mann, 2004).

Γ) Επίδραση στην ινωδόλυση

Το αλκοόλ φαίνεται να αυξάνει τόσο τα επίπεδα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου ενισχύοντας την ινωδόλυση, όσο όμως και του αναστολέα του σε υψηλότερες πρόσληψης αιθανόλης (Dimmitt, 1998). Έτσι μεγαλύτερη ημερήσια πρόσληψη των 1-3 αλκοολούχων ποτών την ημέρα (~40γρ αλκοόλ) σχετίζεται με αναστολή της ινωδόλυσης (Van de Wiel, 2001). Ωστόσο η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να επιφέρει μείωση στα επίπεδα ινωδογόνου το οποίο αποτελεί παράγοντα κινδύνου αθηρωμάτωσης (Pellegrini, 1996).

Δ)Επίδραση στην αγγειοκινητική λειτουργία του ενδοθηλίου

Σε μέτριες προσλήψεις το αλκοόλ φαίνεται να αυξάνει την παραγωγή του NO προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Ωστόσο σε μεγαλύτερες προσλήψεις μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό του ενδοθηλίου μειώνοντας την παραγωγή NO (Deng, 2007). Οι υπεύθυνοι μηχανισμοί περιλαμβάνουν την αύξηση της δραστικότητας της NOS μέσω

αυξημένης έκφρασης του ενζύμου καθώς και την ενίσχυση της απάντησης του στο ATP και τη βραδυκινίνη (Hendrickson, 1999). Από την άλλη, η ακατάστατη χρήση αλκοόλ αυξάνει την αρτηριακή πίεση δυσχεραίνοντας την αγγειοδιαστολή. Συγκεκριμένα, η αυξημένη πίεση μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της παραγωγής NO και αυξημένη αποδόμησή του στο αγγειακό τοίχωμα (Kelm, 1996). Ταυτόχρονα η δράση του αλκοόλ ως προ-οξειδωτικό οδηγεί στην παραγωγή ελευθέρων ριζών οι οποίες απενεργοποιούν το NO (Sun, 2001). Τέλος, το αλκοόλ σε μεγάλες ποσότητες μπορεί να αυξήσει την παραγωγή ενδοθηλίνης-1 η οποία είναι αγγειοσυσπαστική ουσία (Slomiany, 1999).

1.4.7.2 Πολυφαινόλες

Εκτός από αλκοόλ όμως πολλά αλκοολούχα ποτά όπως η μπύρα και το κρασί περιέχουν πολυφαινόλες. Οι πολυφαινόλες είναι μία ομάδα ενώσεων με παρόμοια δομή, που συναντώνται στα τρόφιμα φυτικής προέλευσης όπως τα όσπρια, τα σταφύλια, οι ελιές, τα σκουρόχρωμα λαχανικά. Στις πολυφαινόλες ανήκουν τα φλαβονοειδή, τα ισοφλαβονοειδή, οι ισοφλαβόνες, οι ανθοκυανίνες, οι χλωροφυλλίνες (Tapiero, 2002). Οι πολυφαινόλες φαίνεται πως παίζουν ρόλο στην προστασία του καρδιαγγειακού συστήματος με διάφορους μηχανισμούς. Πιο συγκεκριμένα:

Α) Επιδράσεις στην οξείδωση

Οι πολυφαινόλες ως αντιοξειδωτικές ουσίες φαίνεται να μειώνουν την επιδεκτικότητα της LDL στην οξείδωση, δρώντας ως ανιχνευτές ελευθέρων ριζών. Συγχρόνως, μειώνουν την ενζυματική παραγωγή υδροϋπεροξειδίων των λιποειδών μέσω αναστολής της δραστικότητας του υπεύθυνου ενζύμου λιποξυγονάση (Xanthopoulou, 2010). Ταυτόχρονα σχηματίζουν χηλικές ενώσεις με τα ιόντα των μετάλλων εμποδίζοντάς τα να δημιουργήσουν ελεύθερες ρίζες. Επιπλέον προστατεύουν

τα επίπεδα α-τοκοφερόλης και καροτενοειδών στο μόριο της LDL με αποτέλεσμα την ενίσχυση της αντιοξειδωτικής άμυνας του μορίου (Wollin, 2001). Τέλος, ενεργοποιούν αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς του κυττάρου όπως το σύστημα της γλουταθειόνης (Fuhrman, 2001).

Β) Επιδράσεις στη συσσώρευση αιμοπεταλίων

Οι πολυφαινόλες και κυρίως η ρεσβερατρόλη και η κερκετίνη φαίνεται να αναστέλλουν την ενεργοποίηση αιμοπεταλίων μέσω ADP, PAF (παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, Platelet Activating Factor) (Fragopoulou, 2007) και θρομβίνης και την αναστολή θρομβοξάνης. Η ρεσβερατρόλη αναστέλλει τα ένζυμα που ελέγχουν την παραγωγή κυκλοξυγονάσης και λιποξυγονάσης άρα και την έκκριση προστακυκλίνης και θρομβοξάνης ώστε να αυξάνεται το κλάσμα προστακυκλίνης προς θρομβοξάνη και τελικά να επικρατεί αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων (Pace-Asciak, 1996).

Γ) Επιδράσεις στην πήξη

Οι πολυφαινόλες φαίνεται να δρουν ανασταλτικά στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία επιδρώντας στο σύστημα πήξης και ινωδόλυσης κυρίως ρυθμίζοντας την έκφραση του ιστικού παράγοντα. Ο ιστικός παράγοντας (TF) είναι ο εναρκτήριος παράγοντας στον καταρράκτη της πήξης και κατά προέκταση στα επίπεδα ινωδογόνου. Οι πολυφαινόλες επιδρούν στη διαδικασία εμποδίζοντας τη δράση του ιστικού παράγοντα στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μονοκύτταρα, (Di Santo, 2003), αλλά και αναστέλλοντας την παραγωγή του mRNA του (Pendurthi, 2002).

Δ) Επιδράσεις στην αγγειοκινητική λειτουργία και την αθηρωμάτωση

Οι πολυφαινόλες παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ενδοθηλιακής λειτουργίας επιδρώντας στη ρύθμιση της έκκρισης NO, EDHF και προστακυκλίνης. Πιο συγκεκριμένα οι πολυφαινόλες προστατεύουν το NO από την οξειδωτική καταστροφή, ευνοώντας έτσι την αγγειοδιαστολή (Zenebe, 2003). Ταυτόχρονα αυξάνουν την παραγωγή των EDHF και της προστακυκλίνης που είναι αγγειοδιασταλτικές ουσίες (Ndiaye, 2003) ενώ φαίνεται να μειώνουν τη σύνθεση ενδοθηλίνης 1 της κυριότερης αγγειοσυσπαστικής ουσίας (Corder, 2001). Ταυτόχρονα όμως οι πολυφαινόλες επιδρούν στο αρχικό στάδιο της αθηρωματικής διαδικασίας αναστέλλοντας την έκφραση μορίων προσκόλλησης όπως το VCAM 1, μειώνοντας έτσι την προσκόλληση λευκοκυττάρων και Τ-κυττάρων και την είσοδό τους στον υπενδοθηλιακό χώρο (Kalin, 2002). Τέλος, οι πολυφαινόλες μειώνουν τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων, αναστέλλοντας αυξητικούς παράγοντες που εκκρίνονται από τα ίδια, από τα αιμοπετάλια και από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Έτσι επιδρούν και πάλι στη μείωση της αθηρωματικής διαδικασίας (Rosenkranz, 2002).

1.4.6.3 Αλκοολούχα ποτά

Η μέτρια χρόνια (Lippi, 2010) αλλά και η οξεία κατανάλωση κόκκινου κρασιού έχουν συσχετιστεί με σημαντικές βελτιώσεις στην ενδοθηλιακή λειτουργία των αγγείων τόσο σε υγιείς (Hashimoto 2001), όσο και σε άτομα με στεφανιαία νόσο (Karatzi, 2004). Οι βελτιώσεις αυτές, τουλάχιστον όσον αφορά την οξεία κατανάλωση, αποδίδονται κυρίως σε ουσίες εκτός της αιθανόλης. Πιο αναλυτικά η ενδοθηλιακή λειτουργία (με βάση την εκτίμηση του FMD) βελτιώθηκε σημαντικά σε 11 υγιείς νεαρούς άνδρες μετά από 30 και 120 λεπτά ύστερα από τη χορήγηση 500ml κόκκινου κρασιού (Hashimoto, 2001), ενώ αντίστοιχες βελτιώσεις στην ενδοθηλιακή λειτουργία φάνηκαν και 30 λεπτά μετά από χορήγηση 250ml κόκκινου κρασιού χωρίς αλκοόλ σε 15 άνδρες με στεφανιαία νόσο (Karatzi, 2004).

Είναι όμως ακόμη άγνωστο το κατά πόσο άλλα αλκοολούχα ποτά όπως η μπύρα, έχουν παρόμοια αποτελέσματα, καθώς τα αντιοξειδωτικά της μπύρας όπως οι πολυφαινόλες είναι παρόμοια σε ποσότητα με αυτά του κρασιού, ωστόσο το είδος τους διαφέρει. Το κριθάρι και ο λυκίσκος από τα οποία παράγεται η μπύρα, περιέχουν διαφορετικά φλαβονοειδή από των σταφυλιών που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή του κρασιού (Margo, 2000). Η μπύρα περιέχει κατά μέσο όρο 150-350mg/l φαινόλες τα 2/3 από τις οποίες προέρχονται από τη βύνη και τα υπόλοιπα από το λυκίσκο. Οι φαινόλες χωρίζονται σε μη φλαβονοειδή και σε φλαβονοειδή, τα οποία χωρίζονται σε φλαβονόλες, κατεχίνες και ανθοξυανίνες. Η μπύρα περιέχει φαινολικά οξέα και φλαβονοειδή όπως η φορμονονετίνη, η προδελφινιδίνη Β3, η προκυανιδίνη Β3, η κατεχίνη και η επικατεχίνη. Επίσης η μπύρα περιέχει μεγαλύτερη ποσότητα πρωτεΐνης (0,2-0,6γρ/100ml) και βιταμινών του συμπλέγματος Β και η διατροφική της αξία είναι σημαντική (Margo, 2000; Ramirez 2003).

Αν και η κατανάλωση μπύρας φαίνεται να σχετίζεται αρνητικά με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων (De Gaetano, 2002), μέχρι τώρα μία μόνο μελέτη ερεύνησε την οξεία επίδραση κατανάλωσης μπύρας σε αγγειακούς δείκτες μεταγευματικά. Η μελέτη αυτή στην οποία συμμετείχαν 83 νεαρά υγιή άτομα, εκ των οποίων τα 16 κατανάλωσαν 633 ml μπύρα, έδειξε βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας μία ώρα μεταγευματικά, όπως αυτή εκτιμήθηκε με βάση τη βελτίωση της αντιδραστικής υπεραιμίας (Tousoulis, 2008). Μία δεύτερη μελέτη εξέτασε τη χρόνια επίδραση της κατανάλωσης μπύρας στην ενδοθηλιακή λειτουργία σε 28 υγιείς άνδρες. Η μελέτη αυτή δεν έδειξε καμία επίδραση της καθημερινής κατανάλωσης 1125ml μπύρας (41γρ. αλκοόλ) για 4 εβδομάδες στην ενδοθηλιακή λειτουργία (Zilkens, 2005).

2. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ -ΕΝΔΟΤΙΚΟΤΗΤΑ

2.1 Ορισμός

Η αρτηριακή σκληρία αφορά την ακαμψία των αγγειακών τοιχωμάτων η οποία προκύπτει από την εκφύλιση των ελαστικών ινών τους (ελαστίνη) (Mackenzie, 2002). Η ελαστικότητα των κεντρικών μεγάλων αρτηριών είναι το αποτέλεσμα του υψηλού λόγου ελαστίνης προς κολλαγόνο στα τοιχώματά τους, ο οποίος σταδιακά μειώνεται προχωρώντας προς την περιφέρεια. Η σκληρία των αγγείων προκαλείται είτε λόγω αύξησης της ηλικίας (μηχανικό στρες) είτε λόγω της αθηροσκλήρωσης (Oliver, 2003). Εναλλακτικά, ο όρος που δείχνει πόσο εύκολα μπορεί να διαταθεί μία δομή είναι η ενδοτικότητα, δηλαδή όσο μεγαλύτερη είναι η ενδοτικότητα των αρτηριών, τόσο πιο εύκολα αυτές μπορούν να διαταθούν.

Κατά τη συστολή της καρδιάς ξεκινάει ένα αρτηριακό κύμα πίεσης το οποίο ταξιδεύει προς την περιφέρεια. Οι σκληρές αρτηρίες απαιτούν μεγαλύτερη προσπάθεια προκειμένου να διαταθούν και να μεταφέρουν το αίμα που εξωθείται από την καρδιά. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να αναλαμβάνει η καρδιά το επιπλέον φορτίο για τη μεταφορά του αίματος (Oliver, 2003). Έτσι οι αλλοιωμένες ελαστικές ιδιότητες των τοιχωμάτων, αλλοιώνουν την κυματομορφή του κύματος της καρδιάς. Από την κυματομορφή αυτή είναι δυνατό να μετρηθούν δείκτες όπως είναι η ταχύτητα με την οποία ταξιδεύουν τα κύματα παλμού (pulse wave velocity – PWV), ο δείκτης ενίσχυσης των κυμάτων αυτών (augmentation index – AIx), ο χρόνος με τον οποίο ταξιδεύει το κύμα μέχρι την περιφέρεια (Δt) τα οποία είναι ενδεικτικά της αρτηριακής σκληρίας (Safar, 2003).

Η σκληρία ενός συγκεκριμένου αρτηριακού τμήματος δεν είναι σταθερή, αλλά εξαρτάται από τη διαστολική πίεση, η οποία σε μεγάλο βαθμό προσδιορίζεται από τη μέση αρτηριακή πίεση (Safar, 2003). Για το λόγο αυτό κατά την εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας με εργαστηριακές μετρήσεις, γίνεται και προσδιορισμός της μέσης αρτηριακής πίεσης, ώστε τα αποτελέσματα της σκληρίας που μετρώνται να οφείλονται σε αλλοιώσεις της δομής του αγγείου και όχι σε διαφοροποιήσεις της πίεσης. Επιπλέον, η σκληρία επηρεάζεται και από την ενδοθηλιακή λειτουργία καθώς και από τον όγκο του στρώματος των λείων μυϊκών κυττάρων στον υπενδοθηλιακό χώρο (Bank, 1999). Η αναστολή της έκκρισης NO στα ενδοθηλιακά κύτταρα αυξάνει την αρτηριακή

σκληρία και τους δείκτες εκτίμησής της (Kinlay, 2001). Αντίθετα, η ακετυλοχολίνη, που είναι γνωστός αγγειοδιαστολέας, και διάφορες παρεμβάσεις (πχ αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου και στατίνες), μειώνουν την αρτηριακή σκληρία και βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία (Mackenzie, 2002).

Πρόσφατα πέρα από την ενδοθηλιακή λειτουργία, έχει αναγνωριστεί και η σημασία της αρτηριακής σκληρίας για την καρδιαγγειακή λειτουργία. Η αορτική ταχύτητα των κυμάτων παλμού (PWV) και ο δείκτης ενίσχυσης των κυμάτων (δείκτης της έντασης των κυμάτων ανάκλασης στη συστηματική κυκλοφορία -Aix), θεωρούνται πλέον ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου και προγνωστικοί δείκτες καρδιαγγειακών νοσημάτων (Weber, 2004).

2.2 Αρτηριακή σκληρία-ενδοτικότητα και Διατροφή

Μέχρι σήμερα υπάρχουν διάφορα θρεπτικά συστατικά που φαίνεται να επιδρούν στην σκληρία των αγγείων. Τα βασικότερα είναι τα ω3 λιπαρά οξέα, διάφορες αντιοξειδωτικές βιταμίνες, το νάτριο και το αλκοόλ.

2.2.1 Θρεπτικά συστατικά και τρόφιμα

Μία πρόσφατη μελέτη στην οποία έλαβαν μέρος 25 υγιή άτομα έδειξε ότι ένα πλούσιο σε ω3 λιπαρά οξέα γεύμα μείωσε τους δείκτες αρτηριακής σκληρίας στο μεταγευματικό στάδιο (Chong, 2010). Επιπλέον συμπληρωματική χορήγηση ω3 λιπαρών σε δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς βελτίωσε τις αρτηριακές αντιστάσεις και την πίεση παλμού, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο για εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων (Nestel, 2002).

Σχετικά με τις αντιοξειδωτικές βιταμίνες υπάρχουν στοιχεία κυρίως για τη βιταμίνη C και τη βιταμίνη E. Από μελέτες για τη βιταμίνη C έχει φανεί ότι οδηγεί σε μείωση του AIx μετά από 4 εβδομάδες καθημερινής χορήγησης 500mg σε 30 διαβητικούς ασθενείς ηλικίας 45-70 ετών (Mullan, 2002). Σε πιο πρόσφατη έρευνα σε 23 νέους μέσης ηλικίας 23 έτη και μεγαλύτερης ηλικίας (μέση ηλικία 63 έτη) άντρες, φάνηκε πως η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης C δεν επηρέασε την αρτηριακή σκληρία (Eskurza, 2004). Μια άλλη έρευνα περιλάμβανε την καθημερινή χορήγηση 400IU βιταμίνης E για 8 εβδομάδες σε 28 μέσης ηλικίας υγιείς άνδρες και γυναίκες, όπου υπολογίσθηκε μείωση στην αρτηριακή σκληρία κατά 44% (Mottram, 1999). Ωστόσο πιο πρόσφατη μελέτη δεν έδειξε επίδραση της καθημερινής συμπληρωματικής χορήγησης 400IU βιταμίνης E για 10 εβδομάδες στην αρτηριακή σκληρία 20 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών μέσης ηλικίας 54 έτη (Rasool, 2003). Επομένως, δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά δεδομένα για να υποστηρίξει κάποιος ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων των βιταμινών αυτών είναι δυνατό να δράσει προληπτικά στη μείωση της σκληρίας και είναι απαραίτητος ακόμη μεγάλος αριθμός ερευνών.

Φαίνεται ακόμη ότι η μείωση του άλατος στη δίαιτα μπορεί να επιφέρει βελτίωση της αρτηριακής σκληρίας (Pase, 2011). Έρευνα σε άτομα με ευαισθησία και σε άτομα ανθεκτικά στο νάτριο, τα οποία κατανάλωναν δίαιτα πλούσια σε αυτό, έδειξε ότι το νάτριο αυξάνει τα PWV και κατά συνέπεια την αρτηριακή σκληρία ανεξάρτητα από την πιθανή αύξηση της αρτηριακής πίεσης λόγω αυτού (Draaijer, 1993).

Έχει επίσης φανεί ότι η καθημερινή κατανάλωση φυτοοιστρογόνων (σόγια, σουσάμι) για 6 εβδομάδες σε 80 υγιείς άνδρες και γυναίκες οδηγεί σε μείωση της αρτηριακής σκληρίας, αλλά αυτό είναι ένα θέμα το οποίο απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση (Teede, 2003).

Επιπλέον η καφεΐνη φαίνεται να επιδρά στην αρτηριακή σκληρία. Μελέτη που έγινε σε 228 υγιείς άνδρες και γυναίκες έδειξε ότι χρόνια κατανάλωση καφεΐνης φαίνεται πως διπλασιάζει τον δείκτη ενίσχυσης AIx και αυξάνει κατά 13% τα PWV (Vlachopoulos, 2005). Ταυτόχρονα η κατανάλωση καφεΐνης στη μορφή χαπιού ή ροφήματος φάνηκε πως οδηγεί σε αύξηση του AIx 30 έως και 120 λεπτά μετά τη λήψη

του τόσο σε υγιείς όσο και σε υπερτασικούς ασθενείς ενώ οι αλλαγές αυτές δεν ήταν εμφανείς με τη χρήση καφέ χωρίς καφεΐνη (Papaioannou, 2005). Επίσης μελέτη που περιλάμβανε 29 υγιείς εθελοντές οι οποίοι κατανάλωσαν είτε 6 γραμμάρια μαύρο είτε ίδια ποσότητα πράσινο τσάι, έδειξε ότι το μαύρο τσάι φαίνεται πως αυξάνει τα κύματα ανάκλασης, ενώ τόσο το μαύρο όσο και το πράσινο τσάι αυξάνουν την αρτηριακή σκληρία στο μεταγευματικό στάδιο. Τα αποτελέσματα αυτά φαίνεται πως οφείλονται στην καφεΐνη, τα φλαβονοειδή όμως που περιέχει το τσάι πιθανότατα περιορίζουν αυτές τις αρνητικές επιδράσεις (Vlachopoulos, 2006).

2.2.2 Αλκοόλ και αλκοολούχα ποτά

Η μακροχρόνια κατανάλωση αλκοόλ σε ποσότητα μεγαλύτερη των 30γρ αιθανόλης/ημέρα φαίνεται πως σχετίζεται θετικά με την ανάπτυξη αρτηριακής σκληρίας, αυξάνοντας τις τιμές των PWV (Nakanishi, 2001). Από μελέτη σε 3178 άνδρες 55 ετών και άνω φαίνεται επίσης ότι το PWV συσχετίζεται με την κατανάλωση αλκοόλ με μια καμπύλη σχήματος J, γεγονός που δείχνει ότι μέτρια χρήση αλκοόλ (~10-20 ποτήρια αλκοόλ/εβδομάδα) σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα αρτηριακής σκληρίας (Mattace-Raso, 2006), ενώ όσο αυξάνεται η καθημερινή χρήση αλκοόλ πέρα από την ημερήσια πρόσληψη (~20 γρ ανά ημέρα) αυξάνεται η αρτηριακή σκληρία και ο κίνδυνος καρδιαγγειακών νοσημάτων (Sierksma, 2004).

Η οξεία επίδραση της κατανάλωσης αλκοόλ στην αρτηριακή σκληρία φαίνεται κυρίως από μελέτες που περιλαμβάνουν την κατανάλωση κόκκινου κρασιού. Έτσι σε μία μελέτη στην οποία συμμετείχαν 324 υγιείς άνδρες και γυναίκες ηλικίας 18-86 έτη, φάνηκε ότι η οξεία κατανάλωση κόκκινου κρασιού (0,8γρ. αλκοόλ/kg) μείωσε την αρτηριακή πίεση, το PWV και το δείκτη ενίσχυσης κυμάτων AIx και συμπέρανε ότι το αλκοόλ ευθύνεται για τη δράση αυτή (Mahmud, 2002). Ωστόσο πιο πρόσφατη μελέτη που περιέλαβε 15 άνδρες μέσης ηλικίας τα 52 έτη έδειξε θετικές επιδράσεις 250ml κόκκινου κρασιού με και χωρίς αλκοόλ στην αρτηριακή σκληρία και ενδοτικότητα 60

λεπτά μετά την κατανάλωσή τους, οι οποίες αποδόθηκαν στα αντιοξειδωτικά του κρασιού (Karatzi, 2005).

Μία μόνο μελέτη που έγινε σε 10 υγιείς άνδρες εξέτασε την οξεία επίδραση αλκοολούχων ποτών (0,32γρ αιθανόλης/κιλό σωματικού βάρους) μεταξύ των οποίων και η μπύρα, στην αρτηριακή σκληρία που δημιουργεί το προκαλούμενο οξειδωτικό στρες ύστερα από εισπνοή οξυγόνου. Φάνηκε ότι όλα τα αλκοολούχα ποτά (κόκκινο κρασί, βότκα, μπύρα) κατάφεραν να μειώσουν την προκαλούμενη σκληρία, κάτι που αποδόθηκε στις αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες του αλκοόλ, ενώ μόνο το κόκκινο κρασί φάνηκε να προστατεύει έναντι του προκαλούμενου οξειδωτικού στρες (Krnic, 2011). Δεν υπάρχουν όμως άλλες μελέτες που να εξετάζουν την άμεση μεταγευματική επίδραση της μπύρας και των επιμέρους συστατικών της σε δείκτες αρτηριακής σκληρίας.

3. ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

3.1 Ορισμός

Η αρτηριακή πίεση (Blood Pressure, BP), είναι η πίεση που ασκείται από το αίμα της κυκλοφορίας, επάνω στα τοιχώματα των αρτηριών και συνήθως περιγράφει την πίεση της συστηματικής κυκλοφορίας.

Κατά τη διάρκεια κάθε καρδιακού παλμού, η αρτηριακή πίεση εναλλάσσεται μεταξύ μίας μέγιστης και μίας ελάχιστης τιμής. Η μέγιστη πίεση επιτυγχάνεται κατά την κορυφαία κοιλιακή εξώθηση της καρδιάς και ονομάζεται συστολική πίεση (Systolic Pressure, SP). Η ελάχιστη πίεση παρατηρείται λίγο πριν αρχίσει η κοιλιακή εξώθηση και λέγεται διαστολική πίεση (Diastolic Pressure, DP). Η διαφορά ανάμεσα στη συστολική και τη διαστολική πίεση ονομάζεται πίεση παλμού ή διαφορική πίεση (Pulse

Pressure, PP). Η πίεση παλμού εξαρτάται από τον όγκο παλμού δηλαδή την ποσότητα του αίματος που εξωθεί η καρδιά σε κάθε συστολή, την ταχύτητα εξώθησής του και την αρτηριακή ενδοτικότητα.

Η μέση αρτηριακή πίεση είναι η πίεση που προωθεί το αίμα στους ιστούς κατά μέσο όρο σε ολόκληρο τον καρδιακό κύκλο. Η μέση πίεση στις μεγάλες αρτηρίες όπως η αορτή είναι παραπλήσια, διότι αυτές έχουν μεγάλη διάμετρο και προβάλουν αμελητέα αντίσταση. Η μέση πίεση (Mean Pressure, MP) είναι περίπου ίση με τη διαστολική συν το ένα τρίτο της πίεσης παλμού, επειδή η διαστολή διαρκεί περίπου 2 φορές όσο η συστολή (Mahieu, 2010). Η μέση πίεση προκύπτει λόγω της εξώθησης από την καρδιά και της αντίστασης που συναντά το αίμα κατά μήκος των αρτηριών και μειώνεται καθώς το αίμα απομακρύνεται από την καρδιά. Η μέση πίεση μειώνεται απότομα στις μικρές αρτηρίες και τα αρτηριόλια και μειώνεται περεταίρω κατά μήκος των τριχοειδών και των φλεβών. (Klabunde, 2005).

Ο όγκος του αίματος που αφήνει τις αρτηρίες κατά τη συστολή της καρδιάς ισούται περίπου με το ένα τρίτο του όγκου παλμού. Το υπόλοιπο του όγκου παλμού παραμένει στις αρτηρίες κατά τη συστολή προκαλώντας διάτασή τους και αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Η κατάταξη ενηλίκων σε κατηγορίες ανάλογα με την τιμή της αρτηριακής τους πίεσης φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

Κατάταξη Αρτηριακής Πίεσης για τους ενήλικες

Κατηγορία	Συστολική , mmHg	Διαστολική , mmHg
Υπόταση	< 90	< 60
Επιθυμητή	**90–119**	**60–79**
Προϋπέρταση	120–139	or 80–89
Στάδιο 1 Υπέρτασης	140–159	or 90–99
Στάδιο 2 Υπέρτασης	160–179	or 100–109
Υπερτασική κρίση	≥ 180	or ≥ 120

American Heart Association ,2011

3.2 Κεντρική και Περιφερική αρτηριακή πίεση

Η αρτηριακή πίεση είναι θεμελιώδες ζωτικό μέγεθος, το οποίο για πολλά χρόνια μετράται στην περιφέρεια και ειδικότερα στο άνω άκρο (π.χ. στη βραχιόνιο αρτηρία), κυρίως μέσω σφυγμομανόμετρου με αεροθάλαμο.

Ο όρος «κεντρική πίεση» συνήθως χαρακτηρίζει την αρτηριακή πίεση που προσδιορίζεται σε κεντρικές αρτηρίες και μάλιστα αρτηρίες εγγύς της καρδιάς, όπως η αορτή και οι καρωτίδες. Γι' αυτόν το λόγο, η «κεντρική πίεση» ανταποκρίνεται τόσο στις καρωτίδες όσο και στην αορτή, που θεωρείται ότι παρέχουν παρόμοιες τιμές πίεσης. Υπάρχουν αρκετά δεδομένα που τεκμηριώνουν ότι η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου που σχετίζεται με την αυξημένη πίεση δεν είναι ακριβής όταν πραγματοποιείται με την υπάρχουσα τεχνική καταγραφής της πίεσης στο άνω άκρο (Avolio, 2009). Πιθανή αιτία γι' αυτό αποτελεί το γεγονός ότι η αρτηριακή πίεση των περιφερικών αρτηριών δεν αντανακλά με ακρίβεια το επίπεδο της πίεσης του αίματος εγγύς της καρδιάς, όπως στην ανιούσα αορτή και στις καρωτίδες. Έχει αναφερθεί ότι οι κεντρικές πιέσεις αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα που σχετίζεται με τη δομή και τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας (Lekakis, 2004). Μια αύξηση στην κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση των απαιτήσεων του

μυοκαρδίου σε οξυγόνο, ενώ η κεντρική διαστολική αρτηριακή πίεση μπορεί να επηρεάσει τη ροή του αίματος στο στεφανιαίο αρτηριακό δίκτυο. Έτσι, οι κεντρικές αρτηριακές πιέσεις προσελκύουν μεγάλο κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον, το οποίο ωθήθηκε από την ανάπτυξη μη επεμβατικών τεχνικών που επέτρεψαν τον αναίμακτο προσδιορισμό τους (Papaioannou, 2011).

Οι περιφερικές και οι κεντρικές πιέσεις διαφέρουν και ως εκ τούτου η καταγραφή της αρτηριακής πίεσης με τις κλασικές μεθόδους (π.χ. σφυγμομανομέτρηση βραχιονίου αρτηρίας) δεν αντανακλά με ακρίβεια την πίεση στην αορτή. Αιμοδυναμικοί παράγοντες οι οποίοι συμβάλλουν στη διαμόρφωση της μέγιστης συστολικής αρτηριακής πίεσης είναι η καρδιακή εξώθηση-όγκος παλμού, η καρδιακή συχνότητα, η αρτηριακή εμπέδηση (arterial impedance) και η ανάκλαση των κυμάτων πίεσης (wave reflections). Συνεπώς, οι κυματομορφές της αρτηριακής πίεσης και κυρίως η μέγιστη συστολική πίεση −και κατά συνέπεια και η διαφορική πίεση− μεταβάλλεται κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου. Σε φυσιολογικές συνθήκες και ειδικά σε υγιείς νέους, η συστολική αρτηριακή πίεση στο επίπεδο της βραχιονίου αρτηρίας είναι υψηλότερη από την αντίστοιχη στο επίπεδο των κεντρικών αρτηριών, ενώ η διαστολική και η μέση αρτηριακή πίεση διαφέρουν ελάχιστα. Το φαινόμενο αυτό κατά το οποίο η αορτική συστολική αρτηριακή πίεση είναι χαμηλότερη από την περιφερική, ορίζεται ως «ενίσχυση διαφορικής πίεσης» (pulse pressure amplification) (Papaioannou, 2011).

Η διαφορά περιφερικής-κεντρικής συστολικής πίεσης εξαρτάται από πολλούς φυσιολογικούς παράγοντες (π.χ. καρδιακή συχνότητα, γεωμετρία και μηχανικές ιδιότητες του αρτηριακού δικτύου, φύλο), αλλά και από παθολογικούς παράγοντες (π.χ. μεταβολικούς, φλεγμονώδεις), καθώς και από τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών. Τέλος, έχει παρατηρηθεί διαφορετική ανταπόκριση της κεντρικής από την περιφερική αρτηριακή πίεση και μετά από διατροφικές παρεμβάσεις. Για παράδειγμα, έχει δειχθεί ότι οι κεντρικές πιέσεις αυξάνονται σημαντικά μετά από τη χορήγηση καφεΐνης, ενώ οι περιφερικές πιέσεις παραμένουν πρακτικά αμετάβλητες (Papaioannou, 2005). Μελέτες έχουν δείξει ότι η διαφοροποίηση της κεντρικής από την περιφερική συστολική

αρτηριακή πίεση οδηγεί δυνητικά (30%των περιπτώσεων) σε υπο- ή υπερεκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Mc Eniery, 2008;Safar, 2008). Οι κεντρικές πιέσεις σχετίζονται περισσότερο απ' ότι οι περιφερικές με τις βλάβες οργάνων στόχων (όπως καρδιά και εγκέφαλος), με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τα συμβάματα, καθώς και με τη θνητότητα, ενώ, παράλληλα, παρουσιάζουν συχνά διαφορετική φαρμακευτική απόκριση (Safar, 2008). Ως εκ τούτου, η κλινική τους αξία καθίσταται ιδιαίτερα σημαντική.

Οι διαθέσιμες μη επεμβατικές τεχνικές μπορούν να παρέχουν μόνο μια «εκτίμηση» της κεντρικής αρτηριακής πίεσης και όχι απ' ευθείας «μέτρηση». Η μη επεμβατική εκτίμηση της κεντρικής αρτηριακής πίεσης μπορεί να επιτευχθεί είτε χρησιμοποιώντας στατιστικές μεθόδους που συσχετίζουν τη βραχιόνιο με την κεντρική αρτηριακή πίεση, είτε μέσω καταγραφής ή προσδιορισμού της κυματομορφής της πίεσης στις κεντρικές αρτηρίες (Papaioannou, 2011).

3.3 Αρτηριακή πίεση και Διατροφή

3.3.1 Θρεπτικά συστατικά και τρόφιμα

Διάφορα θρεπτικά συστατικά τόσο μακροθρεπτικά όσο και μικροθρεπτικά φαίνεται να επιδρούν στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Αναφορικά με τα μακροθρεπτικά συστατικά, οι πρωτεΐνες σε αυξημένες προσλήψεις φαίνεται να μειώνουν την αρτηριακή πίεση είτε λόγω αύξησης της νατριουρητικής διαδικασίας, είτε λόγω αύξησης του NO από κάποια αμινοξέα, είτε αντικαθιστώντας λιπαρά και υδατάνθρακες της διατροφής που φαίνεται να αυξάνουν την πίεση. Σε πρόσφατη μελέτη πρόσληψη 25,5γρ πρωτεϊνών/ημέρα βελτίωσαν τη συστολική πίεση κατά 1.14 mm Hg

και τη διαστολική κατά 0.65 mm Hg, διαφορά που κρίθηκε στατιστικά σημαντική (Umesawa, 2009).

Η πρόσληψη υδατανθράκων φαίνεται να σχετίζεται θετικά με μικρή αύξηση της αρτηριακής πίεσης ενώ σημαντικό ρόλο παίζει και το είδος των υδατανθράκων. Ιδιαίτερα οι απλοί υδατάνθρακες φαίνεται πως αυξάνουν ελαφρώς την πίεση μετά την κατανάλωσή τους (Hermansen, 2000), μάλλον αυξάνοντας την κατακράτηση νατρίου και υγρών. Πιθανότατα όμως ισχύει το αντίθετο για την κατανάλωση φυτικών ινών (Stamler, 1997).

Το είδος των λιπαρών οξέων της διατροφής φαίνεται να επηρεάζει και πάλι τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Έχει βρεθεί θετική συσχέτιση της πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών οξέων με τα επίπεδα διαστολικής πίεσης αλλά και της πρόσληψης χοληστερόλης με τα επίπεδα συστολικής και διαστολικής πίεσης (Stamler, 1997). Αντίθετα πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών και ιδιαίτερα ω3 μεγαλύτερη από 3γρ/ημέρα σχετίζεται με μείωση κατά 0,35 mm Hg της διαστολικής και κατά 0.66 mm Hg της συστολικής πίεσης για κάθε γραμμάριο προσλαμβανόμενου ω-3 (Morris, 1993). Θεωρείται ότι η αυξημένη πρόσληψη αυτών των λιπαρών οδηγεί σε αυξημένη ενσωμάτωσή τους στις βιολογικές μεμβράνες με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της μεταφοράς νατρίου. Επίσης μπορούν να μετατραπούν σε προσταγλαδίνες οι οποίες οδηγούν σε μείωση της πίεσης μέσω απελευθέρωσης ρενίνης από τους νεφρούς, ρύθμισης της ηλεκτρολυτικής ισορροπίας και κυρίως μέσω αγγειοδιαστολής (Hermansen, 2000). Παρά το γεγονός ότι το ολικό λίπος της διατροφής δε φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, οπότε τα επίπεδά τους στη διατροφή θα πρέπει να είναι χαμηλά (Houston, 2011).

Σχετικά με τα μικροθρεπτικά συστατικά, σημαντική κρίνεται η πρόσληψη νατρίου για την αρτηριακή πίεση. Έχει φανεί ότι διαφοροποίηση στην πρόσληψη NaCl κατά 6 γραμμάρια, έχει αποτέλεσμα μεταβολή στη συστολική πίεση κατά 3-6 mmHg (Stamler, 1997). Σύμφωνα με τη δίαιτα DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) η πιο αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπέρτασης με τη διατροφή

περιλαμβάνει χαμηλή πρόσληψη αλατιού περίπου 3γραμμάρια ημερησίως (Moore,2001). Η δίαιτα DASH προτείνει επίσης υψηλή πρόσληψη καλίου (3-3,5 γραμμάρια/ημέρα), καθότι αυτό φαίνεται να μειώνει την πίεση αυξάνοντας την απέκκριση νατρίου στα ούρα, την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή και μειώνοντας την παραγωγή θρομβοξάνης (Ζαμπέλας, 2007).

Επιπλέον η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου σχετίζεται αρνητικά με την αρτηριακή πίεση (Park, 2010), με πιθανούς μηχανισμούς την αύξηση απέκκρισης νατρίου από τα ούρα, πιθανές δράσεις στα αγγεία των ορμονών που ρυθμίζουν τη συγκέντρωση ασβεστίου, μείωση της έκκρισης ασβεστίου στους λείους μύες των αγγείων και κατά συνέπεια μείωση των συσπάσεων των μυών αυτών και των αγγείων (Resnick, 1999).

Τέλος, μελέτες έχουν δείξει αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στο προσλαμβανόμενο από τη διατροφή μαγνήσιο και τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη μείωση της πρόσληψης ασβεστίου από τα κύτταρα λόγω του μαγνησίου και άρα τη μείωση του αγγειακού τόνου και της σύσπασης των αγγείων, αλλά και την ενεργοποίηση της παραγωγής προσταγλαδίνης που είναι αγγειοδιασταλτική ουσία (Ζαμπέλας, 2007).

Αναφορικά με την επίδραση τροφίμων στην κεντρική και περιφερική πίεση ξεχωριστά, οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί αφορούν κυρίως την οξεία επίδραση καφεΐνης και ελαιολάδου. Πιο συγκεκριμένα μελέτη που έγινε σε 10 υπερτασικούς ασθενείς μέσης ηλικίας τα 62 έτη, οι οποίοι έλαβαν 250mg καφεΐνης, έδειξε ότι η κεντρική αορτική πίεση αυξήθηκε κατά 25% σε σχέση με την κερκιδική πίεση 30 λεπτά μεταγευματικά (Vlachopoulos, 2001).

Μια άλλη μελέτη περιλάμβανε 15 υγιείς άνδρες και γυναίκες οι οποίοι έλαβαν γεύματα που περιλάμβαναν 50γρ. ελαιόλαδο μαζί με 250ml κρασιού. Η μελέτη έδειξε μείωση των κεντρικών πιέσεων (συστολικής και διαστολικής) και τόνισε τη σημασία της Μεσογειακής διατροφής στην καρδιαγγειακή λειτουργία (Papamichael, 2008).

3.3.2 Αλκοόλ και αλκοολούχα ποτά

Η απεικόνιση σε γραφική παράσταση της κατανάλωσης αλκοόλ και των επιπέδων υπέρτασης αποτελείται από μία καμπύλη σε σχήμα U ή σε σχήμα J, με χαμηλότερη πίεση να έχουν όσοι καταναλώνουν 1-3 ποτά την ημέρα (περίπου 30γραμμάρια αιθανόλης) και αύξηση της πίεσης όσο αυξάνει η κατανάλωση αλκοόλ πάνω από αυτό το όριο (de Lorimier, 2000). Η κατανάλωση αλκοόλ φαίνεται να σχετίζεται θετικά με την αρτηριακή πίεση, τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική. Κατανάλωση αλκοόλ μεγαλύτερη από 4 ποτά/ημέρα για τους άνδρες και 2 ποτά/ημέρα για τις γυναίκες οδηγεί σε αύξηση της συστολικής και της διαστολικής πίεσης κατά 4,6/3 και 3,9/3,1 mmHg αντίστοιχα, συγκριτικά με όσους απέχουν πλήρως από το αλκοόλ (Moore, 2001). Έτσι οι συστάσεις για την κατανάλωση αλκοόλ είναι όχι πάνω από 30ml αιθανόλης/ημέρα για τους άνδρες (720ml μπύρα ή 300ml κρασί ή 60ml ουίσκι). Οι γυναίκες απορροφούν κατά 1/3 μεγαλύτερη ποσότητα αιθανόλης λόγω μικρότερης παραγωγής του ενζύμου αλκοολική δεϋδρογονάση, και έτσι οι συστάσεις περιορίζονται σε κατανάλωση 15ml αιθανόλης/ημέρα (Ζαμπέλας, 2007).

Αναφορικά με τα αλκοολούχα ποτά, πολλές μελέτες έχουν ερευνήσει τις επιδράσεις του κόκκινου κρασιού και των κύριων συστατικών του (αιθανόλη και αντιοξειδωτικά) στην περιφερική κυρίως αρτηριακή πίεση. Ενώ έχει φανεί ότι οι πολυφαινόλες του κόκκινου κρασιού οδηγούν σε σημαντικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης σε πειραματόζωα (Ranaivo, 2004), στους ανθρώπους φαίνεται πώς ακόμη και μέτρια καθημερινή κατανάλωση κόκκινου κρασιού ή μπύρας μπορεί να αυξήσει την περιφερική συστολική πίεση. Έτσι μελέτη που έγινε σε 10 υγιείς άνδρες ηλικίας 20-65 ετών έδειξε ότι κατανάλωση 375ml κόκκινου κρασιού (40γρ αλκοόλ) καθημερινά για 4 εβδομάδες αυξάνει την περιφερική αρτηριακή πίεση κάτι που αποδόθηκε στο αλκοόλ του κρασιού. Οι πολυφαινόλες που περιείχε το κρασί δε φάνηκε να αναστρέφουν την αύξηση αυτή (Zilkens, 2005).

Άλλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 20 καπνιστές άνδρες και γυναίκες με μέση ηλικία 29 έτη, έδειξε ότι αν το κρασί με ή χωρίς αλκοόλ (250ml) συνδυαστεί με το κάπνισμα ενός τσιγάρου φαίνεται να αναστρέφει την προκαλούμενη από αυτό αύξηση της περιφερικής συστολικής αρτηριακής πίεσης μεταγευματικά (Papamichael, 2006).

Σχετικά με τις επιδράσεις του κόκκινου κρασιού στην αορτική-κεντρική πίεση, αυτή έχει μελετηθεί σε λιγότερες μελέτες, τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Έτσι σε 324 υγιείς άνδρες και γυναίκες ηλικίας 18-86 ετών, το κόκκινο κρασί με αλκοόλ (0,8γρ/κιλό) φάνηκε να μειώνει την κεντρική πίεση 30, 60 και 90 λεπτά μεταγευματικά, ενώ φάνηκε να την αυξάνει με χρόνια κατανάλωση μεγαλύτερη από 210γρ. αλκοόλ/εβδομάδα (Mahmud, 2002).

Μια άλλη μελέτη που περιλάμβανε 15 υγιείς άνδρες και γυναίκες έδειξε ότι η πρόσληψη 250ml κρασιού με 50γρ. ελαιόλαδο αναστρέφει την προκαλούμενη από το ελαιόλαδο αύξηση των κεντρικών πιέσεων (Papamichael, 2006). Από την άλλη σε 15 άνδρες με στεφανιαία νόσο μέσης ηλικίας 52 ετών, η κατανάλωση 250ml τόσο κόκκινου κρασιού με αλκοόλ όσο και χωρίς, μείωσε σημαντικά την κεντρική συστολική πίεση, αλλά μόνο το κρασί χωρίς αλκοόλ μείωσε και την κεντρική διαστολική πίεση. Οι περιφερικές πιέσεις παρέμειναν αμετάβλητες (Karatzi, 2005).

Για την επίδραση της μπύρας στην αρτηριακή πίεση οι σχετικές μελέτες είναι ελάχιστες. Μία μελέτη εξέτασε τη χρόνια επίδραση της κατανάλωσης μπύρας στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι καθημερινή κατανάλωση 1125ml μπύρας (41γρ. αλκοόλ) για 4 εβδομάδες σε 10 υγιείς άνδρες ηλικίας 20-65 ετών, αύξησε τη συστολική πίεση και την καρδιακή συχνότητα (Zilkens, 2005).

Μία δεύτερη πιο πρόσφατη μελέτη αξιολόγησε τη μέση ημερήσια αρτηριακή πίεση σε σχέση με την αυτοδηλούμενη κατανάλωση μπύρας και άλλων αλκοολούχων ποτών σε υγιείς ενήλικες. Η μελέτη έδειξε ισχυρή θετική συσχέτιση τόσο της μέσης συστολικής όσο και της μέσης διαστολικής πίεσης με την αύξηση των καταναλισκόμενων ποτών μπύρας την εβδομάδα. Η συσχέτιση αυτή μάλιστα ήταν ισχυρότερη από αυτή που παρουσίασε η κατανάλωση κρασιού (Abramson, 2010).

Πέρα από τη χρόνια επίδραση της κατανάλωσης μπύρας δεν υπάρχουν μελέτες που να εξετάζουν την άμεση μεταγευματική επίδραση της μπύρας στην αρτηριακή πίεση.

4. ΣΚΟΠΟΣ

Μς βάση τα παραπάνω, διαπιστώνεται το γεγονός ότι η μπύρα και οι επιδράσεις της στο ενδοθήλιο δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Οι σχετικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί εξετάζουν είτε τη χρόνια επίδρασή της στην ενδοθηλιακή λειτουργία, είτε την οξεία επίδρασή της τόσο στην ενδοθηλιακή λειτουργία, τη σκληρία και την αρτηριακή πίεση αλλά συγκρινόμενη με άλλα αλκοολούχα ποτά. Δεν έχει επομένως διερευνηθεί ποιο συστατικό της μπύρας ευθύνεται για τις εν λόγω επιδράσεις. Επομένως σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξετάσει την οξεία επίδραση της κατανάλωσης μπύρας στην ενδοθηλιακή λειτουργία, την αρτηριακή σκληρία και την αρτηριακή πίεση υγιών ατόμων, καθώς και να ερευνήσει το υπεύθυνο συστατικό της μπύρας για την επίδραση αυτή.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

5.1 Πληθυσμός της μελέτης

Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 17 υγιείς άνδρες. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα παχύσαρκα (Β.Μ.Ι. πάνω από 30kg/m^2), άτομα με διαβήτη, μεταβολικό σύνδρομο, ηπατική νόσο, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, στεφανιαία νόσο, άτομα υπό φαρμακευτική αγωγή ή άτομα που χρησιμοποιούν συμπληρώματα αντιοξειδωτικών ουσιών. Ταυτόχρονα αποκλείστηκαν όσοι καπνίζουν, καθώς και άτομα που κατανάλωναν συστηματικά υπερβολικές ποσότητες αλκοόλ (>20-30γρ αιθανόλης/ημέρα) ή βρίσκονταν σε δίαιτα.

Τα χαρακτηριστικά του δείγματος παρουσιάζονται στον πίνακα 5.1 που ακολουθεί.

Πίνακας 5.1. Περιγραφικά χαρακτηριστικά δείγματος

Περιγραφικά Χαρακτηριστικά	Τιμές
Πλήθος	17
	Μέση τιμή ± Τ.Α.
Ηλικία (έτη)	28,4±5,2
Βάρος (kg)	77,5±8
Ύψος (cm)	178 ± 5
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m^2)	24,3±2,4
Ποσοστό Λίπους Σώματος %	15,7±5
Συστολική Πίεση (mmHg)	115,4±6,2
Διαστολική Πίεση (mmHg)	68,5±5,4

Kg: kilograms, κιλά, cm:centimeters, εκατοστά, m:meters, μέτρα, mmHg:millimeters Hydrargryrum, χιλιοστά στήλης υδραργύρου

5.2 Ερευνητικό Πρωτόκολλο

Εφαρμόσθηκε μια απλή, τυφλή διασταυρούμενη μελέτη η οποία αποτελείτο από 3 εργαστηριακές ημέρες. Όλοι οι εθελοντές κατά την πρώτη τους επίσκεψη στο αγγειολογικό εργαστήριο προσέρχονταν νηστικοί (τουλάχιστον για 10 – 12 ώρες) και χωρίς να έχουν καταναλώσει καφέ, τσάι, αλκοόλ καθώς και κάποιο λιπαρό γεύμα από το μεσημέρι της προηγούμενης μέρας και μετά, κάτι που επιβεβαιωνόταν με μια ανάκληση 24ώρου της ημέρας αυτής.

Μετά από ένα χρονικό διάστημα περίπου 20 – 30 λεπτών με σκοπό τον εγκλιματισμό στο περιβάλλον του εργαστηρίου και την ομαλοποίηση της πίεσής τους, γινόταν μια βασική μέτρηση της ενδοθηλιακής λειτουργίας (μέσω της αγγειοδιαστολής μέσω ροής, FMD – Flow Mediated Dilatation), της αρτηριακής σκληρίας και των κυμάτων ανάκλασης (με εκτίμηση του pulse wave velocity και μέσω τονομετρίας με το δείκτη ενίσχυσης των κυμάτων ανάκλασης, augmentation index, AIx), της αρτηριακής πίεσης, καθώς και μία αιμοληψία (10ml αίματος). Στη συνέχεια δινόταν στους εθελοντές ένα ποτό το οποίο θα είναι είτε 400ml μπύρα (20γρ αλκοόλ, 48mg πολυφαινολών), είτε 800ml μπύρα χωρίς αλκοόλ (0γρ αλκοόλ, 48mg πολυφαινολών), είτε 67ml σκέτο αλκοόλ (Vodka με 20γρ αλκοόλ) μαζί με ένα μικρό γεύμα (ένα μικρό τοστ). Όλοι οι εθελοντές κατανάλωσαν και τα τρία είδη ποτών στις τρείς διαφορετικές επισκέψεις τους στο εργαστήριο. Στη συνέχεια όλες οι βασικές μετρήσεις και η αιμοληψία επαναλαμβάνονταν μετά από 1 και 2 ώρες από τη λήψη του ποτού. Στη συνέχεια, οι εθελοντές αποχωρούσαν από το εργαστήριο με συστάσεις για την επόμενη επίσκεψή τους προκειμένου να μην αλλάξουν τις διατροφικές τους συνήθειες.

5.3 Μέθοδος προσδιορισμού ενδοθηλιακής λειτουργίας: Αγγειοδιαστολή μέσω ροής (Flow Mediated Dilatation, FMD)

Η μέθοδος FMD είναι μια αναίμακτη μέθοδος για τη μελέτη της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε ανθρώπους, η οποία ξεκίνησε να εφαρμόζεται από τις αρχές της δεκαετίας του 90' (Sorensen, 1995). Είναι μέθοδος εύκολη τόσο για το χειριστή όσο και για τον εξεταζόμενο και εφαρμόζεται στη βραχιόνιο αρτηρία, όπου ένα ερέθισμα προκαλεί στο ενδοθήλιο την έκκριση μονοξειδίου του αζώτου NO, προκαλώντας αγγειοδιαστολή. Με υπερηχοτομογραφία στη βραχιόνιο αρτηρία είναι δυνατή η απεικόνιση της παραπάνω μεταβολής της διαμέτρου του αγγείου και στη συνέχεια η ποσοτική και ποιοτική εκτίμησή της, η οποία αποτελεί σημαντικό δείκτη της ενδοθηλιακής λειτουργίας του εξεταζόμενου.

Το ερέθισμα στη συγκεκριμένη μέθοδο είναι η αύξηση της διατμητικής τάσης (shear stress) που ασκείται στα τοιχώματα του αγγείου και η FMD αποτελεί την ποσοστιαία αύξηση της αγγειακής διαμέτρου σαν αποτέλεσμα της αντίδρασης στην αύξηση του shear stress. Έτσι εκτιμάται η ικανότητα του αγγείου να εκκρίνει NO το οποίο με τη σειρά του είναι ένα σημαντικό δείγμα της σωστής ενδοθηλιακής λειτουργίας. Είναι χαρακτηριστικό ότι η εφαρμογή της μεθόδου με ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέα της συνθετάσης του NO οδηγεί σε ελάττωση έως εξαφάνιση της FMD (Joannides, 1995).

Για την πρακτική εφαρμογή της μεθόδου, είναι απαραίτητος υπερηχοτομογράφος με αγγειολογικό πρόγραμμα για απεικόνιση δύο διαστάσεων (2D) και έγχρωμο, φασματικό Doppler με κεφαλή γραμμικής απεικόνισης συχνότητας από 7 έως 12 MHz για ικανοποιητικές απεικονίσεις επιφανειακών αγγείων. Επίσης είναι απαραίτητη η παράλληλη παρακολούθηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος με αντίστοιχα ηλεκτρόδια, αφού οι μετρήσεις της διαμέτρου του αγγείου γίνονται σε συγκεκριμένη στιγμή του καρδιακού κύκλου που είναι η τελοδιαστολική φάση (το έπαρμα R του ηλεκτροκαρδιογραφήματος) (Corretti, 2002).

Σε όλη τη διάρκεια της εξέτασης (περίπου 15 λεπτά), ο εξεταζόμενος βρίσκεται ξαπλωμένος σε άνετη θέση. Με τη βοήθεια του υπερηχοτομογράφου προσδιορίζεται ένα αγγειακό τμήμα της βραχιονίου αρτηρίας το οποίο μεγεθύνεται κατάλληλα έτσι ώστε να είναι ορατή η διαβάθμιση των αγγειακών τοιχωμάτων. Μετά την αρχική μέτρηση της διαμέτρου ηρεμίας η οποία μπορεί να γίνει χρησιμοποιώντας την απόσταση των δύο γραμμών που διαχωρίζουν το μέσο χιτώνα από τον έξω ή ορογόνο χιτώνα ηρεμίας, προσαρμόζεται αποφρακτική περιχειρίδα σφυγμομανομέτρου 8cm κοντά στον καρπό η οποία με πίεση 250-300mmHg και πάντοτε 50mmHg πάνω από τη συστολική πίεση, προσωρινά διακόπτει την αρτηριακή κυκλοφορία στην περιφέρεια για 4,5 λεπτά (Leeson, 1997). Μετά το χρονικό αυτό διάστημα διακόπτεται η απόφραξη αυξάνοντας έτσι την αρτηριακή κυκλοφορία (αντιδραστική υπεραιμία). Γίνεται καταγραφή της αρτηριακής ροής πριν και μετά την άρση της περίδεσης, όπου παρατηρείται μια κατακόρυφη άνοδος σε επίπεδα περίπου πενταπλάσια ή και περισσότερο σε σχέση με τη βασική ροή ηρεμίας. Η εικόνα του αγγείου επίσης καταγράφεται σε όλο το διάστημα ξεκινώντας 30 δευτερόλεπτα πριν την άρση της περίδεσης έως και 2 λεπτά μετά, ενώ έχει βρεθεί ότι η μεγαλύτερη αύξηση της διαμέτρου της βραχιονίου παρατηρείται περίπου 60 έως 90 δευτερόλεπτα μετά την άρση του ισχαιμικού ερεθίσματος (Vogel, 2000).

Το FMD είναι η ποσοστιαία επί της εκατό μεταβολή της αρτηριακής διαμέτρου μετά την άρση της περίδεσης. Στη συνέχεια και αφού περιμένουμε τουλάχιστον για 10 λεπτά μετά την τελευταία αντιδραστική υπεραιμία, πραγματοποιείται νέα μέτρηση ηρεμίας και ακολούθως χορηγούνται 0,4mg τρινιτρικής γλυκερίνης υπογλώσσια. Εφαρμόζεται ξανά η μέθοδος και γίνεται μια τελευταία μέτρηση έτσι ώστε να υπολογιστεί η μη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (Nitrate – Mediated – Dilatation, NMD). Η τρινιτρική γλυκερίνη λειτουργεί ως δότης NO και έτσι επιτυγχάνεται ο έλεγχος της λειτουργίας των λείων μυϊκών ινών εφόσον υπάρχει επαρκής ποσότητα NO μέσα από μια δοκιμασία που στην ουσία παρακάμπτει την ενδοθηλιακή παραγωγή του NO και προκαλεί μη ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή (Ducharme, 1999). Με τον τρόπο αυτό ελέγχεται εάν το αγγείο διατηρεί τη

λειτουργικότητά του και έχει την ικανότητα αγγειοδιαστολής εφόσον υπάρχει αγγειοδιασταλτική ουσία (NO).

Έτσι με την FMD, όσο και με την NMD ελέγχεται τόσο η ικανότητα του αγγείου να εκκρίνει NO μετά από κατάλληλα ερεθίσματα, όσο και η ικανότητά του να διαστέλλεται όταν υπάρχουν αγγειοδιασταλτικές ουσίες, λειτουργίες οι οποίες είναι χαρακτηριστικές για την ακέραια ή μη ενδοθηλιακή λειτουργία.

Σχετικά με την κλινική σημασία της μεθόδου, τα αποτελέσματα έχουν δείξει ότι σε αρκετές περιπτώσεις η FMD έχει προβλεπτική ικανότητα για μελλοντικά καρδιαγγειακά νοσήματα, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό αφού πρόκειται για μια απλή και κυρίως αναίμακτη μέθοδο (Correti, 2002).

Θεωρείται ότι η FMD μπορεί να προβλέψει μελλοντικά νοσήματα σε υγιείς οι οποίοι εμφανίζουν προκάρδιο άλγος και υποβάλλονται σε στεφανιογραφία (Neunteufl, 2000), ενώ ταυτόχρονα καθορίστηκε ότι FMD<10% σχετίζεται με αυξημένα καρδιαγγειακά νοσήματα. Επίσης θεωρείται ότι έχει προγνωστικές ιδιότητες και σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (Heitzer, 2001), ενώ έχει αποδειχθεί ότι η FMD αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα πρόγνωσης μελλοντικών νοσημάτων σε στεφανιαίους ασθενείς συγκριτικά με τη δοκιμασία κόπωσης και βιοχημικούς παράγοντες (Correti, 2002). Παρομοίως η ικανότητα της FMD ως προγνωστικού παράγοντα έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με υπέρταση (Perticone, 2001), αλλά και σε ασθενείς με περιφερική αγγειοπάθεια (Gokce, 2003) και καρδιακή ανεπάρκεια (Takishima, 2011).

Είναι σημαντικό το γεγονός ότι το ενδοθήλιο θεωρείται ότι είναι ένας σημαντικός δείκτης της συνολικής αγγειακής υγείας που εκφράζει την συνισταμένη της αλληλεπίδρασης όλων των παραγόντων κινδύνου σε συνδυασμό με τους αμυντικούς μηχανισμούς (Vita, 2002). Επίσης, έχει τεκμηριωθεί το γεγονός ότι υπάρχει στενή συσχέτιση της ενδοθηλιακής λειτουργίας της βραχιόνιας αρτηρίας όπως εκφράζεται από την FMD με την αντίστοιχη στεφανιαία ενδοθηλιακή λειτουργία (Anderson, 1995).

Με άλλα λόγια, εφαρμόζοντας μια απλή και αναίμακτη μέθοδο είναι δυνατό να απεικονισθεί η συνολική ενδοθηλιακή λειτουργία του σώματος και ιδιαίτερα η στεφανιαία ενδοθηλιακή λειτουργία η οποία είναι και η πλέον σημαντική. Είναι όμως απαραίτητο η προγνωστική αυτή ικανότητα της μεθόδου να τεκμηριωθεί σε μεγαλύτερους πληθυσμούς υψηλού ή ακόμη και χαμηλότερου καρδιαγγειακού κινδύνου όπου δεν υπάρχουν ακόμη ερευνητικά αποτελέσματα (Quyyumi, 2003).

Ένας από τους σημαντικότερους περιορισμούς της μεθόδου είναι τα πιθανά σφάλματα που μπορεί εύκολα να προκύψουν από τη μεταβλητότητα των μετρήσεων μέσα στο χρόνο και ανάμεσα σε διαφορετικούς χειριστές. Σύμφωνα με τις πρόσφατες συστάσεις για την εφαρμογή της FMD η διακύμανση μέσα στο χρόνο δεν θα πρέπει να υπερβαίνει το 2-3%, ενώ η διακύμανση-μεταβλητότητα μεταξύ χειριστών ή και στον ίδιο χειριστή σε επανειλημμένες μετρήσεις θα πρέπει να διατηρείται σε ποσοστά κάτω από 5% (Correti, 2002). Με βάση τους περιορισμούς αυτούς θεωρείται ότι η FMD θα πρέπει να μεταβάλλεται στις μελέτες τουλάχιστον κατά 2%, προκειμένου να διεξαχθεί συμπέρασμα για σημαντικό κλινικό όφελος από κάποια θεραπεία (Sorensen, 1995). Φαίνεται λοιπόν ότι η μετρήσεις είναι επηρεαζόμενες σε μεγάλο βαθμό από τον χειριστή-παρατηρητή και για μεγαλύτερη ακρίβεια στις μετρήσεις έχει προταθεί η χρησιμοποίηση ειδικών προγραμμάτων σε ηλεκτρονικούς υπολογιστές (Edge-detection softwares) τα οποία κάνουν αυτόματα τη μέτρηση της διαμέτρου και ελαττώνουν τη μεταβλητότητα που οφείλεται σε διαφορετικούς παρατηρητές (Faulx, 2003).

Εκτός όμως από το θέμα της μεγάλης προσοχής των χειριστών ως προς τις μετρήσεις, ένας μεγάλος αριθμός άλλων παραγόντων φαίνεται ότι επηρεάζει τις σωστές και ακριβείς μετρήσεις της FMD, οι οποίοι θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνονται υπόψη κατά το σχεδιασμό ερευνητικών πρωτοκόλλων. Σ'αυτούς τους παράγοντες συμπεριλαμβάνονται η θερμοκρασία, η φαρμακευτική αγωγή με αγγειοδραστικά φάρμακα, η λήψη τροφής, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος κ.α. Έτσι θα πρέπει στους ασθενείς που θα εφαρμοστεί η μέθοδος να φροντίζεται να είναι νηστικοί και πιο συγκεκριμένα να μην έχουν λάβει γεύμα με υψηλά λιπαρά, βιταμίνη C καθώς και άλλα αντιοξειδωτικά για τουλάχιστον 8 έως 12 ώρες πριν τη μελέτη, να μην λάβουν

ροφήματα με καφεΐνη και να μην έχουν καπνίσει τις τελευταίες 4 με 6 ώρες. Οι μετρήσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε ήσυχο χώρο (αφού ο ασθενής έχει εγκλιματιστεί σε αυτόν για 30 περίπου λεπτά), με ελεγχόμενη και ίδια πάντοτε θερμοκρασία που είναι καλά ανεκτή και που κυμαίνεται μεταξύ 20 και 25^0C περίπου. Η φάση του καταμήνιου κύκλου φαίνεται επίσης να έχει σημασία για την FMD (Hashimoto, 1995) και γι' αυτό οι ασθενείς γυναικείου φύλου που συμμετέχουν σε ερευνητικές μελέτες με μετρήσεις ανά τακτά χρονικά διαστήματα, θα πρέπει να βρίσκονται πάντα στην ίδια φάση του κύκλου τους. Επίσης, η φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον για τέσσερις χρόνους ημίσειας ζωής πριν την εφαρμογή της μέτρησης (Celermajer, 1997). Τέλος έχει αναφερθεί ημερήσια διακύμανση της FMD με μεγαλύτερες τιμές τις απογευματινές ώρες και πλέον χαμηλές τις πρώτες πρωινές, γεγονός που θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψιν (Kawano, 2002).

Σε γενικές γραμμές η FMD παραμένει μέχρι σήμερα η καλύτερη αναίμακτη μέθοδος εκτίμησης ενδοθηλιακής λειτουργίας. Το γεγονός όμως ότι υπάρχουν ακόμη αρκετοί παράγοντες οι οποίοι μπορούν να οδηγήσουν σε λανθασμένες μετρήσεις δεν επιτρέπουν στη μέθοδο αυτή να καθιερωθεί σαν screening test σε πληθυσμούς με παράγοντες κινδύνου και γι' αυτό τείνει σήμερα να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους δείκτες φλεγμονής ή οξειδωτικού stress κυρίως σε ερευνητικό επίπεδο (Faulx, 2003).

5.4 Μέθοδος προσδιορισμού αρτηριακής σκληρίας και αρτηριακής πίεσης-Τονομετρία

Η τονομετρία είναι μια αναίμακτη και σχετικά νέα μέθοδος με την οποία εκτιμάται η αρτηριακή σκληρία μέσω της ανάλυσης των κυματομορφών παλμού (Karamanoglou, 1993). Η κύρια αρχή της μεθόδου είναι αφενός ο σχηματισμός της κυματομορφής της αορτικής πίεσης από την αντίστοιχη κυματομορφή της περιφερικής

πίεσης με τις κατάλληλες μαθηματικές μετατροπές και αφετέρου ο προσδιορισμός της ενίσχυσης της κεντρικής αορτικής πίεσης εξαιτίας των ανακλώμενων κυμάτων πίεσης (Oliver, 2003). Οι μετρήσεις αυτές γίνονται με τη βοήθεια του τονομέτρου το οποίο είναι ένας αισθητήρας με τη μορφή στυλό και τη χρήση αντίστοιχου λογισμικού εγκατεστημένου σε ηλεκτρονικό υπολογιστή ο οποίος επίσης συνδέεται με τον αισθητήρα. Ουσιαστικά με τη μέθοδο αυτή αναλύεται η μορφή του σφυγμικού κύματος που καταγράφει ο αισθητήρας από την κερκιδική αρτηρία, ανάγεται σε σφυγμικό κύμα της αορτής και από τα χαρακτηριστικά της κυματομορφής προκύπτουν συμπεράσματα σχετικά με την πίεση (κεντρική και περιφερική), την αρτηριακή σκληρία και τις περιφερικές αντιστάσεις (Papaioannou, 2011).

Η εφαρμογή της μεθόδου γίνεται πολύ απλά και σε σχετικά μικρό χρονικό διάστημα. Ο εξεταζόμενος προσέρχεται στο χώρο όπου γίνονται οι μετρήσεις και κάθεται σε άνετο και ήσυχο περιβάλλον για 15 – 30 λεπτά ώστε να εγκλιματιστεί και να σταθεροποιηθεί η πίεσή του. Στη συνέχεια γίνεται μέτρηση της αρτηριακής του πίεσης με τη βοήθεια σφυγμομανομέτρου και ξεκινάει η τονομετρία. Η μέτρηση γίνεται στην κερκιδική αρτηρία και ο εξεταζόμενος θα πρέπει καθ’ όλη τη διάρκεια της μέτρησης να κάθεται ακίνητος με το χέρι του τοποθετημένο σε ειδική θέση κοντά στον εξεταστή (Papaioannou, 2011). Ο εξεταστής ακουμπάει ελαφρά το τονόμετρο στην κερκιδική αρτηρία, αφού προηγουμένως την έχει ψηλαφήσει και καταγράφει μια σειρά από ομοιόμορφες κυματομορφές σε διάστημα 1-2 λεπτών. Στη συνέχεια το λογισμικό αναλαμβάνει να αναλύσει με αντίστοιχους μαθηματικούς τύπους την καταγεγραμμένη κυματομορφή και να δώσει αποτελέσματα για την κεντρική αορτική πίεση (συστολική και διαστολική), την ταχύτητα των κυμάτων παλμού (PWV), το δείκτης ενίσχυσης των κυμάτων αυτών (AIx) και το χρόνο με τον οποίο ταξιδεύει το κύμα μέχρι την περιφέρεια (Δt) (Papaioannou, 2011). Η ενίσχυση διαφορικής πίεσης (PP amplification) υπολογίζεται μετρώντας το πηλίκο της πίεσης παλμού (PP, Pulse Pressure) στην περιφέρεια, προς την πίεση παλμού στις κεντρικές αρτηρίες (Papaioannou, 2010).

Η κλινική σημασία της μεθόδου έχει πρόσφατα αναγνωριστεί, καθώς πρόκειται για μια αναίμακτη μέθοδο, ιδιαίτερα απλή και σύντομη, η οποία φαίνεται ότι έχει

μεγάλη αξία για την πρόγνωση των μελλοντικών καρδιαγγειακών νοσημάτων. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, η αορτική ταχύτητα των κυμάτων παλμού (PWV) και ο δείκτης ενίσχυσης των κυμάτων που είναι δείκτης της έντασης των κυμάτων ανάκλασης στη συστηματική κυκλοφορία (AIx), θεωρούνται πλέον ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου και προγνωστικοί δείκτες καρδιαγγειακών νοσημάτων συμπεριλαμβανομένου και της θνητότητας (Weber, 2004).

Η τονομετρία έχει κάποιους σημαντικούς περιορισμούς οι οποίοι παίζουν πολύ μεγάλο ρόλο για την ορθότητα των μετρήσεων. Εξαρτάται από το ύψος, το βάρος, την ηλικία και το φύλο του ασθενούς και για το λόγο αυτό, πριν από κάθε μέτρηση, οι παράμετροι αυτές θα πρέπει να προσδιορίζονται και να καταγράφονται με ακρίβεια. Πολύ σημαντικό ρόλο παίζει όμως και η θερμοκρασία του χώρου στον οποίο γίνονται οι μετρήσεις (θα πρέπει να είναι σταθερή μεταξύ 20 – 25 ^{0}C), αλλά και ο καλός εγκλιματισμός του ασθενούς σε αυτό (Oliver, 2003). Τόσο η θερμοκρασία, όσο και το στρες της εξέτασης μπορεί να επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση του εξεταζόμενου και αυτή με τη σειρά της τα αποτελέσματα των μετρήσεων. Κυρίως όμως θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στο να αναπαυθεί ο εξεταζόμενος και να ηρεμήσει για 15 – 30 λεπτά, έτσι ώστε να σταθεροποιηθεί η πίεσή του (η οποία θα επηρεάσει την εξέταση) και να συνηθίσει το περιβάλλον παραμένοντας ήρεμος (Oliver, 2003). Έτσι οι μετρήσεις πρέπει να διενεργούνται σε συνθήκες ελεγχόμενου και ήσυχου περιβάλλοντος και την ίδια ώρα της ημέρας, ιδίως σε μελέτες με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, αφού οι κεντρικές αιμοδυναμικές παράμετροι ενδέχεται να εμφανίσουν κιρκάδια διακύμανση (Papaioannou, 2011). Οι εξεταζόμενοι πρέπει να απέχουν από την κατανάλωση ποτών που περιέχουν καφεΐνη για τουλάχιστον 3 ώρες και από το οινόπνευμα για 10 ώρες κατ' ελάχιστο πριν από τη μέτρηση. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, πρέπει να παρέχονται οδηγίες ώστε οι εξεταζόμενοι να μην ομιλούν και να μην κοιμηθούν. Οι μετρήσεις μπορούν να διενεργηθούν είτε σε καθιστή είτε σε πρηνή θέση (Papaioannou, 2011).

Η λήψη τροφής και το κάπνισμα φαίνεται ότι παίζουν μεγάλο ρόλο καθώς επηρεάζουν τις μετρήσεις. Σχετικά με τη διατροφή, έχει βρεθεί ότι τροφές όπως είναι ο καφές, το κόκκινο κρασί, ή τρόφιμα πλούσια σε αντιοξειδωτικές ουσίες είναι δυνατό να

επηρεάσουν τη σκληρία των αγγείων μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα ή και αμέσως μετά τη λήψη τους (Tanaka, 2005), και για το λόγο αυτό ο εξεταζόμενος θα πρέπει να προσέρχεται νηστικός προκειμένου να πραγματοποιήσει τη μέτρηση. Από την άλλη πλευρά το κάπνισμα έχει βρεθεί ότι επιδρά αρνητικά στη σκληρία των αγγείων αφού βρέθηκε ότι οι καπνιστές έχουν αυξημένη αρτηριακή σκληρία συγκριτικά με μη καπνιστές (Mahmud, 2003). Ακόμη έχει βρεθεί ότι το κάπνισμα από ένα τσιγάρο μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή σκληρία (μέσω αύξησης της ταχύτητας των κυμάτων παλμού) μέχρι και 2 ώρες μετά το τέλος του καπνίσματος (Vlachopoulos, 2004), ενώ παρόμοια αποτελέσματα φαίνεται ότι παρουσιάζονται και κατά το παθητικό κάπνισμα (Doonan, 2010). Βέβαια δεν έχει βρεθεί κάποιος μηχανισμός με τον οποίο να εξηγείται η επίδραση αυτή του καπνίσματος στην αρτηριακή σκληρία, γεγονός ιδιαίτερα ενδιαφέρον προς διερεύνηση.

Συμπερασματικά, αυτό που μπορεί να ισχυριστεί κάποιος για την τονομετρία είναι ότι πρόκειται για μια ιδιαίτερα απλή και εύκολη μέθοδο με σημαντικές μετρήσεις ως προς τη λειτουργικότητα των αγγείων. Είναι όμως απαραίτητες αρκετές έρευνες οι οποίες να διερευνούν περισσότερο την προγνωστική αξία της μεθόδου σε μεγαλύτερο φάσμα ασθενών, αλλά και υγιών ατόμων.

5.5 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του στατιστικού προγράμματος SPSS 15.0 for Windows. Οι συνεχείς μεταβλητές ελέγχθηκαν για κανονική κατανομή με τη μέθοδο Kolmogorov–Smirnov, ενώ οι μεταβλητές που μετρήθηκαν στη νηστεία και μετά από 1 και 2 ώρες μετά την κατανάλωση κάθε ποτού εκτιμήθηκαν με ανάλυση διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ύστερα από διόρθωση κατά Bonferroni (analysis of variance for repeated measures, RMANOVA, Bonferroni corrected). Στην ανάλυση

χρησιμοποιήθηκαν οι μεταβολές των μετρούμενων μεταβλητών 1 και 2 ώρες μεταγευματικά σε σχέση με τις τιμές νηστείας. Τα αποτελέσματα περιγράφονται ως μέσοι όροι ± τυπική απόκλιση, ενώ ορίστηκε ως επίπεδο σημαντικότητας το 5%.

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

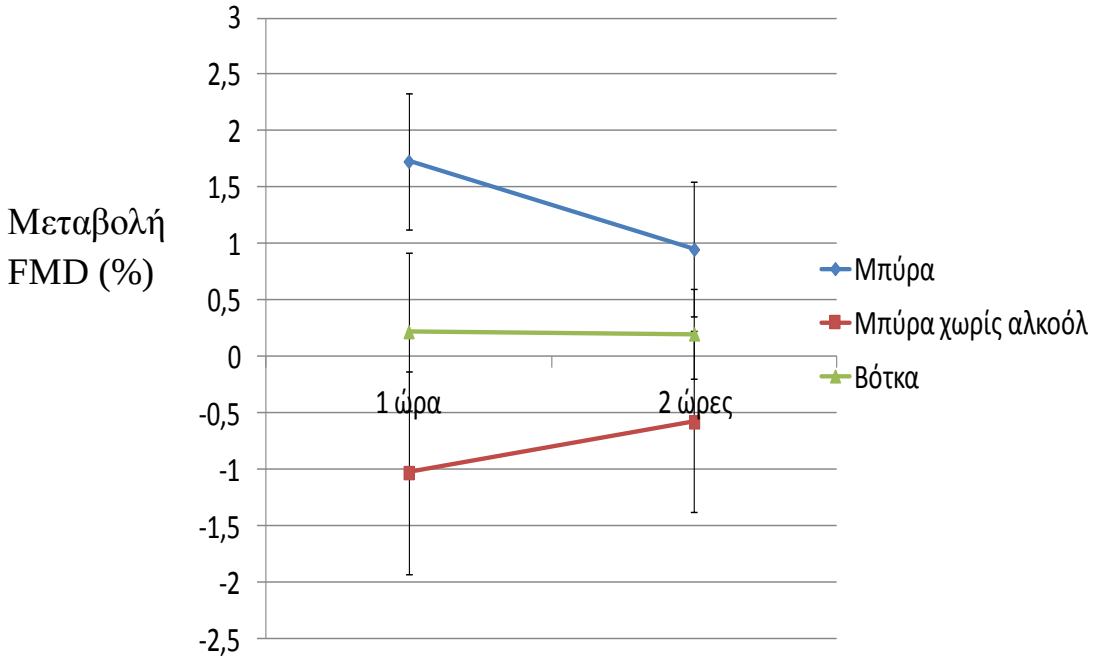
Οι τιμές νηστείας, 1 και 2 ώρες μεταγευματικά για το FMD (Flow Mediated Dilation), την ταχύτητα σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV), τον δείκτη ενίσχυσης των κυμάτων διορθωμένο για καρδιακό ρυθμό 75 παλμών (Augmentation Index, AIx @75), την Ενίσχυση διαφορικής πίεσης (Pulse Pressure Amplification), την Κεντρική και Περιφερική Συστολική και Διαστολική αρτηριακή πίεση, φαίνονται στον Πίνακα 6.1 που ακολουθεί.

Πίνακας 6.1. Μέση τιμή για κάθε μία από τις μεταβλητές πριν την κατανάλωση του ποτού (0 ώρες), 1 και 2 ώρες μεταγευματικά. Οι τιμές για κάθε χρονική στιγμή εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση.

Μεταβλητή	ΜΠΥΡΑ Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση	ΜΠΥΡΑ ΧΩΡΙΣ ΑΛΚΟΟΛ Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση	ΒΟΤΚΑ Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση
FMD (%)			
0 ώρες	2,5 ± 1,9	4,6 ± 3,0	4,1 ± 2,3
1 ώρα	4, 3 ± 2,8	3, 6 ± 2,2	4, 4 ± 2,7
2 ώρες	3,5 ± 1,9	4,0 ± 1,8	4,1 ± 1,6
PWV (m/s)			
0 ώρες	5,7 ± 0,7	5,8 ± 0,7	5,7 ± 0,8
1 ώρα	5,2 ± 0,6	5,5 ± 0,7	5,3 ± 0,5
2 ώρες	5,2± 0,7	5,5± 0,6	5,2 ± 0,6
AIx 75 (%)			
0 ώρες	-3,16 ± 8,4	-4,97 ± 6,1	-5,78 ± 9,5
1 ώρα	-11,55 ± 7,4	-9,28 ± 8,7	-13,24 ± 8,7
2 ώρες	-11,29 ± 8,0	-7,08 ± 8,4	-13,51 ± 11,5
Ενίσχυση διαφορικής πίεσης (PP Amplification)			
0 ώρες	1,54 ± 0,13	1,56 ± 0,08	1,55 ± 0,13
1 ώρα	1,64 ± 0,08	1,62± 0,07	1,63± 0,10
2 ώρες	1,65 ± 0,08	1,59 ± 0,10	1,64 ± 0,12
Κεντρική Συστολική πίεση (mmHg)			
0 ώρες	99,6 ± 7,1	99,0 ± 5,8	100,6 ± 6,5
1 ώρα	96,5 ± 4,4	98,1 ± 7,4	97,2 ± 4,2
2 ώρες	97,1 ± 4,4	97,6 ± 6,6	96,2 ± 5,2
Κεντρική Διαστολική πίεση (mmHg)			
0 ώρες	69,6 ± 5,9	68,5 ± 5,5	69,9 ± 6,2
1 ώρα	66,9 ± 3,6	66,9 ± 6,8	67,6 ± 3,7
2 ώρες	67,6 ± 3,0	67,2 ± 6,3	66,6 ± 4,7
Περιφερική Συστολική πίεση (mmHg)			
0 ώρες	114,6 ± 7,3	115,1 ± 7,3	116,4 ± 7,0
1 ώρα	114, 5 ± 6,0	116, 5 ± 9,4	114,8 ± 6,0
2 ώρες	115,3 ± 6,9	114,5 ± 8,2	114,1 ± 6,8
Περιφερική Διαστολική πίεση (mmHg)			
0 ώρες	68,6 ± 6,0	67,6 ± 5,4	69,2 ± 6,1
1 ώρα	66,1± 3,7	66,1± 6,7	66,9± 3,8
2 ώρες	66, 6 ± 3,0	66, 4 ± 6,3	65, 8 ± 4,9

FMD, Flow Mediated Dilation, Αγγειοδιαστολή μέσω ροής
PWV, Pulse Wave Velocity, Ταχύτητα Παλμικού Κύματος
AIx @75 Augmentation Index, δείκτης ενίσχυσης των κυμάτων διορθωμένο για καρδιακό ρυθμό 75 παλμών
PP Amplification,Pulse Pressure Amplification, Ενίσχυση διαφορικής πίεσης,

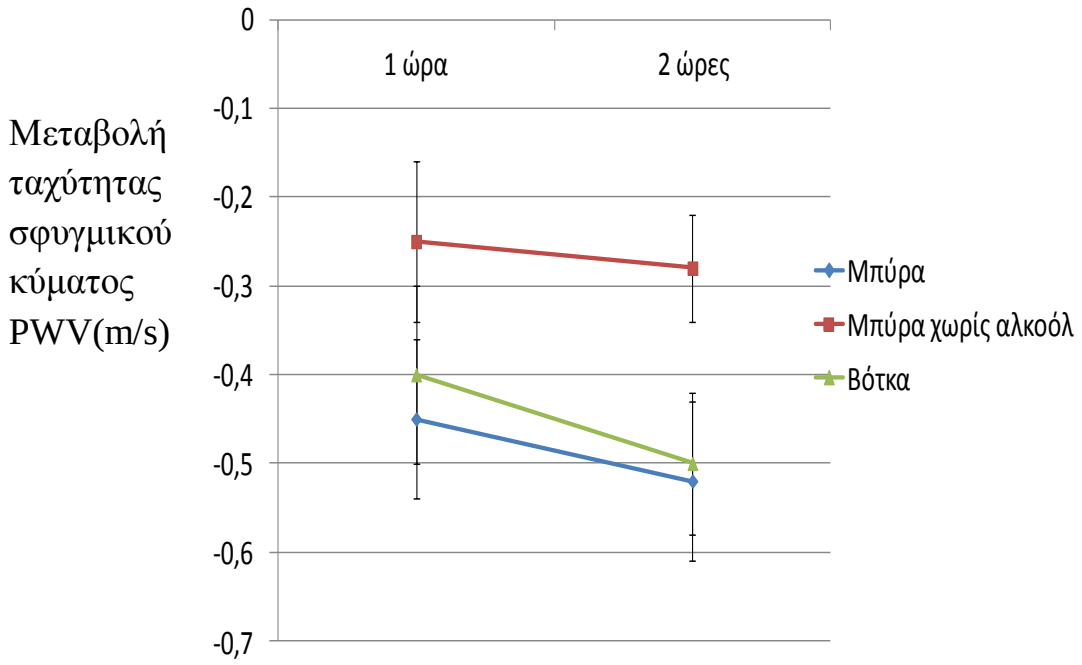
Η τιμή του FMD σε σχέση με τις αρχικές τιμές νηστείας αυξήθηκε σημαντικά μόνο μετά την κατανάλωση Μπύρας και παρέμεινε αυξημένη 2 ώρες μεταγευματικά (αύξηση κατά μέσο όρο 1,33% Δ.Ε 0,15-2,53) (Σχήμα 6.1). Η απόκριση της ενδοθηλιακής λειτουργίας (FMD) στα τρία είδη ποτών ήταν σημαντικά διαφορετική (επίδραση γεύματος-meal effect, p=0,044). Η μεταβολή στο FMD από τις αρχικές τιμές νηστείας διέφερε κατά μέσο όρο κατά 2,3% (Δ.Ε. -0,6, 5,3) μεταξύ της κατανάλωσης Μπύρας και Μπύρας χωρίς αλκοόλ, κατά 1,2% (Δ.Ε. -0,9, 3,3) μεταξύ της Μπύρας και της Βότκας και κατά 1,2% (Δ.Ε. -0,8, 3,2) μεταξύ της Μπύρας χωρίς αλκοόλ και της Βότκας.



Σχήμα 6.1: Μεταβολή της αγγειοδιαστολής μέσω ροής (FMD) (%) 1 ώρα και 2 ώρες μετά από κάθε ποτό σε σχέση με την τιμή έναρξης (0 ώρες) .Οι τιμές εκφράζονται ως μέσοι όροι με το τυπικό σφάλμα που αναπαριστάται με τις κάθετες μπάρες.

Η απόκριση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV) στα τρία είδη ποτών δε φάνηκε να είναι διαφορετική. Η τιμή της PWV μειώθηκε σε σχέση με τις τιμές

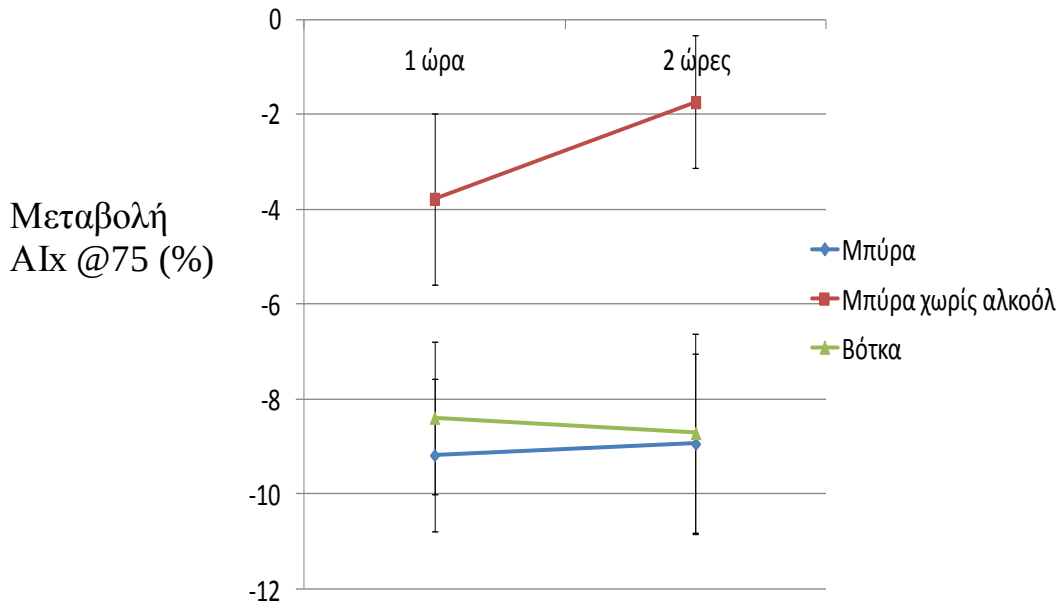
νηστείας κατά παρόμοιο τρόπο 1 και 2 ώρες ύστερα και από τις τρεις παρεμβάσεις (μείωση κατά 0,4 m/sec, Δ.Ε. 0,30-0,50) (Σχήμα 6.2).



Σχήμα 6.2: Μεταβολή της ταχύτητας σφυγμικού κύματος (PWV) (m/s) 1 ώρα και 2 ώρες μετά από κάθε ποτό σε σχέση με την τιμή έναρξης (0 ώρες). Οι τιμές εκφράζονται ως μέσοι όροι με το τυπικό σφάλμα που αναπαριστάται με τις κάθετες μπάρες.

Η τιμή του Aix @75 παρουσίασε μείωση σε σχέση με τις τιμές νηστείας ύστερα από όλες τις παρεμβάσεις (κατά μέσο όρο Μπύρα: -9,1% Δ.Ε. -12,3, -5,8, Μπύρα χωρίς αλκοόλ: -2,8% Δ.Ε.-5,4, -0,1, Βότκα -8,5% Δ.Ε. -5,9, -11,2). Η μείωση αυτή ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη μετά την κατανάλωση Μπύρας σε σχέση με τη Μπύρα χωρίς αλκοόλ (post hoc analysis, p=0,018) (Σχήμα 6.3). Η απόκριση του δείκτη ενίσχυσης AIx @75 στα τρία είδη ποτών ήταν σημαντικά διαφορετική (επίδραση γεύματος-meal effect, p=0,011). Η μεταβολή στον AIx από αρχικές τιμές νηστείας

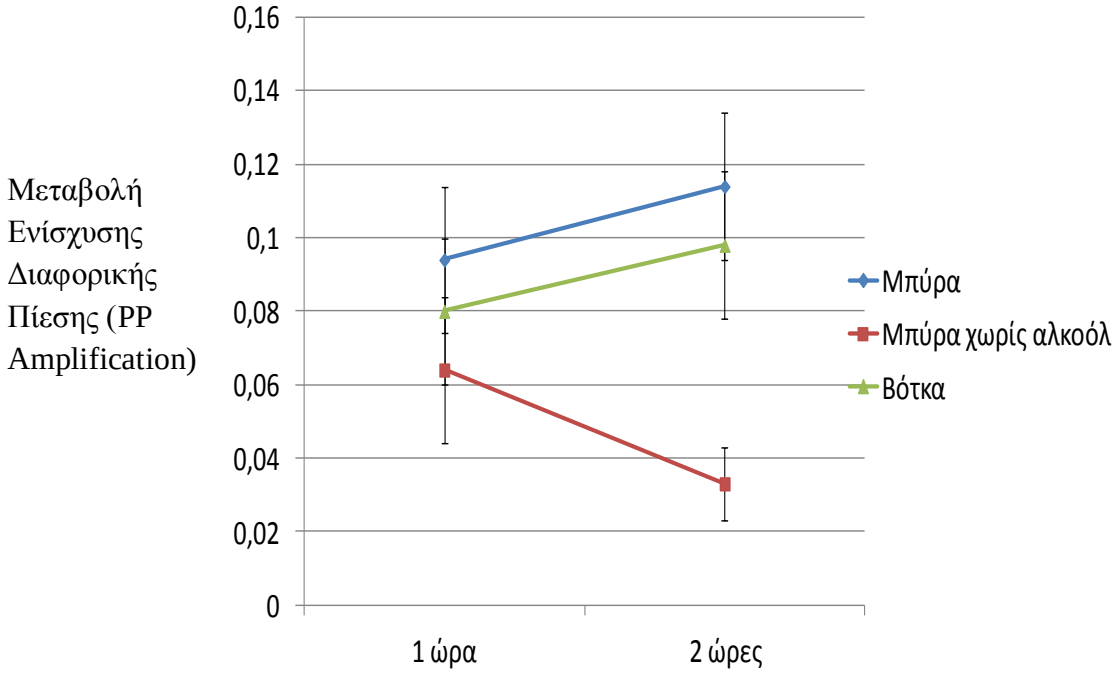
διέφερε κατά μέσο όρο κατά 6,3% (Δ.Ε. 1, 11,6, p=0,018) μεταξύ της κατανάλωσης Μπύρας χωρίς αλκοόλ και Μπύρας, κατά 0,5% (Δ.Ε. -5,1, 6,1) μεταξύ της Βότκας και της Μπύρας και κατά 5,8% (Δ.Ε. -0,7, 12,1) μεταξύ της Μπύρας χωρίς αλκοόλ και της Βότκας.



Σχήμα 6.3: Μεταβολή του δείκτη ενίσχυσης των κυμάτων διορθωμένο για καρδιακό ρυθμό 75 παλμών (AIx @ 75) (%) 1 ώρα και 2 ώρες μετά από κάθε ποτό σε σχέση με την τιμή έναρξης (0 ώρες). Οι τιμές εκφράζονται ως μέσοι όροι με το τυπικό σφάλμα που αναπαριστάται με τις κάθετες μπάρες.

Η τιμή της ενίσχυσης διαφορικής πίεσης παρουσίασε αύξηση σε σχέση με τις τιμές νηστείας ύστερα από όλες τις παρεμβάσεις (κατά 0,08 Δ.Ε. 0,06-0,10). Η απόκριση στην ενίσχυση διαφορικής πίεσης (Pulse Pressure Amplification) έτεινε να διαφέρει στατιστικά σημαντικά μεταξύ των παρεμβάσεων (επίδραση γεύματος-meal effect, p=0,059). Η μεταβολή στην ενίσχυση διαφορικής πίεσης από τις αρχικές τιμές νηστείας διέφερε κατά μέσο όρο κατά 0,06% (Δ.Ε. -0,009, 0,1) μεταξύ της

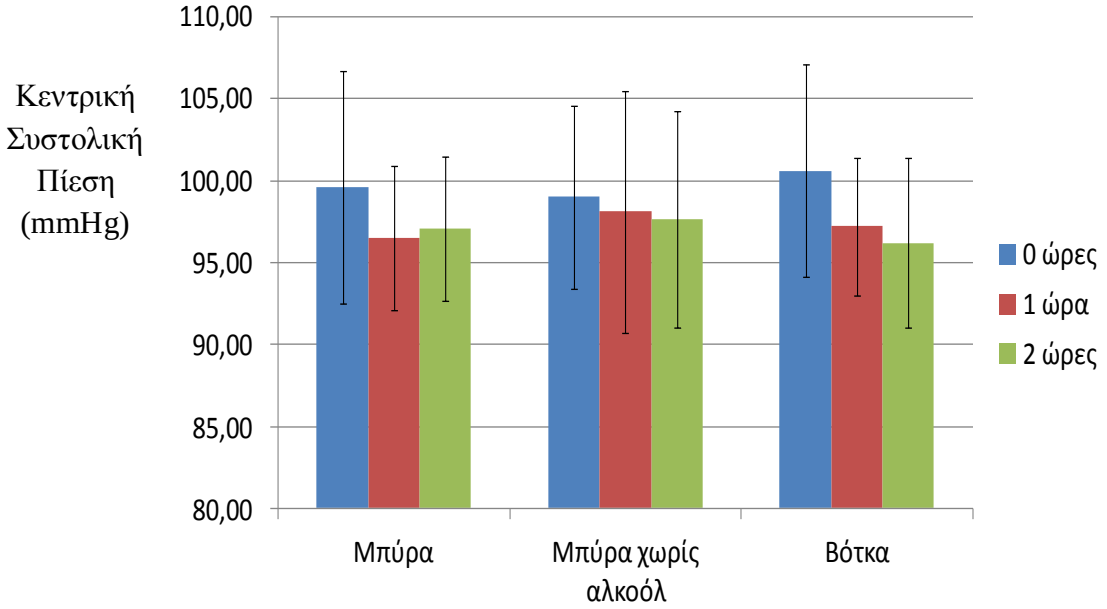
κατανάλωσης Μπύρας και Μπύρας χωρίς αλκοόλ, κατά 0,02% (Δ.Ε. -0,04, 0,07) μεταξύ της Μπύρας και της Βότκας και κατά 0,04% (Δ.Ε. -0,02, 0,1) μεταξύ της Βότκας και της Μπύρας χωρίς αλκοόλ. Η κατανάλωση του κάθε ποτού σε συνάρτηση με το πέρας του χρόνου φάνηκε να επηρεάζει την ενίσχυση διαφορικής πίεσης με διαφορετικό τρόπο πλησιάζοντας τα όρια στατιστικής σημαντικότητας (επίδραση γεύματος*χρόνου-meal x time effect, p=0,055). Πιο συγκεκριμένα παρατηρήθηκε μία τάση αύξησης 2 ώρες μετά την κατανάλωση Μπύρας και Βότκας, και μία τάση μείωσης 2 ώρες μετά την κατανάλωση Μπύρας χωρίς αλκοόλ (Σχήμα 6.4).



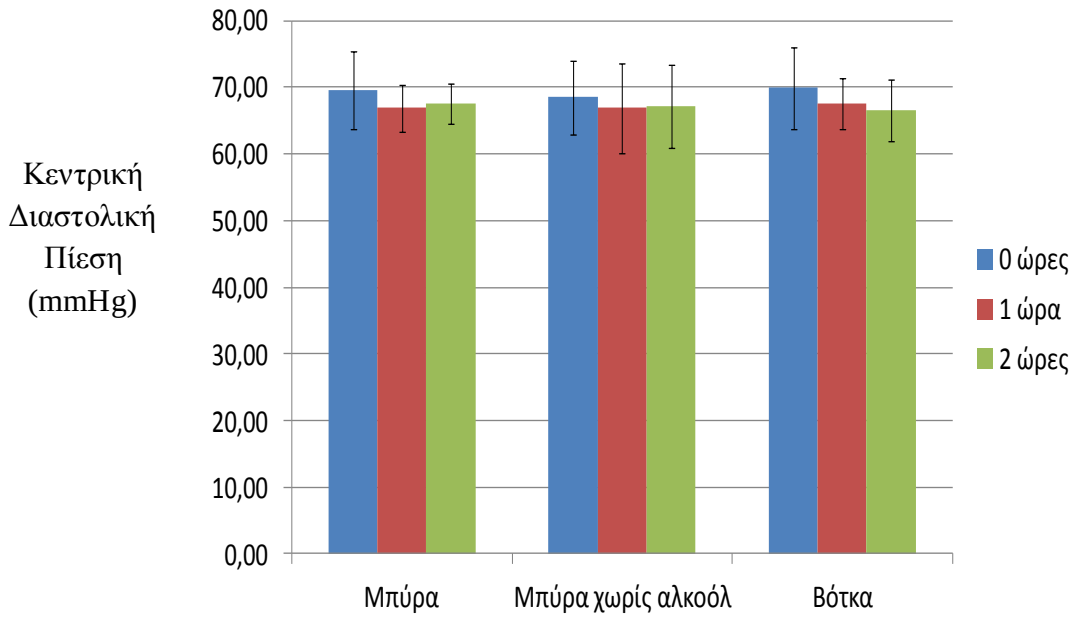
Σχήμα 6.4: Μεταβολή της Ενίσχυσης διαφορικής πίεσης (PP Amplification, Pulse Pressure Amplification) 1 ώρα και 2 ώρες μετά από κάθε ποτό σε σχέση με την τιμή έναρξης (0 ώρες).

Τέλος, το είδος του ποτού δε φάνηκε να επηρεάζει την απόκριση της Κεντρικής Συστολικής και Διαστολικής αρτηριακής πίεσης ή της Περιφερικής Συστολικής και Διαστολικής πίεσης. Ωστόσο η τιμή της Κεντρικής Συστολικής πίεσης μειώθηκε κατά 2,8 mmHg, (Δ.Ε.1,4, 4,3), της Κεντρικής Διαστολικής πίεσης κατά 2,3 mmHg, (Δ.Ε. 0,7, 2,9) και της Περιφερικής Διαστολικής πίεσης κατά 2,3 mmHg (Δ.Ε. 0,7, 2,8) σε σχέση με τις τιμές νηστείας ύστερα και από τις τρεις παρεμβάσεις, με παρόμοιες μεταξύ των γευμάτων μειώσεις 1 και 2 ώρες μεταγευματικά. Η Περιφερική Συστολική πίεση δε φάνηκε να παρουσιάζει αλλαγή σε σχέση με τις τιμές νηστείας (Σχήματα 6.5, 6.6, 6.7, 6.8).

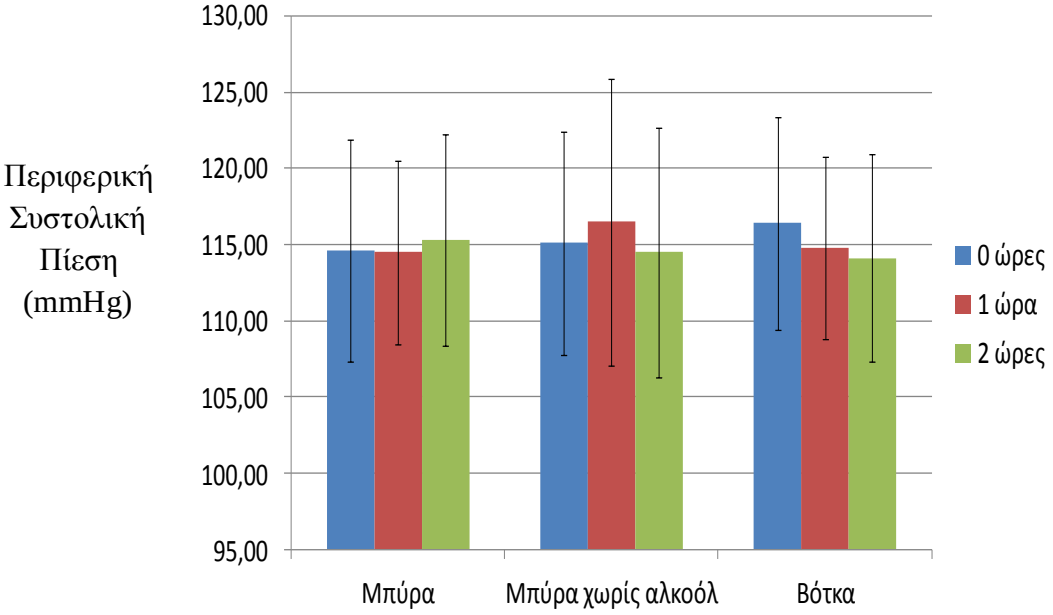
.



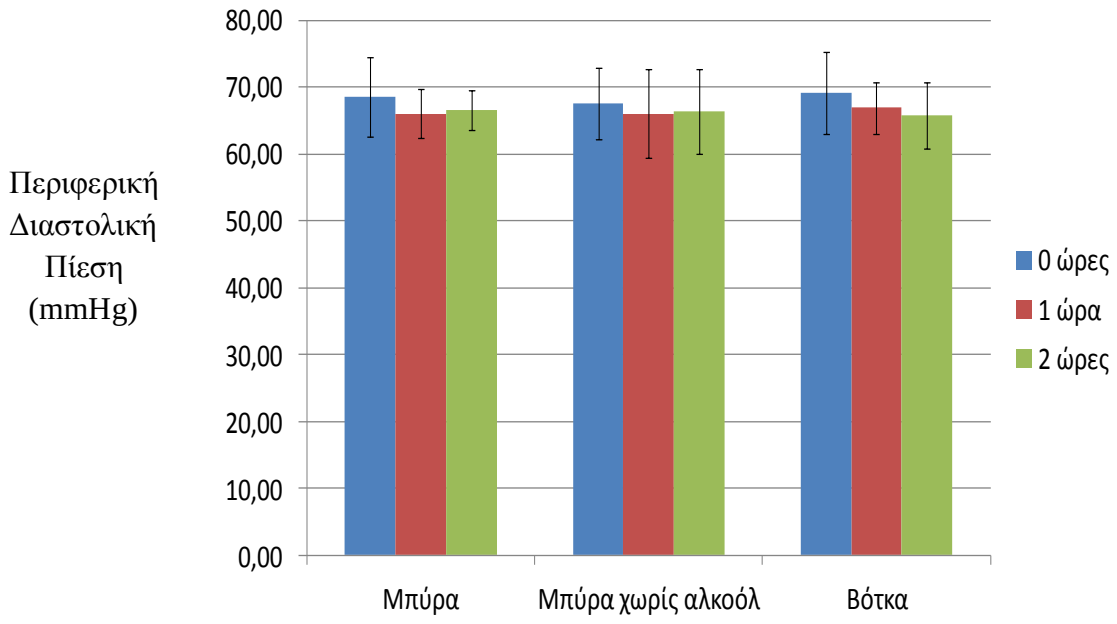
Σχήμα 6.5: Κεντρική Συστολική Πίεση πριν την κατανάλωση ποτού (0 ώρες) και 1 ώρα και 2 ώρες μετά από κάθε ποτό. Οι τιμές εκφράζονται ως μέσοι όροι με την τυπική απόκλιση που αναπαριστάται με τις κάθετες μπάρες



Σχήμα 6.6: Κεντρική Διαστολική Πίεση πριν την κατανάλωση ποτού (0 ώρες) και 1 ώρα και 2 ώρες μετά από κάθε ποτό. Οι τιμές εκφράζονται ως μέσοι όροι με την τυπική απόκλιση που αναπαριστάται με τις κάθετες μπάρες.



Σχήμα 6.7: Περιφερική Συστολική Πίεση πριν την κατανάλωση ποτού (0 ώρες) και 1 ώρα και 2 ώρες μετά από κάθε ποτό. Οι τιμές εκφράζονται ως μέσοι όροι με την τυπική απόκλιση που αναπαριστάται με τις κάθετες μπάρες.



Σχήμα 6.8: Περιφερική Διαστολική Πίεση πριν την κατανάλωση ποτού (0 ώρες) και 1 ώρα και 2 ώρες μετά από κάθε ποτό. Οι τιμές εκφράζονται ως μέσοι όροι με την τυπική απόκλιση που αναπαριστάται με τις κάθετες μπάρες.

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει την οξεία επίδραση της κατανάλωσης μπύρας και των επιμέρους συστατικών της στην ενδοθηλιακή λειτουργία, την αρτηριακή σκληρία και την αρτηριακή πίεση υγιών ανδρών.

Όσον αφορά την ενδοθηλιακή λειτουργία, παρατηρήθηκε διαφορετική επίδραση του κάθε ποτού στο FMD. Οι επιμέρους συγκρίσεις μεταξύ των γευμάτων (post hoc analysis) δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, γεγονός που πιθανόν να οφείλεται στο μικρό μέγεθος του δείγματος της μελέτης. Ωστόσο, σημαντική αύξηση στο FMD τόσο 1 όσο και 2 ώρες μεταγευματικά παρουσίασε μόνο η κατανάλωση μπύρας, ενώ αντίθετα η κατανάλωση βότκας και η μπύρας χωρίς αλκοόλ δε φάνηκε να προκαλεί σημαντικές διαφορές στο FMD. Το γεγονός ότι η μπύρα αύξησε το FMD

συμφωνεί με το αποτέλεσμα αντίστοιχης μελέτης που διερεύνησε την οξεία επίδραση μπύρας στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Η μελέτη αυτή περιλάμβανε 83 νεαρά υγιή άτομα μέσης ηλικίας τα 25 έτη, τα οποία χωρίστηκαν σε 5 ομάδες και προκειμένου να καταναλώσουν είτε 633ml μπύρα, είτε 264ml κόκκινο κρασί, είτε 264ml λευκό κρασί, είτε 79ml ουίσκι, είτε 250ml νερό αποτελώντας την ομάδα ελέγχου. Όλα τα αλκοολούχα ποτά περιείχαν 30 γραμμάρια αλκοόλ. Η μελέτη έδειξε βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, όπως αυτή εκτιμήθηκε με βάση τη βελτίωση της αντιδραστικής υπεραιμίας, μία ώρα μετά από την κατανάλωση μπύρας. Παρόμοια αποτελέσματα εμφάνισε το λευκό κρασί ενώ το κόκκινο φάνηκε να παρουσιάζει ακόμη μεγαλύτερη βελτίωση. Αντίθετα το ουίσκι δε φάνηκε να έχει καμία επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Επομένως, οι θετικές επιδράσεις της μπύρας στην ενδοθηλιακή λειτουργία, τουλάχιστον στο οξύ μεταγευματικό στάδιο, αποδόθηκαν στις αντιοξειδωτικές ουσίες που περιέχει (Tousoulis, 2008). Στην παρούσα μελέτη η βότκα και η μπύρα χωρίς αλκοόλ δεν παρουσίασαν σημαντικές επιδράσεις στην ενδοθηλιακή λειτουργία, γεγονός που πιθανότατα υποδεικνύει μία μάλλον συνεργιστική δράση της αιθανόλης και των αντιοξειδωτικών ουσιών της μπύρας στη βελτίωση του FMD.

Η θετική επίδραση των αντιοξειδωτικών ουσιών στο FMD, τουλάχιστον στο οξύ μεταγευματικό στάδιο, έχει φανεί σε αρκετές μελέτες οι οποίες περιλάμβαναν κατανάλωση κόκκινου κρασιού. Έτσι μία μελέτη στην οποία συμμετείχαν 11 υγιείς άνδρες ηλικίας 34 ετών που κατανάλωσαν 500ml κόκκινου κρασιού (0,8γρ. αιθανόλης/κιλό), 500ml κόκκινου κρασιού χωρίς αλκοόλ, 500ml βότκα (0,8γρ. αιθανόλης/κιλό) και 500ml νερό, έδειξε ότι το FMD βελτιώθηκε 30 και 120 λεπτά τόσο μετά την κατανάλωση κόκκινου κρασιού όσο και μετά την κατανάλωση κόκκινου κρασιού χωρίς αλκοόλ (Hashimoto, 2001). Αντίθετα η βότκα δεν εμφάνισε κάποια επίδραση στο FMD, κάτι που συμφωνεί και με το αποτέλεσμα της παρούσας μελέτης. Η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι τα αντιοξειδωτικά που περιέχει το κόκκινο κρασί πιθανόν να ευθύνονται για τις παραπάνω βελτιώσεις στην ενδοθηλιακή λειτουργία, κάτι που αιτιολογεί περισσότερο με βάση την πιθανή αύξηση της σύνθεσης του NO, παρά την προστασία του από την οξείδωση (Hashimoto, 2001). Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώνεται και σε πιο πρόσφατη μελέτη όπου συμμετείχαν 15 άνδρες ηλικίας 52

ετών με στεφανιαία νόσο. Η μελέτη έδειξε αντίστοιχες βελτιώσεις στην ενδοθηλιακή λειτουργία 30 λεπτά μετά από χορήγηση 250ml κόκκινου κρασιού χωρίς αλκοόλ, κάτι που αποδόθηκε στις αντιοξειδωτικές ουσίες που περιέχει (Karatzi, 2004).

Ωστόσο στην παρούσα μελέτη η μπύρα χωρίς αλκοόλ δε φάνηκε να επηρεάζει το FMD, κάτι που πιθανότατα εξηγείται από το γεγονός ότι η μπύρα έχει διαφορετικές αντιοξειδωτικές ουσίες από το κόκκινο κρασί. Το κριθάρι και ο λυκίσκος από τα οποία παράγεται η μπύρα, περιέχουν διαφορετικά φλαβονοειδή από των σταφυλιών που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή του κρασιού (Margo, 2000). Επίσης μία μελέτη που ερεύνησε το συνολικό περιεχόμενο των πολυφαινολών του κόκκινου κρασιού και της μπύρας, συμπέρανε ότι το κρασί περιέχει στατιστικά σημαντικά υψηλότερη ποσότητα πολυφαινολών (κατά μέσο όρο 831mg/L) από τη μπύρα (κατά μέσο όρο 345mg/L) (Gorinstein, 2000). Έχει φανεί ότι όσο υψηλότερη είναι η περιεκτικότητα ενός ποτού σε πολυφαινόλες, τόσο μεγαλύτερη είναι και η αντιοξειδωτική του δράση (Abu-Amsha, 1996). Επίσης η παραπάνω μελέτη έδειξε πως η υψηλότερη περιεκτικότητα σε συγκεκριμένες πολυφαινόλες όπως η προκυανιδίνη, η επικατεχίνη και το φερουλικό οξύ, μπορεί να αυξήσει την αντιοξειδωτική δράση του ποτού, ανεξαρτήτως από το συνολικό περιεχόμενο σε πολυφαινόλες (Gorinstein, 2000), γεγονός που πιθανόν να υποδεικνύει τη σημασία του είδους των πολυφαινολών στις επιδράσεις τους στα αγγεία.

Από την άλλη πλευρά, σε μελέτη όπου καταναλώθηκαν 5 διαφορετικά ποτά (9 υγιή άτομα/ποτό) που περιλάμβαναν κόκκινο κρασί, απαλκοολωμένο κόκκινο κρασί, κόκκινο κρασί χωρίς πολυφαινόλες, διάλυμα αιθανόλης-νερού και σκέτο νερό, φάνηκε ότι 3ml/κιλό σωματικού βάρους κόκκινο κρασί μπορούν να προκαλέσουν σημαντικότερη βελτίωση στο FMD 60 λεπτά μεταγευματικά συγκριτικά με τα άλλα ποτά (Boban, 2006). Ωστόσο το απαλκοολωμένο κόκκινο κρασί δε φάνηκε να προκαλεί βελτιώσεις στο FMD και η μελέτη αποδίδει το εύρημα αυτό στο γεγονός ότι πιθανόν να απαιτείται μικρή ποσότητα αιθανόλης στο ποτό προκειμένου να απορροφηθούν οι αγγειοδραστικές πολυφαινόλες. Αυτό φαίνεται να επιβεβαιώνεται και από άλλη μελέτη στην οποία η πρόσληψη κόκκινου κρασιού αύξησε το παραγόμενο NO, αλλά δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη επίδραση από την πρόσληψη ποτού πλούσιου σε

πολυφαινόλες (Matsuo, 2001). Επομένως τονίζεται και πάλι η πιθανή συνεργιστική δράση των συστατικών του ποτού στη βελτίωση του FMD.

Πιθανοί εμπλεκόμενοι μηχανισμοί για τη βελτίωση του FMD από τη μπύρα αφορούν κυρίως την προκαλούμενη αγγειοδιαστολή. Έτσι από μελέτες που περιλάμβαναν την κατανάλωση κόκκινου κρασιού φάνηκε ότι τόσο αυτό, όσο και οι πολυφαινόλες του αυξάνουν την έκφραση της συνθετάσης του NO, αυξάνοντας έτσι τη συγκέντρωσή του και προκαλώντας αγγειοδιαστολή (Leikert, 2002). Επιπλέον σε in vitro μελέτες φάνηκε πως τα αντιοξειδωτικά του κρασιού προστατεύουν το NO από την οξείδωση (Wallerath, 2002), ενώ το κρασί μπορεί να επιφέρει μείωση της αγγειοσυσπαστικής ουσίας ενδοθηλίνη-1 (Corder, 2001).

Αναφορικά με την αρτηριακή σκληρία, όλα τα ποτά κατάφεραν να την μειώσουν, επιφέροντας μείωση της PWV και του δείκτη ενίσχυσης των ανακλώμενων κυμάτων AIx. Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί και με το συμπέρασμα προηγούμενης μελέτης που έγινε σε 10 υγιείς άνδρες. Η μελέτη εξέτασε την οξεία επίδραση αλκοολούχων ποτών (κόκκινο κρασί, βότκα, μπύρα) (0,32γρ αιθανόλης/κιλό σωματικού βάρους) στην αρτηριακή σκληρία που δημιουργεί το προκαλούμενο οξειδωτικό στρες ύστερα από εισπνοή οξυγόνου. Όλα τα αλκοολούχα ποτά κατάφεραν να μειώσουν την προκαλούμενη σκληρία η οποία εκτιμήθηκε μέσω του AIx, κάτι που αποδόθηκε στις αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες του αλκοόλ (Krnic, 2011). Σε παρόμοιο αποτέλεσμα κατέληξε και παλαιότερη μελέτη στην οποία καταναλώθηκε κρασί και συμμετείχαν 324 υγιείς άνδρες και γυναίκες ηλικίας 18-86 ετών. Στη μελέτη αυτή, όταν 8 άτομα κατανάλωσαν κόκκινο κρασί (0,8γρ. αλκοόλ/kg σωματικού βάρους) και απαλκοολωμένο κόκκινο κρασί, παρατηρήθηκε μείωση της PWV και του AIx 30 λεπτά μετά από την κατανάλωση του κόκκινου κρασιού αλλά δεν παρατηρήθηκε μεταβολή των δεικτών μετά την κατανάλωση απαλκοολωμένου κόκκινου κρασιού. Έτσι η μελέτη καταλήγει ότι το αλκοόλ του κρασιού ευθύνεται για τη μείωση της αρτηριακής σκληρίας στο οξύ μεταγευματικό στάδιο (Mahmud, 2002). Στην παρούσα μελέτη η τιμή του AIx παρουσίασε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση μετά την κατανάλωση

μπύρας σε σχέση με την μπύρα χωρίς αλκοόλ, γεγονός που πιθανότατα υποδεικνύει πως το αλκοόλ ευθύνεται ίσως σε μεγαλύτερο βαθμό για τη δράση αυτή.

Πιο πρόσφατη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 15 άνδρες μέσης ηλικίας τα 52 έτη, με στεφανιαία νόσο, περιλάμβανε κατανάλωση 250ml κόκκινου κρασιού με και χωρίς αλκοόλ. Η μελέτη έδειξε μείωση του AIx 60 λεπτά μετά από την κατανάλωση και των δύο ποτών, η οποία όμως ήταν υψηλότερη για το αλκοολούχο κόκκινο κρασί. Ωστόσο επειδή και το απαλκοολωμένο κρασί μείωσε τον AIx, η μελέτη καταλήγει στο συμπέρασμα ότι τα αντιοξειδωτικά του κρασιού μπορούν να επιφέρουν ανεξάρτητο επιπρόσθετο αποτέλεσμα στην αρτηριακή σκληρία. Η μελέτη αυτή τονίζει κυρίως το ρόλο των αντιοξειδωτικών ουσιών στη μείωση της σκληρίας, ωστόσο έγινε σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (Karatzi, 2005).

Μία άλλη μελέτη η οποία έγινε σε 20 καπνιστές άνδρες και γυναίκες με μέση ηλικία 29 έτη, έδειξε ότι τόσο το κανονικό κόκκινο κρασί, όσο και το απαλκοολωμένο (250ml), μείωσαν τον AIx 60 και 90 λεπτά μεταγευματικά αντίστοιχα. Έτσι το γεγονός ότι το κανονικό κόκκινο κρασί παρέτεινε τη μείωση του AIx για 90 λεπτά μεταγευματικά, προσφέροντας επιπρόσθετο θετικό αποτέλεσμα, αποδόθηκε τόσο στις ιδιότητες του αλκοόλ όσο και στις αντιοξειδωτικές ουσίες που αυτό περιείχε (Papamichael, 2006). Έτσι και στην παρούσα μελέτη το γεγονός ότι η μπύρα είχε ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικότερη μείωση του AIx σε σχέση με την μπύρα χωρίς αλκοόλ, αυτό πιθανότατα να υποδηλώνει τη σημασία κυρίως του αλκοόλ, αλλά και των πολυφαινολών στη μείωση της αρτηριακής σκληρίας.

Αυτή η πιθανή εξήγηση συμφωνεί και με τη βελτίωση που προκάλεσε η μπύρα με αλκοόλ στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Όπως έχει φανεί σε μελέτη που περιλάμβανε 309 υγιείς εθελοντές ηλικίας 18-81 ετών, η αρτηριακή σκληρία και ιδιαίτερα των κεντρικών μεγάλων αρτηριών, επηρεάζεται από την ενδοθηλιακή λειτουργία και συγκεκριμένα μια επιδείνωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου σχετίζεται με αύξηση της σκληρίας των αρτηριών. Η μελέτη τονίζει τη σημασία του προερχόμενου από το ενδοθήλιο NO, στη ρύθμιση της αρτηριακής σκληρίας in vivo (Mc Eniery, 2006). Το

NO και η ενδοθηλίνη-1 έχουν συσχετιστεί άμεσα όχι μόνο με την αγγειοδιαστολή, αλλά και με τα ανακλώμενα κύματα, την ταχύτητα σφυγμικού κύματος και την αρτηριακή σκληρία, γεγονός που σημαίνει ότι αυτές οι ουσίες εμπλέκονται στους μηχανισμούς που προκαλούν τις μεταβολές στον AIx (Mc Eniery, 2003). Είναι έτσι πιθανό τα συστατικά της μπύρας, όπως και του κρασιού, να προκαλούν αγγειοδιαστολή και ταυτόχρονη μείωση των περιφερικών αντιστάσεων, μειώνοντας έτσι την ένταση των ανακλώμενων κυμάτων (Karatzi, 2009). Ο συσχετισμός μεταξύ της ενδοθηλιακής λειτουργίας και της αρτηριακής σκληρίας επιβεβαιώνει και τη συμφωνία των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης όπου η μπύρα φάνηκε να αυξάνει την ενδοθηλιακή λειτουργία, προκαλώντας ταυτόχρονη μείωση της αρτηριακής σκληρίας και των ανακλώμενων κυμάτων.

Σχετικά με την Ενίσχυση διαφορικής πίεσης (PP Amplification), παρατηρήθηκε αύξηση της τιμής της μετά από την κατανάλωση και των τριών ποτών. Από φυσιολογικής άποψης, για μία δεδομένη τιμή περιφερικής πίεσης παλμού, όσο χαμηλότερη είναι η κεντρική πίεση παλμού, τόσο μεγαλύτερο το όφελος για το καρδιαγγειακό σύστημα (Papaoioannou, 2010). Και αυτό γιατί η καρδιά και η αορτή αναλαμβάνουν χαμηλότερο παλμικό φορτίο. Αυτό σημαίνει ότι, όσο υψηλότερη είναι η τιμή της Ενίσχυσης διαφορικής πίεσης, τόσο ευνοϊκότερη γίνεται η καρδιαγγειακή λειτουργία (Papaoioannou, 2010). Ταυτόχρονα χαμηλές απόλυτες τιμές της ενίσχυσης διαφορικής πίεσης σχετίζονται με την αύξηση της ηλικίας η οποία συνεπάγεται αυξημένη αρτηριακή σκληρία και ανακλώμενα κύματα (Avolio, 2009).

Σε μελέτη που συμπεριέλαβε 125.151 άτομα τα οποία παρακολουθήθηκαν για 12 χρόνια, η Ενίσχυση διαφορικής πίεσης ως μέθοδος εκτίμησης της καρδιαγγειακής λειτουργίας καθώς και των επιδράσεων που ασκούν διάφορες παρεμβάσεις (π.χ. φαρμακολογικές) στο καρδιαγγειακό σύστημα, διαπιστώθηκε πως εμφανίζει ισχυρή προβλεπτική ικανότητα του καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά και της θνητότητας από οποιαδήποτε αιτία (Benetos, 2010). Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι οι κεντρικές πιέσεις σχετίζονται περισσότερο απ’ ότι οι περιφερικές με τις βλάβες οργάνων-στόχων (όπως καρδιά και εγκέφαλος), με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τα συμβάντα, καθώς και με τη θνητότητα, ενώ, παράλληλα, παρουσιάζουν συχνά διαφορετική φαρμακευτική

απόκριση (Protogerou, 2007). Για τους παραπάνω λόγους, γίνεται κατανοητό ότι η βελτίωση που προκάλεσε η κατανάλωση και των τριών ποτών στην Ενίσχυση διαφορικής πίεσης, υποδηλώνει θετικές επιδράσεις στις κεντρικές πιέσεις, οι οποίες εμφανίζουν σημαντικότερη κλινική αξία έναντι των περιφερικών πιέσεων. Ταυτόχρονα, παρατηρήθηκε η τάση να διαφέρει η επίδραση του κάθε ποτού στην Ενίσχυση διαφορικής πίεσης, ενώ παρόμοια τάση παρουσιάστηκε και αναφορικά με τον τρόπο επίδρασης του κάθε ποτού σε συνάρτηση με το πέρας του χρόνου. Η μπύρα χωρίς αλκοόλ παρουσίασε τάση να επιδρά διαφορετικά στην ενίσχυση διαφορικής πίεσης σε σχέση με τη βότκα και τη μπύρα με αλκοόλ. Ωστόσο το αποτέλεσμα αυτό δεν έφτασε σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, πιθανότατα λόγω του μικρού δείγματος της μελέτης. Θα μπορούσε ίσως να εκφραστεί η πιθανότητα, ότι η αιθανόλη ευθύνεται για τη τάση αυτή των δύο αλκοολούχων ποτών να διαφέρουν με την μπύρα χωρίς αλκοόλ ως προς την επίδρασή τους στην Ενίσχυση διαφορικής πίεσης. Επίσης, η Ενίσχυση διαφορικής πίεσης σχετίζεται αντίστροφα με την αρτηριακή σκληρία (εκτιμώμενη μέσω της PWV) και το δείκτη ενίσχυσης των ανακλώμενων κυμάτων AIx, κάτι που οφείλεται κυρίως στο συγχρονισμό μεταξύ των πρόσθιων και των ανακλώμενων κυμάτων (Segers, 2009). Επομένως, το γεγονός ότι το αλκοόλ πιθανόν να διαμεσολαβεί τη μείωση του AIx, φαίνεται να συμφωνεί και με την αντίστοιχη τάση που παρουσιάστηκε στην Ενίσχυση διαφορικής πίεσης. Σε μελέτη σε 10 υπερτασικούς ασθενείς όπου εξετάστηκε η επίδραση 250mg καφεΐνης στην περιφερική και κεντρική πίεση, φάνηκε ότι αυτή η αγγειοδραστική ουσία αύξησε την κεντρική πίεση περισσότερο από την αντίστοιχη περιφερική πίεση, κάτι που αποδόθηκε στην ιδιότητά της να αυξάνει τα ανακλώμενα κύματα (Vlachopoulos, 2001). Έτσι, πιθανός μηχανισμός για την αύξηση της Ενίσχυσης διαφορικής πίεσης είναι η μείωση των ανακλώμενων κυμάτων (AIx) που προκλήθηκε από την αγγειοδιαστολή. Απαιτούνται ωστόσο περισσότερες μελέτες που θα εξετάσουν την επίδραση της μπύρας και άλλων αλκοολούχων ποτών στην παράμετρο αυτή προκειμένου να διεξαχθεί ένα σαφές συμπέρασμα.

Όσον αφορά τις επιμέρους Κεντρικές και Περιφερικές πιέσεις, τα τρία ποτά δε φάνηκε να επιδρούν διαφορετικά στις τιμές τους. Ωστόσο παρουσιάστηκε μείωση των Κεντρικών πιέσεων (συστολική και διαστολική) και της Περιφερικής διαστολικής

πίεσης μετά από την κατανάλωση όλων των ποτών. Η μείωση της κεντρικής συστολικής πίεσης εξηγεί ως ένα βαθμό και την αύξηση της Ενίσχυσης διαφορικής πίεσης από τα τρία ποτά.

Για την επίδραση της μπύρας στην αρτηριακή πίεση οι σχετικές μελέτες είναι ελάχιστες και αφορούν τη χρόνια κατανάλωσή της. Συγκεκριμένα η μπύρα σε χρόνια κατανάλωση φαίνεται να αυξάνει τη συστολική πίεση και την καρδιακή συχνότητα, προκαλώντας μάλλον αύξηση της ενδοθηλίνης-1, ενώ όσο αυξάνονται τα καταναλισκόμενα ποτά μπύρας φαίνεται να αυξάνεται η συστολική και διαστολική πίεση (Zilkens 2005;Abramson, 2010).

Η οξεία επίδραση αλκοολούχων ποτών στην αρτηριακή πίεση έχει διερευνηθεί κυρίως σε μελέτες που περιλαμβάνουν την κατανάλωση κόκκινου κρασιού. Έτσι μελέτη στην οποία συμμετείχαν 20 καπνιστές άνδρες και γυναίκες με μέση ηλικία 29 έτη, έδειξε ότι αν το κρασί με ή χωρίς αλκοόλ (250ml) συνδυαστεί με το κάπνισμα ενός τσιγάρου φαίνεται να αναστρέφει την προκαλούμενη από αυτό αύξηση της περιφερικής συστολικής αρτηριακής πίεσης μεταγευματικά. Η δράση αυτή αποδόθηκε στην αγγειοδιαστολή η οποία πιθανόν προκλήθηκε μέσω της αύξησης της παραγωγής του NO και της αναστολής της παραγωγής ενδοθηλίνης-1 από τα συστατικά του κρασιού (Papamichael, 2006).

Σχετικά με τις επιδράσεις του κόκκινου κρασιού στην αορτική-κεντρική πίεση, μία μελέτη που έγινε σε 324 υγιείς άνδρες και γυναίκες ηλικίας 18-86 ετών, έδειξε ότι το κόκκινο κρασί με αλκοόλ (0,8γρ/κιλό) φάνηκε να μειώνει την κεντρική πίεση 30, 60 και 90 λεπτά μεταγευματικά (Mahmud, 2002).

Μια άλλη μελέτη που περιλάμβανε 15 υγιείς άνδρες και γυναίκες έδειξε ότι η πρόσληψη 250ml κρασιού τόσο κόκκινου, όσο και λευκού, με 50γρ. ελαιόλαδο αναστρέφει την προκαλούμενη από το ελαιόλαδο αύξηση των κεντρικών πιέσεων, κάτι που αποδόθηκε στη μείωση των περιφερικών αντιστάσεων από τα συστατικά του κρασιού (αιθανόλη και αντιοξειδωτικά) (Papamichael, 2008). Από την άλλη σε 15 άνδρες με στεφανιαία νόσο μέσης ηλικίας 52 ετών, η κατανάλωση 250ml τόσο

κόκκινου κρασιού με αλκοόλ όσο και χωρίς, μείωσε σημαντικά την κεντρική συστολική πίεση, αλλά μόνο το κρασί χωρίς αλκοόλ μείωσε και την κεντρική διαστολική πίεση. Η μελέτη τονίζει κυρίως τη σημασία των αντιοξειδωτικών ουσιών του κρασιού, χωρίς όμως να παραβλέπει και τη δράση του αλκοόλ (Karatzi, 2005). Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν και με την επίδραση των ποτών στην κεντρική πίεση στην παρούσα μελέτη, όπου και τα τρία ποτά επέφεραν μείωσή της, υποδηλώνοντας τη σημασία της δράσης τόσο του αλκοόλ όσο και των αντιοξειδωτικών που περιέχει η μπύρα. Ωστόσο στην παρούσα μελέτη δε μπορεί να διεξαχθεί συμπέρασμα αναφορικά με το συστατικό της μπύρας που προκάλεσε τις παραπάνω δράσεις στην αρτηριακή πίεση. Η μείωση των κεντρικών πιέσεων έχει ιδιαίτερη σημασία καθότι θεωρούνται περισσότερο ευαίσθητες και προσφέρουν περισσότερη πληροφορία από τις περιφερικές πιέσεις (Vlachopoulos, 2001).

Η διεξαγωγή συμπερασμάτων στην παρούσα μελέτη υπόκειται σε κάποιους περιορισμούς. Τα αποτελέσματα της μελέτης θα εμφάνιζαν μεγαλύτερη ισχύ εάν το δείγμα της (17 άτομα) ήταν μεγαλύτερο. Ταυτόχρονα, πιθανά σφάλματα να προέκυψαν κατά την καταγραφή των ανακλήσεων 24ώρου, οι οποίες εμπεριέχουν το σφάλμα της μνήμης. Παρόλα αυτά ο σχεδιασμός της μελέτης (διασταυρούμενη) περιορίζει τις διακυμάνσεις των μετρούμενων μεταβλητών μεταξύ των ατόμων, αφού η επίδραση των παρεμβάσεων μελετήθηκε στο ίδιο άτομο κάθε φορά. Επίσης, ένα από τα θετικά της μελέτης ήταν η χορήγηση κάθε ποτού με τυχαία σειρά σε κάθε εθελοντή (τυχαιοποίηση) καθώς και το γεγονός ότι ο ερευνητής που πραγματοποίησε τις μετρήσεις δε γνώριζε το ποτό που είχε καταναλωθεί κάθε φορά (τυφλοποίηση).

Συμπερασματικά, φαίνεται πως η κατανάλωση μπύρας μπορεί να προκαλέσει σημαντικές βελτιώσεις στην ενδοθηλιακή λειτουργία, την αρτηριακή σκληρία και την αρτηριακή πίεση στο οξύ μεταγευματικό στάδιο. Οι βελτιώσεις αυτές είναι πιθανόν να οφείλονται στη συνεργιστική δράση τόσο του αλκοόλ όσο και των πολυφαινολών που περιέχονται στην μπύρα. Το αλκοόλ ωστόσο, πιθανότατα να διαμεσολαβεί τη μείωση της έντασης των ανακλώμενων κυμάτων. Εντούτοις, απαιτούνται περισσότερες κλινικές δοκιμές, με αξιόλογο αριθμό συμμετεχόντων τόσο υγιών όσο και νοσούντων,

προκειμένου να διερευνηθεί περεταίρω η άμεση μεταγευματική επίδραση της κατανάλωσης μπύρας και των επιμέρους συστατικών της στη λειτουργία του ενδοθηλίου, τη σκληρία του αγγειακού τοιχώματος και των αιμοδυναμικών παραγόντων. Η αποσαφήνιση της επίδρασης ενός αλκοολούχου ποτού το οποίο καταναλώνεται ευρέως, στους παραπάνω αγγειακούς δείκτες, μπορεί να επιφέρει μεγάλο όφελος στην καρδιαγγειακή υγεία, δεδομένης της ισχυρής προβλεπτικής ικανότητας των δεικτών αυτών όσον αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abramson JL, Lewis C, Murrah NV Am. Relationship of self-reported alcohol consumption to ambulatory blood pressure in a sample of healthy adults. J Hypertens. 2010 Sep;23(9):994-9. Epub 2010 May 20
- Abu-Amsha R., Croft KD, Puddey IB, Proudfoot JM, Beilin LJ. Phenolic content of various beverages determines the extent of inhibition of human serum and low-density lipoprotein oxidation in vitro: identification and mechanism of action of some cinnamic acid derivatives from red wine. Clinical Science 1996; 91: 449-458.
- Agarwal DP . Cardioprotective effects of light-moderate consumption of alcohol: a review of putative mechanisms. Alcohol. 2002 Sep-Oct;37(5):409-15. Review.
- Alexander RW, Griendling KK. Signal transduction in vascular smooth muscle. J Hypertens Suppl. 1996;14:S51–S54.
- Alonso D, Radomski MW. The nitric oxide-endothelin-1 connection. Heart Fail Rev. 2003;8:107–15.
- Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrange D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC, et al.Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. J Am Coll Cardiol. 1995 Nov 1;26(5):1235-41.
- Ansar S, Koska J, Reaven PD . Postprandial hyperlipidemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: focus on incretins. Cardiovasc Diabetol. 2011 Jul 7;10(1):61. [Epub ahead of print]
- Arcaro G, Zenere BM, Saggiani F, et al. ACE inhibitors improve endothelial function in type 1 diabetic patients with normal arterial pressure and microalbuminuria. Diabetes Care. 1999;22:1536–42
- Avolio Ap, Van Bortel Lm, Boutouyrie P, Cockcroft Jr, Mce-Niery Cm, Protogerou Ad Et Al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: Experts' opinion and review of the data. Hypertension 2009, 54:375−383

- Aznaouridis KA, Stamatelopoulos KS, Karatzis EN, Protogerou AD, Papamichael CM, Lekakis JP. Acute effects of renin-angiotensin system blockade on arterial function in hypertensive patients. J Hum Hypertens. 2007;21:654–63.
- Bank AJ, Kaiser DR, Rajala S, Cheng A. In vivo human brachial artery elastic mechanics: effects of smooth muscle relaxation. Circulation. 1999 Jul 6;100(1):41-7.
- Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications.Am J Cardiol. 2002 Nov 21;90(10C):40L-48L.
- Benetos A, Thomas F, Joly L, Blacher J, Pannier B, Labat C, Salvi P, Smulyan H, Safar ME. Pulse pressure amplification a mechanical biomarker of cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol. 2010 Mar 9;55(10):1032-7.
- Boban M, Modum D, Music I, Vukovic J, Brizic I, Salamunic I, et al. Red wine induced modulation of vascular function: Separating the role of polyphenols, ethanol and urates. J Cardiovasc Pharmacol 2006;47:695e701.
- Bohm F, Ahlborg G, Johansson BL, Hansson LO, Pernow J. Combined endothelin receptor blockade evokes enhanced vasodilatation in patients with atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2002;22:674–9.
- Brien SE, Ronksley PE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. BMJ. 2011 Feb 22;342:d636.
- Bunting S, Moncada S, Vane JR. The prostacyclin--thromboxane A2 balance: pathophysiological and therapeutic implications. Br Med Bull. 1983;39:271–6.
- Butt E, Bernhardt M, Smolenski A, et al. Endothelial nitric-oxide synthase (type III) is activated and becomes calcium independent upon phosphorylation by cyclic nucleotide-dependent protein kinases. J Biol Chem. 2000;275:5179–87.
- Caballero AE, Arora S, Saouaf R, et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. Diabetes. 1999;48:1856–62

- Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO III, Panza JA. Interactions between nitric oxide and endothelin in the regulation of vascular tone of human resistance vessels in vivo. Hypertension. 2000;35:1237–41.
- Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. Circ Res. 2000; 87: 840–844
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992;340:1111–5
- Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? J Am Coll Cardiol. 1997 Aug;30(2):325-33
- Chong MF, Lockyer S, Saunders CJ, Lovegrove JA. Long chain n-3 PUFA-rich meal reduced postprandial measures of arterial stiffness. Clin Nutr. 2010 Oct;29(5):678-81. Epub 2010 Mar 2
- Cohen RA, Vanhoutte PM. Endothelium-Dependent Hyperpolarization : Beyond Nitric Oxide and Cyclic GMP. Circulation. 1995;92:3337–49.
- Corder R, Douthwaite JA, Lees DM, Khan NQ, Viseu Dos Santos AC, Wood EG, Carrier MJ Endothelin-1 synthesis reduced by red wine.. Nature. 2001 Dec 20-27;414(6866):863-4.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R ;Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force.; International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol. 2002 Jan 16;39(2):257-65. Erratum in: J Am Coll Cardiol 2002 Mar 20;39(6):1082.
- Cortés B, Núñez I, Cofán M, Gilabert R, Pérez-Heras A, Casals E, Deulofeu R, Ros E. Acute effects of high-fat meals enriched with walnuts or olive oil on postprandial endothelial function.J Am Coll Cardiol. 2006 Oct 17;48(8):1666-71. Epub 2006 Sep 26.

- Creager MA, Gallagher SJ, Girerd XJ, Coleman SM, Dzau VJ, Cooke JP. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. J Clin Invest. 1992;90:1248–53.
- Croft KD, Puddey IB, Rakic V, et al. Oxidative susceptibility of low-density lipoproteins—influence of regular alcohol use. Alcohol Clin Exp Res 1996;20:980–4.
- Cuevas Ada M and Germain Alfredo M, Diet and Endothelial Function, Biol Res 2004 ,37: 225-230,
- Dagli N, Poyrazoglu OK, Dagli AF, et al. Is inflammatory bowel disease a risk factor for early atherosclerosis? Angiology. 2010;61:198–204
- Davda RK, Stepniakowski KT, Lu G, Ullian ME, Goodfriend TL, Egan BM. Oleic acid inhibits endothelial nitric oxide synthase by a protein kinase C-independent mechanism.
  Hypertension. 1995 Nov;26(5):764-70.
- Davenport AP, Kuc RE, Maguire JJ, Harland SP. ETA receptors predominate in the human vasculature and mediate constriction. J Cardiovasc Pharmacol. 1995;26(Suppl 3):S265–S267.
- Davis N, Katz S, Wylie-Rosett J. The effect of diet on endothelial function. Cardiol Rev. 2007 Mar-Apr;15(2):62-6.
- De Caterina R, Bernini W, Carluccio MA, Liao JK, Libby P. Structural requirements for inhibition of cytokine-induced endothelial activation by unsaturated fatty acids. J Lipid Res. 1998 May;39(5):1062-70.
- De Gaetano G, A meta-analysis of studies on wine and beer and cardiovascular disease. Pathophysiol Haemost Thromb. 2002;32(5-6):353-5.
- De Lorimier AA. Alcohol, wine, and health. Am J Surg. 2000 Nov;180(5):357-61.
- Deng XS, Deitrich RA. Ethanol metabolism and effects: nitric oxide and its interaction. Curr Clin Pharmacol. 2007 May;2(2):145-53. Review.
- Dimmitt SB, Rakic V, Puddey IB et al. The effects of alcohol on coagulation and fibrinolytic factors: A controlled trial. Blood Coag. Fibrinolysis 1998; 9: 39–45.

- Di Santo A, Mezzetti A, Napoleone E, Di Tommaso R, Donati MB, De Gaetano G, Lorenzet R. Resveratrol and quercetin down-regulate tissue factor expression by human stimulated vascular cells. J Thromb Haemost. 2003 May;1(5):1089-95
- Doonan RJ, Hausvater A, Scallan C, Mikhailidis DP, Pilote L, Daskalopoulou SS. The effect of smoking on arterial stiffness. Hypertens Res. 2010 May;33(5):398-410. Epub 2010 Apr 9. Review.
- Draaijer P, Kool MJ, Maessen JM, van Bortel LM, de Leeuw PW, van Hooff JP, Leunissen KM. Vascular distensibility and compliance in salt-sensitive and salt-resistant borderline hypertension. J Hypertens. 1993 Nov;11(11):1199-207
- Ducharme A, Dupuis J, McNicoll S, Harel F, Tardif JC.Comparison of nitroglycerin lingual spray and sublingual tablet on time of onset and duration of brachial artery vasodilation in normal subjects. Am J Cardiol. 1999 Oct 15;84(8):952-4, A8.
- Edwards G, Weston AH. Potassium and potassium clouds in endothelium-dependent hyperpolarizations. Pharmacol Res. 2004;49:535–41.
- Emeis JJ. 1995. The control of tPA and PAI release from the vessel wall. Vasc Med Rev 6:153–166.
- Eskurza I, Monahan KD, Robinson JA, Seals DR. Ascorbic acid does not affect large elastic artery compliance or central blood pressure in young and older men. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004 Apr;286(4):H1528-34
- Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL and Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. Cardiovascular Diabetology, 2006.
- Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. Am Heart J. 2003 Jun;145(6):943-51. Review.
- Feletou M, Tang EHC, Vanhoutte PM. Nitric oxide, the gatekeeper of endothelial vasomotor control. Front Biosci 2008; 13: 4198 – 4217.
- Fetalvero KM, Martin KA, Hwa J. Cardioprotective prostacyclin signaling in vascular smooth muscle. Prostaglandins &Other Lipid Mediators. 2007;82:109–18.
- Fitridge Robert, Mechanisms of Vascular Disease:A Textbook for Vascular Surgeons, 2007

- Fleming I, Busse R. Signal transduction of eNOS activation. Cardiovascul Res. 1999;43:532–41
- Fragopoulou E, Nomikos T, Karantonis HC, Apostolakis C, Pliakis E, Samiotaki M, Panayotou G, Antonopoulou S. Biological activity of acetylated phenolic compounds. J Agric Food Chem. 2007 Jan 10;55(1):80-9.
- Fuhrman B, Aviram M. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. Curr Opin Lipidol. 2001 Feb;12(1):41-8. Review.
- Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. Br J Anaesth. 2004;93:105–13
- Gaziano JM, Burin JE, Breslow JL, et al. Moderate alcohol intake increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction.N Engl J Med 1993;329:1829–34.
- Gauthier KM, Deeter C, Krishna UM, et al. 14,15-Epoxyeicosa-5(Z)-enoic acid: a selective epoxyeicosatrienoic acid antagonist that inhibits endothelium-dependent hyperpolarization and relaxation in coronary arteries. Circ Res. 2002;90:1028–36.
- Ghitescu L, Robert M. Diversity in unity: the biochemical composition of the endothelial cell surface varies between the vascular beds. Microsc Res Tech. 2002;57:381–9
- Gidaspow et al., Multiphase Flow and Fluidization, Academic Press, 1992.
- Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, Vita JA. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. J Am Coll Cardiol. 2003 May 21;41(10):1769-75.
- Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. Semin Arthritis Rheumatol. 2005;35:8–17.
- Gorinstein, S., Caspi, A., Zemser, M. and Trakhtenberg, S., Comparative contents of some phenolics in beer, red and white wines. Nutr. Res., 2000, 20(1), 131-139.
- Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Ishikawa M, Kozaki K, Toba K, Sagara Y, Taketani Y, Orimo H, Ouchi Y. Modulation of endothelium-dependent flow-

mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. Circulation. 1995 Dec 15;92(12):3431-5.

- Hashimoto M, Seungbum K, Masato E, et al. Effect of acute intake of red wine on flow mediated vasodilation of the brachial artery. Am J Cardiol 2001;88:1457e9.
- Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Circulation. 2001 Nov 27;104(22):2673-8. Erratum in: Circulation. 2003 Jul 29;108(4):500.]
- Hendrickson RJ, Cahill PA, Sitzmann JV, Redmond EM. Alcohol enhances basal and flow-stimulated nitric oxide synthase activity in vitro by activating an inhibitory guanine nucleotide binding protein. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999; 289: 1293–300
- Hermansen K. Diet, blood pressure and hypertension. Br J Nutr. 2000 Mar;83 Suppl 1:S113-9. Review
- Houston DK, Ding J, Lee JS, Garcia M, Kanaya AM, Tylavsky FA, Newman AB, Visser M, Kritchevsky SB; Health ABC Study. Dietary fat and cholesterol and risk of cardiovascular disease in older adults: the Health ABC Study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011 Jun;21(6):430-7. Epub 2010 Mar 24.
- Ignarro LJ, Harbison RG, Wood KS, Kadowitz PJ. Activation of purified soluble guanylate cyclase by endothelium-derived relaxing factor from intrapulmonary artery and vein: stimulation by acetylcholine, bradykinin and arachidonic acid. J Pharmacol Exp Ther. 1986;237(3):893–900.
- Jaap AJ, Shore AC, Tooke JE. Relationship of insulin resistance to microvascular dysfunction in subjects with fasting hyperglycaemia. Diabetologia. 1997;40:238–43.
- Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Lüscher TF. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. Circulation. 1995 Mar 1;91(5):1314-9.
- Jones KA, Wong GY, Jankowski CJ, Akao M, Warner DO. cGMP modulation of Ca2+ sensitivity in airway smooth muscle. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 1999;276:L35–L40.

- Kalin R, Righi A, Del Rosso A, Bagchi D, Generini S, Cerinic MM, Das DK. Activin, a grape seed-derived proanthocyanidin extract, reduces plasma levels of oxidative stress and adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin) in systemic sclerosis. Free Radic Res. 2002 Aug;36(8):819-25.
- Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avolio AP, Kelly RP. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. Eur Heart J. 1993 Feb;14(2):160-7. Review.
- Karatzi K, Papamichael C, Aznaouridis K, Karatzis E, Lekakis J, Matsouka C, Boskou G, Chiou A, Sitara M, Feliou G, Kontoyiannis D, Zampelas A, Mavrikakis M. Constituents of red wine other than alcohol improve endothelial function in patients with coronary artery disease. Coron Artery Dis. 2004 Dec;15(8):485-90.
- Karatzi KN, Papamichael CM, Karatzis EN, Papaioannou TG, Aznaouridis KA, Katsichti PP, Stamatelopoulos KS, Zampelas A, Lekakis JP, Mavrikakis ME. Red wine acutely induces favorable effects on wave reflections and central pressures in coronary artery disease patients. Am J Hypertens. 2005 Sep;18(9 Pt 1):1161-7.
- Karatzi K, Papamichael C, Karatzis E, Papaioannou TG, Voidonikola PT, Vamvakou GD, Lekakis J, Zampelas A . Postprandial improvement of endothelial function by red wine and olive oil antioxidants: a synergistic effect of components of the Mediterranean diet. J Am Coll Nutr. 2008 Aug;27(4):448-53
- Karatzi K, Papaioannou TG, Papamichael C, Lekakis J, Stefanadis C, Zampelas A. Red wine, arterial stiffness and central hemodynamics. Curr Pharm Des. 2009;15(3):321-8. Review.
- Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T, Kugiyama K,Ogawa H, Yasue H: Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endotheliumdependent vasodilation of brachial artery. J Am Coll Cardiol 1999, 34(1):146-154
- Kawano H, Motoyama T, Yasue H, Hirai N, Waly HM, Kugiyama K, Ogawa H. Endothelial function fluctuates with diurnal variation in the frequency of ischemic episodes in patients with variant angina. J Am Coll Cardiol. 2002 Jul 17;40(2):266-70.

- Kedzierski RM, Yanagisawa M. Endothelin system: the double-edged sword in health and disease. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2001;41:851–76
- Kelm M, Preik M, Hafner DF, Strauer BE. Evidence for a multifactorial process involved in the impaired flow response to nitric oxide in hypertensive patients with endothelial dysfunction. Hypertension 1996; 27: 346–53.
- Keogh JB, Grieger JA, Noakes M, Clifton PM. Flow-mediated dilatation is impaired by a high-saturated fat diet but not by a high-carbohydrate diet. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005 Jun;25(6):1274-9. Epub 2005 Mar 17.
- Kinlay S, Creager MA, Fukumoto M, Hikita H, Fang JC, Selwyn AP, Ganz P. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. Hypertension. 2001 Nov;38(5):1049-53
- Klabunde, Richard. Cardiovascular Physiology Concepts. (2005) Lippincott Williams & Wilkins. pp. 93–4
- Krnic M, Modun D, Budimir D, Gunjaca G, Jajic I, Vukovic J, Salamunic I, Sutlovic D, Kozina B, Boban M.Comparison of acute effects of red wine, beer and vodka against hyperoxia-induced oxidative stress and increase in arterial stiffness in healthy humans. Atherosclerosis. 2011 Oct;218(2):530-5. Epub 2011 Jul 12.
- Kumar, Abbas,Fausto, Aster Pathologic Basis of Disease (Eighth ed.). 2010. Philadelphia: Saunders Elsevier. p. 493
- Lamas S, Marsden PA, Li GK, Tempst P, Michel T. Endothelial nitric oxide synthase: molecular cloning and characterization of a distinct constitutive enzyme isoform. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992 Jul 15;89(14):6348-52.
- Landmesser, Hornig, Drexler .Vascular Effects of Statins Endothelial Function A Critical Determinant in Atherosclerosis?, Circulation. 2004; 109: II-27-II-33
- Leeson P, Thorne S, Donald A, Mullen M, Clarkson P, Deanfield J. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. Heart. 1997 Jul;78(1):22-7.
- Leikert J, Rathel T, Wohlfart P. Red wine polyphenols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells. Circulation 2002; 106:1614e7.

- Lekakis Jp, Zakopoulos Na, Protogerou Ad, Kotsis Vt, Papaioannou Tg, Stamatelopoulos Ks Et Al. Cardiac hypertrophy in hypertension: Relation to 24-h blood pressure profile and arterial stiffness. Int J Cardiol 2004, 97:29−33
- Lerman A, Zeiher AM. Endothelial Function: Cardiac Events. Circulation. 2005;111:363–8.
- Levick JR. An Introduction to Cardiovascular Physiology. Fourth. Oxford University Press; 2003.
- Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G. Moderate red wine consumption and cardiovascular disease risk: beyond the "French paradox". Semin Thromb Hemost. 2010 Feb;36(1):59-70.
- Mackenzie, I. S., Wilkinson, I. B. Cockcroft, J. R.. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. 2002, Q J Med. 95: 67–74
- Mahieu D, Kips J, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Verbeke F, Gillebert TC, De Backer GG, De Bacquer D, Verdonck P, Van Bortel LM, Segers P; Asklepios investigators. Noninvasive assessment of central and peripheral arterial pressure (waveforms): implications of calibration methods. J Hypertens. 2010 Feb;28(2):300-5.
- Mahmud A, Feely J .Divergent effect of acute and chronic alcohol on arterial stiffness. Am J Hypertens. 2002 Mar;15(3):240-3.
- Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. Hypertension. 2003 Jan;41(1):183-7.
- Mann LB, Folts JD.Effects of ethanol and other constituents of alcoholic beverages on coronary heart disease: a review. Pathophysiology. 2004 Apr;10(2):105-12.
- Margo A. Denke, MD Nutritional and Health Benefits of Beer [Am J Med Sci 2000;320(5):320–326
- Matsuo S, Nakamura Y, Takahashi M, et al. Effect of red wine and ethanol on production of nitric oxide in healthy subjects. Am J Cardiol. 2001;87:1029–1031.
- Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, van den Elzen AP, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Hofman A, Witteman JC.. Moderate alcohol

consumption is associated with reduced arterial stiffness in older adults: the Rotterdam study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005 Nov;60(11):1479-83.

- McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96:272–7.
- McEniery C, Qasem A, Schmitt M, Avolio A, Cockcroft J, Wilkinson I: Endothelin-1 regulates arterial pulse wave velocity in vivo. J Am Coll Cardiol 2003;42:1975–1981.
- McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, McDonnell B, Yasmin, Newby DE, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. Hypertension. 2006 Oct;48(4):602-8. Epub 2006 Aug 28.
- Mceniery Cm, Yasmin, Mcdonnell B, Munnery M, Wallace Sm,Rowe Cv Et Al. Central pressure: Variability and impact of cardiovascular risk factors. The Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. Hypertension 2008, 51:1476−1482
- Michiels C. Endothelial cell functions. J Cell Physiol, 2003; 196:430- 443
- Mikhailidis DP, Jeremy JY, Barradas MA, Green N, Dandona P. Effect of ethanol on vascular prostacyclin (prostaglandin I2) synthesis, platelet aggregation, and platelet thromboxane release. BMJ 1983, 287: 1495-1498
- Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. Br J Pharmacol. 2006 Jan;147 Suppl 1:S193-201.
- Moore TJ, Conlin PR, Ard J, Svetkey LP. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet is effective treatment for stage 1 isolated systolic hypertension. Hypertension. 2001 Aug;38(2):155-8
- Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. Circulation. 1993 Aug;88(2):523-33
- Mottram P, Shige H, Nestel P. Vitamin E improves arterial compliance in middle-aged men and women. Atherosclerosis. 1999 Aug;145(2):399-404.

- Mullan BA, Young IS, Fee H, McCance DR. Ascorbic acid reduces blood pressure and arterial stiffness in type 2 diabetes. Hypertension. 2002 Dec;40(6):804-9.
- Murata M, Ikeda Y, Araki Y, Murakami H, Sato K, Yamamoto M, Watanabe K, Ando Y, Igawa T, Maruyama I. Inhibition by endothelial cells of platelet aggregating activity of thrombin--role of thrombomodulin.Thromb Res. 1988 Jun 1;50(5):647-56.
- Nadar S, Blann AD, Lip GY. Endothelial dysfunction: methods of assessment and application to hypertension. Curr Pharm Des. 2004;10:3591–605
- Nakanishi N, Kawashimo H, Nakamura K, Suzuki K, Yoshida H, Uzura S, Tatara K. Association of alcohol consumption with increase in aortic stiffness: a 9-year longitudinal study in middle-aged Japanese men. Ind Health. 2001 Jan;39(1):24-8
- Ndiaye M, Chataigneau T, Andriantsitohaina R, Stoclet JC, Schini-Kerth VB. Red wine polyphenols cause endothelium-dependent EDHF-mediated relaxations in porcine coronary arteries via a redox-sensitive mechanism. Biochem Biophys Res Commun. 2003 Oct 17;310(2):371-7.
- Nestel P, Shige H, Pomeroy S, Cehun M, Abbey M, Raederstorff D. The n-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase systemic arterial compliance in humans.Am J Clin Nutr. 2002 Aug;76(2):326-30.
- Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Wölfl G, Kostner K, Maurer G, Weidinger F. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. Am J Cardiol. 2000 Jul 15;86(2):207-10
- Nishiwaki M, Ishikawa T, Ito T, Shige H, Tomiyasu K, Nakajima K, Kondo K, Hashimoto H, Saitoh K, Manabe M, et al. . Effects of alcohol on lipoprotein lipase, hepatic lipase, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin:cholesterol acyltransferase in high-density lipoprotein cholesterol elevation. Atherosclerosis. 1994 Nov;111(1):99-109
- Novotny WF. Tissue factor pathway inhibitor. Semin Thromb Hemost. 1994;20(1):101-8. Review.

- Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003 Apr 1;23(4):554-66. Epub 2003 Feb 6. Review
- Ong PGL, Dean TS, Hayward CS, Della Monica PL, Sanders TAB, Collins P . Effect of fat and carbohydrate consumption on endothelial function. Lancet 1999, 354: 2134.
- Pace-Asciak CR, Rounova O, Hahn SE, Diamandis EP, Goldberg DM. Wines and grape juices as modulators of platelet aggregation in healthy human subjects. Clin Chim Acta. 1996 Mar 15;246(1-2):163-82.
- Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature. 1988 Jun 16;333(6174):664-6.
- Papaioannou TG, Karatzi K, Karatzis E, Papamichael C, Lekakis JP. Acute effects of caffeine on arterial stiffness, wave reflections, and central aortic pressures. Am J Hypertens. 2005 Jan;18(1):129-36
- Papaioannou TG, Protogerou AD, Stefanadis C. What to anticipate from pulse pressure amplification. J Am Coll Cardiol. 2010 Mar 9;55(10):1038-40.
- Papaioannou T.G., Moris D., Protogerou A., Stefanadis C. Central Blood Pressure: Non-Invasive Methods And Technology For Its Estimation. Archives Of Hellenic Medicine 2011, 28(3):351-364
- Papamichael CM, Aznaouridis KA, Karatzis EN, Karatzi KN, Stamatelopoulos KS, Vamvakou G, Lekakis JP, Mavrikakis ME. Effect of coffee on endothelial function in healthy subjects: the role of caffeine. Clin Sci (Lond). 2005 Jul;109(1):55-60.
- Papamichael C, Karatzi K, Karatzis E, Papaioannou TG, Katsichti P, Zampelas A, et al. Combined acute effects of red wine consumption and cigarette smoking on hemodynamics of young smokers. J Hypertens 2006; 24: 1287-92.
- Papamichael CM, Karatzi KN, Papaioannou TG, Karatzis EN, Katsichti P, Sideris V, et al. Acute combined effects of olive oil and wine on pressure wave reflections: another beneficial influence of the Mediterranean diet antioxidants? J Hypertens 2008; 26: 223- 9

- Park J, Lee JS, Kim J. Relationship between dietary sodium, potassium, and calcium, anthropometric indexes, and blood pressure in young and middle aged Korean adults. Nutr Res Pract. 2010 Apr;4(2):155-62. Epub 2010 Apr 29
- Pase MP, Grima NA, Sarris J. The effects of dietary and nutrient interventions on arterial stiffness: a systematic review. Am J Clin Nutr. 2011 Feb;93(2):446-54. Epub 2010 Dec 8. Review
- Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin system. Physiol. Rev., 2006, 86 (3): 747–803
- Pellegrini, F.I. Pareti, F. Stabile, A. Brusamolino, P. Simonetti, Effects of moderate consumption of red wine on platelet aggregation and haemostatic variables in healthy volunteers, Eur. J. Clin. Nutr.50 (4) (1996) 209–213.
- Pendurthi UR, Meng F, Mackman N, Rao LV. Mechanism of resveratrol-mediated suppression of tissue factor gene expression. Pendurthi UR, Meng F, Mackman N, Rao LV. Thromb Haemost. 2002 Jan;87(1):155-62.
- Penn JS. (11 March 2008). Retinal and Choroidal Angiogenesis. Springer. pp. 119. Retrieved 26 June 2010.
- Pernow J, Gonon AT, Gourine A. The role of the endothelium for reper fusion injury. Eur Heart J Suppl. 2001;3:C22–C27.
- Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, Ferraro A, Chello M, Mastroroberto P, Verdecchia P, Schillaci G.Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. Circulation. 2001 Jul 10;104(2):191-6.]
- Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. The endothelial surface layer. Pflugers Arch 2000.
- Protogerou AD, Papaioannou TG, Blacher J, Papamichael C, Lekakis J, Safar M. Central blood pressure: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? J Hypertens 2007;25:265–72.
- Quyyumi AA. Prognostic value of endothelial function. Am J Cardiol. 2003 Jun 19;91(12A):19H-24H. Review.

- Ramı´rez Sonia Cortacero-, Miguel Herna´inz-Bermu´ dez de Castro, Antonio Segura-Carretero, Carmen Cruces-Blanco, Alberto Ferna´ndez-Gutie´ rrez. Analysis of beer components by capillary electrophoretic methods Trends in Analytical Chemistry, 2003 Vol. 22, Nos. 7+8
- Ranaivo H, Diebolt M, Andriantsitohaina R. Wine polyphenols induce hypotension and decrease cardiac reactivity and infarct size in rats: involvement of nitric oxide. Br J Pharmacol 2004; 142: 671-8.
- Rasool AH, Rehman A, Wan Yusuf WN, Rahman AR. Vitamin E and its effect on arterial stiffness in postmenopausal women-a randomized controlled trial Int J Clin Pharmacol Ther. 2003 Dec;41(12):587-92.
- Raza K, Carruthers DM, Stevens R, Filer AD, Townend JN, Bacon PA. Infliximab leads to a rapid but transient improvement in endothelial function in patients with primary systemic vasculitis. Ann Rheumatol Dis. 2006;65:946–8.
- Resnick LM. The role of dietary calcium in hypertension: a hierarchical overview. Am J Hypertens. 1999 Jan;12(1 Pt 1):99-112. Review.
- Rhodin JAG. Architecture of the vessel wall. In: Bohr DF, Somlyo AP, Sparks JR HV, Gieger SR, editors. Handbook of Physiology: The Cardiovascular System. The Williams and Wilkins Company; 1980. pp. 1–31.
- Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease; is the effect due to beer, wine or spirits? BMJ 1996;312:731e6.
- Rogerson FM, Chai SY, Schlawe I, Murray WK, Marley PD, Mendelsohn FA. Presence of angiotensin converting enzyme in the adventitia of large blood vessels. J Hypertens. 1992 Jul;10(7):615-20
- Rosenkranz S, Knirel D, Dietrich H, Flesch M, Erdmann E, Böhm M. Inhibition of the PDGF receptor by red wine flavonoids provides a molecular explanation for the "French paradox". FASEB J. 2002 Dec;16(14):1958-60. Epub 2002 Oct 18.
- Ruf JC, Berger JL, Renaud S. Platelet rebound effect of alcohol withdrawal and wine drinking in rats. Relation to tannins and lipid peroxidation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995 Jan;15(1):140-4

- Ruf JC. Alcohol, wine and platelet function. Biol Res. 2004;37(2):209-15
- Russo G, Leopold JA, Loscalzo J .Vasoactive substances: nitric oxide and endothelial dysfunction in atherosclerosis. Vascul Pharmacol. 2002 May;38(5):259-69.
- Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases.Circulation. 2003 Jun 10;107(22):2864-9. Review. No abstract available.
- Safar ME, Blacher J, Protogerou A, Achimastos A. Arterial Stiffness And Central Hemodynamics In Treated Hypertensive Subjects According To Brachial Blood Pressure Classification. J Hypertens 2008, 26:130−137.
- Sandoo Aamer, Jet J.C.S Veldhuijzen van Zanten, George S Metsios, Douglas Carroll, George D Kitas The Endothelium and Its Role in Regulating Vascular Tone;Open Cardiovasc Med J. 2010; 4: 302–312.
- Segers P, Mahieu D, Kips J, Rietzschel ER, De Buyzere ML, De Bacquer D, Bekaert S, De Backer G, Gillebert TC, Verdonck P, Van Bortel LM, on behalf of the Asklepios investigators. Amplification of the pressure pulse in the upper limb in healthy, middle-aged men and women. Hypertension. 2009; 54: 414–420.
- Sidelmann JJ, Gram J, Jespersen J, Kluft C. 2000. Fibrin clot formation and lysis: Basic mechanisms. Semin Thromb Hemost 26:605–618.
- Sierksma A, Lebrun CE, van der Schouw YT, Grobbee DE, Lamberts SW, Hendriks HF, Bots ML. Alcohol consumption in relation to aortic stiffness and aortic wave reflections: a cross-sectional study in healthy postmenopausal women. ν Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004 Feb;24(2):342-8. Epub 2003 Dec 4
- Skurk T, Lee YM, Hauner H . "Angiotensin II and its metabolites stimulate PAI-1 protein release from human adipocytes in primary culture". Hypertension (2001). 37 (5): 1336–40.
- Slomiany BL, Piotrowski J, Slomiany A.Role of endothelin-1 and interleukin-4 in buccal mucosal ulcer healing: effect of chronic alcohol ingestion. Biochem Biophys Res Commun. 1999 Apr 13;257(2):373-7.

- Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, Deanfield JE. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. Br Heart J. 1995 Sep;74(3):247-53.
- Stamler J. The INTERSALT Study: background, methods, findings, and implications .Am J Clin Nutr. 1997 Feb;65(2 Suppl):626S-642S. Review. Erratum in: Am J Clin Nutr 1997 Nov;66(5):1297
- Stamler J, Caggiula AW, Grandits GA. Relation of body mass and alcohol, nutrient, fiber, and caffeine intakes to blood pressure in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Clin Nutr. 1997 Jan;65(1 Suppl):338S-365S.
- Sun H, Mayhan WG. Temporal effect of alcohol consumption on reactivity of pial arterioles: Role of oxygen radicals. Am. J. Physiol. 2001; 280: H992–1001
- Takishima I, Nakamura T, Hirano M, Kitta Y, Kobayashi T, Fujioka D, Saito Y, Watanabe K, Watanabe Y, Mishina H, Obata JE, Kawabata KI, Tamaru S, Kugiyama K. Predictive value of serial assessment of endothelial function in chronic heart failure.]Int J Cardiol. 2011 Mar 1. [Epub ahead of print]
- Tanaka H, Safar ME. Influence of lifestyle modification on arterial stiffness and wave reflections. Am J Hypertens. 2005 Jan;18(1):137-44. Review.
- Tapiero H, Tew KD, Ba GN, Mathé G. Polyphenols: do they play a role in the prevention of human pathologies? Biomed Pharmacother. 2002 Jun;56(4):200-7. Review.
- Teede HJ, McGrath BP, DeSilva L, Cehun M, Fassoulakis A, Nestel PJ. Isoflavones reduce arterial stiffness: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003 Jun 1;23(6):1066-71. Epub 2003 Apr 24.
- Toivanen J, Ylikorkala O, Viinikka L . Ethanol inhibits platelet thromboxane A2 production but has no effect on lung prostacyclin synthesis in human. Thromb Res 1983.

- Tousoulis D, Ntarladimas I, Antoniades C, Vasiliadou C, Tentolouris C, Papageorgiou N, Latsios G, Stefanadis C. Acute effects of different alcoholic beverages on vascular endothelium, inflammatory markers and thrombosis fibrinolysis system. Clin Nutr. 2008 Aug;27(4):594-600. Epub 2008 Mar 4.
- Umesawa M, Sato S, Imano H, Kitamura A, Shimamoto T, Yamagishi K, Tanigawa T, Iso H. Relations between protein intake and blood pressure in Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).Am J Clin Nutr. 2009 Aug;90(2):377-84. Epub 2009 Jun 10.
- Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. Lancet. 1989;2:997–1000.
- Van de Wiel A, Van Golde PM, Kraaijenhagen RJ, von dem Borne PA, Bouma BN, Hart HC Acute inhibitory effect of alcohol on fibrinolysis.. Eur J Clin Invest. 2001 Feb;31(2):164-70
- Vanhoutte Paul M., Endothelial Dysfunction: The First Step Toward Coronary Arteriosclerosis, Circ J 2009; 73: 595 – 601.
- Vita JA, Keaney JF Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? Jr. Circulation. 2002 Aug 6;106(6):640-2.
- Vlachopoulos C, Hirata K, O’rourke Mf. Pressure-altering agents affect central aortic pressures more than is apparent from upper limb measurements in hypertensive patients: The role of arterial wave reflections. Hypertension 2001,38:1456−1460
- Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Panagiotakos D, O'Rourke MF, Stefanadis C. Cigar smoking has an acute detrimental effect on arterial stiffness. Am J Hypertens. 2004 Apr;17(4):299-303.
- Vlachopoulos C, Panagiotakos D, Ioakeimidis N, Dima I, Stefanadis C Chronic coffee consumption has a detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. Am J Clin Nutr. 2005 Jun;81(6):1307-12.
- Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Dima I, Aznaouridis K, Andreadou I, Stefanadis C. Acute effect of black and green tea on aortic stiffness and wave reflections. J Am Coll Nutr. 2006 Jun;25(3):216-23.

- Vogel RA. The Mediterranean diet and endothelial function: Why some dietary fats may be healthy. Clevel Clin J Med, 2000, 67(4): 232-236
- Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. A comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with and without coronary risk factors. Clin Cardiol. 2000 Aug;23(8):571-5.
- Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD . Effect of a single high fat meal on endothelial function in healthy subjects. Am J Cardiol, 1997, 79: 350-354
- Wallerath T, Deckert G, Ternes T. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. Circulation 2002; 106:1652e8.
- Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, Eber B. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. Circulation. 2004 Jan 20;109(2):184-9. Epub 2003 Dec 8.
- Wessler S. Stoll PJ.. "Identity of plasma-activated factor X inhibitor with antithrombin 3 and heparin cofactor". J. Biol. Chem. (1971)246 (11): 3712–3719
- Wollin SD, Jones PJ. Alcohol, red wine and cardiovascular disease. J Nutr. 2001 May;131(5):1401-4. Review
- Wu G, Haynes TE, Li H, Yan W, Meininger CJ.Glutamine metabolism to glucosamine is necessary for glutamine inhibition of endothelial nitric oxide synthesis. Biochem J. 2001 Jan 15;353(Pt 2):245-52.
- Wu G, Meininger CJ. Arginine nutrition and cardiovascular function. J Nutr. 2000 Nov;130(11):2626-9. Review
- Wu G, Meininger CJ. Regulation of nitric oxide synthesis by dietary factors. Annu Rev Nutr. 2002;22:61-86. Epub 2002 Jan 4. Review.
- Xanthopoulou M.N., Fragopoulou E, Kalathara K, Nomikos T, Karantonis HC, Antonopoulou S. Antioxidant and anti-inflammatory activity of red and white wine extracts. Food Chemistry (2010). Pages: 665-672
- Ζαμπέλας Αντώνιος , Κλινική Διαιτολογία & Διατροφή με στοιχεία παθολογίας Τόμος 1, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 2007

- Zenebe W, Pechánová O, Andriantsitohaina R. Red wine polyphenols induce vasorelaxation by increased nitric oxide bioactivity. Physiol Res. 2003;52(4):425-32
- Zhang M, Zhao J, Tong W, Wang A, Huang G, Zhang Y. Associations between Metabolic Syndrome and Its Components and Alcohol Drinking. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2011 May 6. [Epub ahead of print]
- Zilkens RR, Red wine and beer elevate blood pressure in normotensive men.Hypertension. 2005 ;45(5):874-9.

9. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Α. ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΕΞΕΤΑΖΟΕΝΟΥ

Επίδραση της κατανάλωσης μπύρας στην ενδοθηλιακή λειτουργία και την αρτηριακή σκληρία υγιών ανδρών

ΚΩΔΙΚΟΣ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥ_____

Ημερομηνία: _____

Επώνυμο: _____ Όνομα: _____

Τηλέφωνο: _____Κιν: _____
Διεύθυνση:_____

Ηλικία: _____ Ύψος: _____ Βάρος: _____

Β.Μ.Ι.: _____ Περ. Μέσης: _____ Περ.γλουτών:_____

Επίπεδο δραστηριότητας-Είδος: ___Διάρκεια:_____Συχνότητα:_____

Οικογενειακό ιστορικό:_____

_____

Παράγοντες κινδύνου:	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Υπέρταση		
Δυσλιπιδαιμία		
Διαβήτης		
Στεφανιαία νόσος		

Άλλο:_____

Φαρμακευτική αγωγή:_____

Κατανάλωση αλκοόλ: ___Είδος:____Ποσότητα:____Συχνότητα:_____

Καφεϊνούχα ροφήματα:___Είδος:_____Ποσότητα/Συχνότητα: _____

Βιταμίνες, αντιοξειδωτικά: _____

Τσιγάρα:_____ Χρόνια: _____

Β. ΑΝΑΚΛΗΣΗ ΕΙΚΟΣΙΤΕΤΡΑΩΡΟΥ

ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24ΩΡΟΥ

Ονοματεπώνυμο: Κωδικός Εθελοντή:

Ημερομηνία:

Ώρα	**Είδος τροφής** **Τρόπος μαγειρέματος**	**Εμπορική Ονομασία**	**Ποσότητα**
Πρόγευμα			
Ενδιάμεσα			
Μεσημεριανό	Συνοδεύσατε με: Τυρί: Ψωμί: Σαλάτα: Ποτό:		

Απογευματινό			
Δείπνο	Συνοδεύσατε με: Τυρί: Ψωμί: Σαλάτα: Ποτό:		
Προ του ύπνου			

Καπνίσατε;.....

Ηπιατε ποτό/ καφέ/ τσάι;.....Ώρα;.....

Γ. ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥ

Ενημερωτικό σημείωμα εθελοντών

Κύριε/α _____ εξεταστήκατε στο εργαστήριο καρδιαγγειακής μελέτης σήμερα _____.

Τα επόμενα ραντεβού σας είναι :

1) _____

2) _____

Σας υπενθυμίζουμε να μην αλλάζετε τις ήδη υπάρχουσες διατροφικές σας συνήθειες στο διάστημα μεταξύ των μετρήσεων, να διατηρείτε το βάρος σας και την ίδια φυσική δραστηριότητα!

Επιπλέον μην ξεχνάτε να αποφύγετε την κατανάλωση οποιουδήποτε λιπαρού γεύματος πριν την εξέταση (π.χ. πίτσα, κόκκινο κρέας, γλυκά, πάστες, fast food ή τηγανιτά τρόφιμα) καθώς και την κατανάλωση μπύρας ή άλλου αλκοολούχου ποτού, καφέ ή τσαγιού από το μεσημέρι της προηγούμενης ημέρας και μετά. Επίσης απέχετε από άσκηση την προηγούμενη ημέρα!

Τέλος θυμηθείτε να τηρείτε την 10-12 ώρη νηστεία πριν από την άφιξη στο εργαστήριο!

Ευχαριστούμε!