

ΤΙΤΛΟΣ: Η ευεργετική επίδραση της μεσογειακής διατροφής στη γονιδιακή έκφραση όσον αφορά την αντιμετώπιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Επιμέλεια εργασίας: Αθανασιάδης Αθανάσιος

Επιβλέπων καθηγητής: Δεδούσης Γ.

Μέλη επιτροπής : Ζαμπέλας Α., Παναγιωτάκος Δ.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΩΜΕΓΑ-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ

A. Ωμέγα-3 και προσταγλανδίνες.....	8
A.1. Η υπερβολική παραγωγή προσταγλανδινών είναι αιτία πολλών ασθενειών.....	8
A.2. Προέλευση των επικίνδυνων προσταγλανδινών και χρήση των ωμέγα-3 για την καταπολέμησή τους.....	9
B. Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και καρδιαγγειακά	11
B.1. Ωμέγα-3 και θρόμβωση	11
B.2. Ωμέγα-3 και συσσώρευση αιμοπεταλίων	12
B.3. Ωμέγα-3 και αρρυθμίες.....	14
B.4. Ωμέγα-3 και αρτηριακή πίεση.....	15
B.5. Ωμέγα-3 και ινωδογόνο.....	16
Γ. Ωμέγα-3 και διαβήτης.....	16

Δ. Ωμέγα-3 και χρόνιες φλεγμονές.....	18
E. Αλληλεπίδραση ωμέγα-3 με γονίδια για την αντιμετώπιση της αρτηριοσκλήρωσης	
E.1. Ω-3 και TNF-α, IL-1β, προσταγλανδίνη E2, λιποπρωτεϊνική λιπάση και NO...	19
E.2. Ω-3 και IL-1, IL-2 , κανάλια Na και παρασυμπαθητικός τόνος	20
E.3. Ω-3 και μόρια προσκόλλησης VCAM-1, ICAM-1, E-selectin.....	21
E.4. Ω-3 και οι παράγοντες PDGF και MCP-1	22
E.5. Ω-3 και πολλαπλασιασμός των VSMC.....	23
E.6. Ω-3 και προστασία από την απόπτωση μέσω της πρωτεΐνης Cflip.....	24

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : ΕΛΑΙΟΛΑΔΟ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ

A. Ελαιόλαδο και VCAM-1, ICAM-1, NF-κB και AP-1.....	26
B. Ελαιόλαδο και IL-1β, προσταγλανδίνη E2 και κυκλο-οξυγενάση 2.....	28
Γ. Ελαιόλαδο και R.O.S, γλουταθειόνη και NF-κB.....	30

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΦΡΟΥΤΑ, ΛΑΧΑΝΙΚΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ

A. Βιταμίνη E και καρδιαγγειακά.....	34
A.1. Πηγές βιταμίνης E.....	34
A.2. Βιταμίνη E και νιτρικό οξείδιο.....	35
A.3. Βιταμίνη E και πρωτεϊνική κινάση C και φωσφατάση 2 ^A	35
A.4. Βιταμίνη E και κυκλο-οξυγενάση 2 και 5- λιποξυγενάση.....	36
A.5. Βιταμίνη E και συνθάση νιτρικού οξειδίου και δισμουτάση υπεροξειδίων....	37
A.6. Βιταμίνη E και μεταγραφικοί παράγοντες.....	37
A.7. Βιταμίνη E και μόρια προσκόλλησης στο ενδοθήλιο.....	39
A.8. Βιταμίνη E και απόπτωση κυττάρων.....	40
A.9. Ρύθμιση γονιδιακής έκφρασης από βιταμίνη E.....	41
A.10. Γονίδια που επηρεάζονται από τη βιταμίνη E.....	42
B. Βιταμίνη C και καρδιαγγειακά.....	44

B.1. Πηγές βιταμίνης C.....	44
B.2. Βιταμίνη C, NF-κB και p38 MARK (Mitogen Activating Protein Kinase).....	45
B.3. Βιταμίνη C και απόπτωση κυττάρων.....	47
B.4. Βιταμίνη C και C-αντιδραστική πρωτεΐνη.....	49
B.5. Βιταμίνη C και διαφοροποίηση των VSMC.....	50
Γ. Βιταμίνη A και καρδιαγγειακά.....	51
Γ.1. Πηγές βιταμίνης A.....	51
Γ.2. Βιταμίνη A και ο AT-1R (υποδοχέας αγγειοτενσίνης II)	51
Δ. Φυλλικό οξύ , ομοκυστεΐνη και καρδιαγγειακά.....	53
Δ.1. Φυλλικό οξύ και ομοκυστεΐνη.....	53
Δ.2. Ομοκυστεΐνη και κολλαγόνο αρτηριακών SMC.....	54
Δ.3.Ομοκυστεΐνη και απόπτωση ενδοθηλιακών κυττάρων.....	54
Δ.4. Ομοκυστεΐνη και ο παράγοντας αύξησης VEGF.....	54
Δ.5. Ομοκυστεΐνη και έκφραση του MCP-1 και του υποδοχέα CCR-2.....	55
Δ.6. Ομοκυστεΐνη και ο υποδοχέας LOX-1.....	55
Δ.7. Ομοκυστεΐνη και ο παράγοντας PAI-1.....	56
E. Μαγνήσιο και καρδιαγγειακά.....	56
E.1. Μαγνήσιο και γονίδια που εμπλέκονται στην αρτηριοσκλήρωση.....	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΚΟΚΚΙΝΟ ΚΡΑΣΙ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ	
A. Κόκκινο κρασί και VCAM-1, ICAM-1, E-selectin και NF-κB.....	58
B. Κόκκινο κρασί και νιτρικό οξύ.....	59
Γ. Κόκκινο κρασί και επίδραση στον πολλαπλασιασμό των VSMC μέσω της cyclin-A	
Δ. Κόκκινο κρασί και έκφραση του παράγοντα ιστού TF.....	61
E. Κόκκινο κρασί και έκφραση των endothelin-1, MCP-1, AP-1 και PKC.....	62

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

A. Μεσογειακή διατροφή και ενεργοποιημένος παράγοντας VII (activated factor)..	64
B. Διατροφή και πολυμορφισμός –219 G—T στο γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης E..	65
Γ. Η επίδραση των PUFA στην HDL επηρεάζεται από τον πολυμορφισμό –75 G—A στο γονίδιο της APOE.....	67
Δ. Επίδραση της μεσογειακής διατροφής και του πολυμορφισμού 677C—T του γονιδίου MTHFR στις συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης.....	67
E. Πολυμορφισμοί στο γονίδιο του PON-1 προστατεύουν από την αρτηριοσκλήρωση.....	68

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ

A. Παχυσαρκία και καρδιαγγειακά.....	70
A.1. Γονίδια που εμπλέκονται στην παθογένεση της παχυσαρκίας.....	70
A.2. Επίδραση της πρόσληψης πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε αυτά τα γονίδια.....	73
B. Γονίδια που επηρεάζουν λειτουργίες του καρδιαγγειακού συστήματος.....	75
B.1. Γονίδια που κωδικοποιούν μεταφορικές πρωτεΐνες λιπιδίων.....	75
B.2. Γονίδια που κωδικοποιούν λιποπρωτεϊνικούς υποδοχείς.....	77
B.3. Γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες υπεύθυνες για την αρτηριοσκλήρωση.....	78
B.4. Γονίδια που κωδικοποιούν παράγοντες που εμπλέκονται στην αρτηρ. Πίεση	78
B.5. Γονίδια που κωδικοποιούν παράγοντες του αιμοστατικού συστήματος.....	79
B.6. Γονίδια που κωδικοποιούν παράγοντες που ελέγχουν την ομοκυστεΐνη.....	80
Γ. Επίδραση των πολυακόρεστων Λ.Ο στον παράγοντα PPAR.....	81

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μελέτη των επτά χωρών

Στην αρχή της δεκαετίας του '50 αρκετοί ερευνητές είχαν παρατηρήσει ότι οι διαφορές στον τρόπο ζωής και πιθανόν και στον τρόπο διατροφής μπορούσαν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση των καρδιαγγειακών παθήσεων. Μόνο ένας όμως, ο Ancel Keys, αποφάσισε να διεξάγει συγκριτική μελέτη διάφορων πληθυσμών ώστε να τεκμηριώσει αυτή τη θεωρία (25).

Το 1956 επέλεξε 7 χώρες για να τις συγκρίνει μεταξύ τους: Φιλανδία, Ηνωμένες Πολιτείες, Ολλανδία, Ιταλία, Γιουγκοσλαβία, Ιαπωνία και Ελλάδα (Κέρκυρα, Κρήτη). Η καθεμιά από τις χώρες αυτές αναλάμβανε την υποχρέωση να θέσει στη διάθεσή του τουλάχιστον μία ομάδα από 1000 άτομα, ηλικίας από 40 έως 59 ετών. Όλες τους θα κατέβαλαν προσπάθεια να παρουσιάσουν περισσότερες από μία ομάδες που να προέρχονται από περιοχές ολότελα διαφορετικές μεταξύ τους. Με τον τρόπο αυτό ο Ancel Keys μπόρεσε να συγκρίνει στην Ιαπωνία, για παράδειγμα, μια περιοχή παράκτια, όπου γινόταν μεγάλη κατανάλωση ψαριών, με μια αγροτική περιοχή. Από την Ελλάδα κράτησε ομάδες από την Κέρκυρα και την Κρήτη λόγω του διαφορετικού βαθμού εκσυγχρονισμού στον τρόπο διαβίωσης του πληθυσμού. Συνολικά, επρόκειτο για αγροτικούς πληθυσμούς, ελάχιστα επηρεασμένους από τη μεταπολεμική κοινωνικο-οικονομική εξέλιξη: η επίδραση των διατροφικών συνηθειών τους στα καρδιακά επεισόδια ήταν δυνατόν να παρακολουθηθεί για πολλά χρόνια. Στην έρευνα αυτή δόθηκε το όνομα «Μελέτη των επτά χωρών» (26).

Η διαφορά στην κατάσταση της υγείας ανάμεσα στους Κρητικούς και στους υπόλοιπους εξεταζόμενους ήταν αξιοσημείωτη. Σε σύγκριση με τους Αμερικανούς, για παράδειγμα, οι Κρητικού είχαν τα μισά ποσοστά θανάτων από καρκίνο και το

εκπληκτικό ποσοστό του 1/20 της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο. Σε σύγκριση με τους Ιάπωνες το ποσοστό θνησιμότητας των Κρητικών μειωνόταν στο μισό-παρόλο που η διαίτα της Κρήτης περιείχε κατά 40% λίπη, ήταν δηλαδή τρεις φορές περισσότερο λιπαρή από τη γιαπωνέζικη διαίτα. Μεγάλη έκπληξη όμως προκάλεσε το γεγονός ότι οι Κρητικοί είχαν το μισό ποσοστό θανάτων και σε σχέση με τους Ιταλούς παρόλο που και οι δύο ομάδες ανδρών κατανάλωναν τρόφιμα από τη μεσόγειο και είχαν δίαιτες πλούσιες σε ελαιόλαδο, όσπρια, φρούτα και λαχανικά. Στη διαίτα της Κρήτης υπήρχε κάτι το μοναδικό, το οποίο όμως εκείνη την εποχή η ιατρική επιστήμη δεν μπορούσε να προσδιορίσει (Η κυριότερη εικασία ήταν ότι σημαντικό ρόλο έπαιζαν τα λίγα κορεσμένα λίπη της και η υψηλή περιεκτικότητα σε ελαιόλαδο) (24).

Οι επιστήμονες ανακάλυψαν ότι η Κρητική διατροφή περιείχε μια ιδανική αναλογία απαραίτητων λιπαρών οξέων. Ορισμένα άγρια φυτά περιέχουν πολύ περισσότερα ωμέγα-3 λιπαρά από τα καλλιεργημένα. Οι κάτοικοι της Κρήτης τρώνε μεγάλες ποσότητες από χόρτα και άγρια φυτά, όπως η γλιστρίδα (αντράκλα). Αυτό το κρυφό δώρο των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στην κρητική διαίτα αποτελούσε έναν από τους λόγους της εκπληκτικής υγείας των Κρητικών (52).

Lyon Diet Heart Study

Λίγα χρόνια αργότερα ο Σερζ Ρενό και ο Μισέλ Ντε Λορζερίλ, πραγματοποίησαν την έρευνα που ονομάστηκε Lyon Diet Heart Study, στο πλαίσιο της οποίας οι Ρενό και Λορζερίλ υπέβαλαν από τη μία πλευρά 302 ασθενείς που επέζησαν από καρδιακή προσβολή σε μία παραδοσιακή διαίτα για την καρδιά (τη «μετριοπαθή» διαίτα που τη συνιστούσε η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, η American Heart Association-

ΑΗΑ) και από την άλλη πλευρά μία ανάλογη ομάδα ασθενών σε μια ελαφρά τροποποιημένη εκδοχή της Κρητικής διαίτας. Αυτή η νέα διαίτα βασιζόταν στο λάδι κανόλα, που κυκλοφορεί στην Αμερική και στο ελαιόλαδο και η αναλογία ω-6 / ω-3 λιπαρών οξέων που περιείχε ήταν 4/1 , πολύ χαμηλότερη από την αντίστοιχη διαίτα της ΑΗΑ και την παραδοσιακή δυτική διαίτα. Η Κρητική διαίτα είχε επίσης χαμηλότερη περιεκτικότητα κόκκινων κρεάτων και αλλαντικών , ενώ περιλάμβανε πολλά ψάρια, δημητριακά, φρούτα και λαχανικά. Η κατανάλωση οινοπνεύματος κυρίως με τη μορφή του κόκκινου κρασιού ήταν μέτρια και η χρησιμοποίηση του ελαιολάδου ως μοναδικής προστιθέμενης αξίας ήταν σαφώς ανώτερη. Συνολικά περιείχε λίπος σε ποσοστό 35% , σε αντίθεση με το διαιτολόγιο της ΑΗΑ, που περιείχε λίπος σε ποσοστό 30% (13).

Τα κλινικά αποτελέσματα της έρευνας έγραψαν ιστορία. Μόλις τέσσερις μήνες αργότερα οι ερευνητές ανακάλυψαν ότι οι θάνατοι των ασθενών που τρέφονταν με το Κρητικό διαιτολόγιο ήταν πολύ λιγότεροι από εκείνους τους ασθενών οι οποίοι ακολουθούσαν τη διαίτα της ΑΗΑ. Αυτό το γεγονός είναι από μόνο του αξιοσημείωτο , γιατί ποτέ άλλοτε στο παρελθόν κάποια διαίτα ή φάρμακο για την καρδιά είχαν δείξει ότι μπορούν να έχουν σωτήρια αποτελέσματα, προτού οι ασθενείς τα χρησιμοποιήσουν σε διάστημα μικρότερο των έξι μηνών. Και ο αριθμός των ασθενών που επιβίωναν , όσο περνούσε ο καιρός μεγάλωνε. Μετά από δύο χρόνια η έρευνα σταμάτησε. Σε σύγκριση με τους ασθενείς της ΑΗΑ , οι ασθενείς της κρητικής διαίτας διέτρεχαν λιγότερο κίνδυνο να πεθάνουν από καρδιαγγειακή νόσο ή να υποφέρουν από καρδιακή ανεπάρκεια ή να πάθουν καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο σε ένα χωρίς ποσοστό της τάξης του 76% . Η νέα διαίτα αποδειχθεί περισσότερο αποτελεσματική στη διάσωση ζωών από οποιαδήποτε άλλη, καθώς και από οποιοδήποτε φάρμακο, τρόπο ζωής ή συνδυασμό αυτών. Τα αποτελέσματα της Lyon Heart Study

δημοσιεύτηκαν στα πολύ έγκυρα περιοδικά, τα The Lancet και The American Journal of Clinical Nutrition (49) .

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΩΜΕΓΑ-3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ.

A. Ωμέγα-3 και προσταγλανδίνες

A.1. Η υπερβολική παραγωγή προσταγλανδινών είναι αιτία πολλών ασθενειών

Τα ψάρια είναι πλούσια σε ωμέγα-3 λιπαρά οξέα. Αντίθετα, το λίπος ή τα έλαια των φυτών της ξηράς καθώς και το κρέας των ζώων που τρέφονται με αυτά είναι γεμάτα από λιπαρά οξέα ωμέγα-6 που διασπώνται με διαφορετικό τρόπο στο σώμα. Αν τα ωμέγα-6 είναι περισσότερα όπως συμβαίνει συνήθως με τη δυτική διατροφή, διεγείρουν τα κύτταρα σε μια φρενήρη δραστηριότητα , απελευθερώνοντας περισσότερες προσταγλανδίνες και παρόμοιες ορμόνες που σπέρνουν την καταστροφή στο σώμα (8).

Η υπερβολική παραγωγή προσταγλανδινών και παρόμοιων αγγελιοφόρων που μοιάζουν με ορμόνες και ονομάζονται λευκοτρίνες στέλνει σήμα στα κύτταρα να εκτελέσουν μια πλειάδα πολύπλοκων βιοχημικών αντιδράσεων που εμφανίζονται ως πολλαπλές ασθένειες. Φυσικά όταν η ισορροπία ανάμεσα στις προσταγλανδίνες και τις λευκοτρίνες είναι σωστή δημιουργούνται αντιδράσεις που βελτιώνουν την υγεία. Όμως σε μεγάλες ποσότητες, ορισμένα είδη καταστρέφουν το σώμα, κάνοντας τα κύτταρα να κυκλοφορούν ανεξέλεγκτα και να δημιουργούν θρόμβους , να συστέλλουν και να διαστέλλουν απότομα τα αιμοφόρα αγγεία και τις βρογχικές οδούς , να δημιουργούν καρδιακούς σπασμούς και να στέλνουν ομάδες αντισωμάτων για την εξόντωση

ανύπαρκτων απειλών, τα οποία επιτίθενται σε απόλυτα υγιείς ιστούς δημιουργώντας φλεγμονές. Με άλλα λόγια ακόμα οι ξέφρενες προσταγλανδίνες και οι παρόμοιοι κυτταρικοί αγγελιοφόροι είναι πιθανοί δημιουργοί διαφόρων ασθενειών (8).

A.2. Προέλευση των επικίνδυνων προσταγλανδινών και χρήση των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων για την καταπολέμησή τους.

Ποια είναι, όμως, η προέλευση αυτών των επικίνδυνων προσταγλανδινών; Το 1965, Σουηδοί ερευνητές ανακάλυψαν ότι οι προσταγλανδίνες αποτελούνται από ένα λιπαρό οξύ, που ονομάζεται αραχιδονικό οξύ. Όταν τρώνε ακόρεστο λίπος σε τροφές από φυτά ή από ζώα της ξηράς που τρέφονται με αυτά τα φυτά, το λίπος μεταλλάσσεται στο σώμα σε αραχιδονικό οξύ. Τα ένζυμα μεταβάλλουν το αραχιδονικό οξύ σε εξαιρετικά ισχυρούς φυσιολογικούς παράγοντες όπως , προσταγλανδίνες και λευκοτριένια(54).

Προφανώς , αν μειωθεί η μετάλλαξη του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλανδίνες, η διαδικασία της ασθένειας μπορεί να σταματήσει πριν καλά καλά ξεκινήσει. Τα συμπτώματα εξαφανίζονται ή δεν εμφανίζονται καθόλου και αυτό μπορεί να επιτευχθεί τρώγοντας θαλασσινά . Οι επιστήμονες πιστεύουν ότι με αυτόν τον τρόπο παρέχεται στα κύτταρα περισσότερο θαλάσσιο λίπος ωμέγα-3 , το οποίο ελέγχει την πιθανή καταστροφή που προκαλεί το λίπος της ξηράς ωμέγα-6, κάθε φορά που απελευθερώνει αραχιδονικό οξύ. Όταν υπάρχει μεγαλύτερη ποσότητα λιπαρών οξέων ωμέγα-3 , εξασθενίζουν την ικανότητα των λιπαρών οξέων ωμέγα-6 της ξηράς και τη θέτουν εκτός ελέγχου. Τα ω-3 εισχωρούν στις κυτταρικές μεμβράνες εκτοπίζοντας τα ισχυρά ω-6 και πολλές φορές επικάθονται στους χώρους υποδοχείς της προσταγλανδίνης εμποδίζοντας τη φρενήρη συμπεριφορά τους. Έτσι, τα ω-3 μειώνουν την ταχύτητα με την οποία τα λιπαρά οξέα ω-6 διεγείρουν το μηχανισμό του αραχιδονικού οξέος, ώστε

να απελευθερώνει λιγότερες καταστρεπτικές προσταγλανδίνες. Τα ω-3 μπορούν, επίσης, να μειώσουν επιλεκτικά την υπερπαραγωγή ορισμένων βλαβερών προσταγλανδινών και να αυξήσουν την παραγωγή των ωφέλιμων (54).

Τα ιχθυέλαια ω-3 μοιάζουν πολύ με την ασπιρίνη (και άλλους αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, ρυθμιστές του ανοσοποιητικού συστήματος και αντιθρομβωτικά). Παρόλο που η ασπιρίνη χρησιμοποιείται από την αρχαιότητα , μόλις το 1971 ο βραβευμένος με Nobel John Vane ανακάλυψε το θεραπευτικό μηχανισμό της: η ασπιρίνη εμποδίζει τα ένζυμα που παράγουν προσταγλανδίνες οι οποίες προκαλούν πονοκεφάλους και πόνο (50).

Σχεδόν κανένας δεν έδωσε προσοχή τον επόμενο χρόνο, όταν ένας νεαρός επιστήμονας από το Michigan ανακοίνωσε σε ένα επιστημονικό συνέδριο στη Βιέννη ότι ορισμένα συστατικά των ιχθυέλαιων κάνουν ουσιαστικά το ίδιο πράγμα. Ενώ εξέταζε εξονυχιστικά διάφορα λιπαρά οξέα , ανακάλυψε ότι τα πολυακόρεστα λίπη , γνωστά ως ω-3 κατέστειλαν επίσης την ικανότητα του αραχιδονικού οξέος να παράγει προσταγλανδίνες. Τα αποτελέσματα έμοιαζαν ξεκάθαρα στον επιστήμονα William Lands, καθηγητή βιολογικής χημείας στο πανεπιστήμιο του Illinois στο Σικάγο. Η κατανάλωση λιπαρών οξέων ω-3 που υπάρχουν στα ψάρια μειώνει τις προσταγλανδίνες . Η διαπίστωση του Lands, ήταν η πιο βασική εξήγηση για τον τρόπο με τον οποίο τα ιχθυέλαια επηρεάζουν τις ανθρώπινες λειτουργίες. Όμως, με τις ανακαλύψεις της θρομβοξάνης(1975), μιας προσταγλανδίνης που κάνει τα αιμοκύτταρα να δημιουργούν επικίνδυνους θρόμβους που φράζουν τα αιμοφόρα αγγεία, και των λευκοτρινών(1979), των κυτταρικών αγγελιαφόρων που βοηθούν στον έλεγχο του ανοσοποιητικού συστήματος και των φλεγμονών, η έρευνα αναζωπυρώθηκε (50).

B. Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και καρδιαγγειακά

B.1. Ωμέγα-3 και θρόμβωση

Δύο Δανοί ερευνητές ο Jorn Dyerberg και ο Hans Olaf Bang , ξεκίνησαν το 1977 τις γνωστές σήμερα μελέτες στους Εσκιμώους. Ανέλυσαν το αίμα κάποιων Εσκιμώων και επιβεβαίωσαν ότι ήταν πιο αραιό και ότι είχε λιγότερη κακή χοληστερίνη LDL και περισσότερη καλή HDL. Απέδωσαν το γεγονός στην πλούσια σε ψάρια διατροφή τους. Ερευνητές του πανεπιστημίου του Όρεγκον άρχισαν να χορηγούν σε μια ομάδα Αμερικανών περίπου 6,5 κουταλιές έλαιο σολομού την ημέρα και διαπίστωσαν ελαφρά μείωση της χοληστερίνης και των τριγλυκεριδίων και παράταση της αιμορραγίας από 7 λεπτά σε δέκα (8).

Ο dr. Lands αποφάσισε να ταΐσει για τρεις εβδομάδες σκύλους, γάτες και ποντίκια με ιχθυέλαια πλούσια σε ωμέγα-3. Τα αποτελέσματα ήταν εκπληκτικά: λιγότερες καρδιακές προσβολές και θρομβώσεις και μικρότερη βλάβη στις αρτηρίες , που δημιουργείται για παράδειγμα όταν φράζουν τα αιμοφόρα αγγεία εμποδίζοντας την κυκλοφορία του αίματος. Στις γάτες τα ιχθυέλαια μείωσαν την εγκεφαλική βλάβη λόγω εγκεφαλικού. Οι σκύλοι που τράφηκαν με ωμέγα-3 υπέστησαν φθορά στον καρδιακό μυ σε ποσοστό 3% , σε σύγκριση με τους σκύλους που δεν είχαν τραφεί με ω-3 και είχαν φθορά σε ποσοστό 25%. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι τα ιχθυέλαια κάνουν το αίμα λιγότερο παχύρρευστο , με αποτέλεσμα να κυκλοφορεί πιο ελεύθερα. Το θαυμαστό φαινόμενο είναι ότι οι κυτταρικές μεμβράνες γεμάτες από ω-3 είναι πιο ρευστές και εύκαμπτες. Έτσι, τα κύτταρα στριμώνονται πιο εύκολα στα τριχοειδή αγγεία, παρέχοντας στους ιστούς το απαραίτητο οξυγόνο. Αυτό μπορεί να σώσει τη

ζωή σε άτομα με στένωση των αιμοφόρων αγγείων που παρατηρείται συχνά έπειτα, από κάποια ηλικία (50).

Αναμφισβήτητα, τα ιχθυέλαια προστατεύουν από τη θρόμβωση. Σε μια πρώτη μελέτη του, ο δρ. Lands διαπίστωσε ότι το αίμα του είχε μικρότερη τάση να δημιουργεί θρόμβους από τη στιγμή που άρχισε να πίνει μια κουταλιά ιχθυέλαιο κάθε πρωί, μεσημέρι και βράδυ ,για ένα μήνα. Πολλές άλλες μελέτες, κυρίως στην Ιαπωνία δείχνουν το ίδιο. Οι Ιάπωνες που ασχολούνται επαγγελματικά με το ψάρεμα και τρώνε πολλά από τα ψάρια που πιάνουν έχουν αίμα με μικρότερη τάση για θρόμβωση απ' ότι οι Ιάπωνες που εργάζονται στα χωράφια (50).

Ο δρ Lands αναφέρει ότι οι προσταγλανδίνες και οι λευκοτρίνες μοιάζουν να παίζουν κάποιο ρόλο στο σχηματισμό της αρτηριακής πλάκας ,στη στηθάγχη και στους αγγειακούς σπασμούς που μπορούν να προκαλέσουν θάνατο. Η προσταγλανδίνη θρομβοξάνη, για παράδειγμα, είναι γνωστό πως συστέλλει τα αιμοφόρα αγγεία, προκαλεί αγγειοσπασμούς των στεφανιαίων αρτηριών και στηθάγχη . Και οι ενδοκυτταρικοί παράγοντες επικοινωνίας πιστεύεται ότι βοηθούν τα κύτταρα να επικολλούνται πάνω στα αρτηριακά τοιχώματα και να μαζεύουν τη χοληστερίνη που κυκλοφορεί για να δημιουργούν μεγαλύτερα στρώματα πλάκας. Εμποδίζοντας όλες αυτές τις διαδικασίες που προκαλούν καρδιοπάθειες, οι θαλασσινές τροφές σώζουν εκατομμύρια ζωές (50).

B.2. Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και συσσώρευση αιμοπεταλίων

Οι Bang και Dyerberg είχαν παρατηρήσει πως οι Εσκιμώοι πέθαιναν συχνά από αιμορραγίες. Μετά από διάφορα πειράματα διαπίστωσαν ότι το αίμα τους χρειαζόταν πολύ περισσότερο χρόνο για να πήξει . Στο σταμάτημα της αιμορραγίας αρχικά

εμπλέκονται τα αιμοπετάλια, που αντιπροσωπεύουν τα μικρότερα κύτταρα του αίματος. Ο βασικός τους ρόλος είναι να επικολλώνται στα τοιχώματα του αιμορραγούντος αγγείου και να συσσωματώνονται μεταξύ τους: σχηματίζεται τότε ένα βύσμα, που μέσα σε μερικά δευτερόλεπτα φράσσει τη ρωγμή στο τοίχωμα του αγγείου. Ο μηχανισμός αυτός είναι ουσιώδης για την επιβίωσή μας, αλλά όταν τίθεται σε λειτουργία, χωρίς αυτό να είναι φυσιολογικά απαραίτητο, τότε προκαλείται θρόμβωση. Μήπως η ιχθυοφαγία προστατεύει, προλαμβάνοντας μάλλον την εμφάνιση θρόμβωσης, παρά σταματώντας την ανάπτυξη αρτηριοσκλήρωσης που συνδέεται με τη χοληστερόλη; Πράγματι πολλές έρευνες επιβεβαίωσαν την παρατήρηση πως μια διαίτα πλούσια σε ψάρι ή ιχθυέλαια παρατείνει τη διάρκεια της αιμορραγίας (4).

Μετά από πειράματα του Arne Nordoy αποδείχθηκε ότι η συνάθροιση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από το κολλαγόνο συνδέεται στο επίπεδο του αίματος με το κυριότερο λιπαρό οξύ (EPA) του ιχθυέλαιου. Επιβεβαιώνονταν έτσι οι προγενέστερες έρευνες που είχαν γίνει από τον Vas Dias (1982) σε κουνέλια και οι οποίες είχαν δείξει πως το ιχθυέλαιο έχει την ιδιότητα να αναστέλλει τη συνάθροιση που προκαλείται από το κολλαγόνο (42).

Μετά από διάφορα πειράματα παρατηρήθηκε επίσης ότι ενδεχόμενη μείωση της συνάθροισης θα έπρεπε να αποδοθεί στην ασθενέστερη κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών τα οποία αντικαθιστούσε το ιχθυέλαιο. Στη συνέχεια ο Houvelingen (1988) απέδειξε με έρευνες σε ανθρώπους πως η κατανάλωση σκουμπριού μείωνε αξιοσημείωτα τη συνάθροιση που οφειλόταν στο κολλαγόνο. Αυτά τα συμπεράσματα μπορούσαν να ερμηνεύσουν την παράταση του χρόνου αιμορραγίας στους Εσκιμώους, αφού το κολλαγόνο του τοιχώματος των αγγείων που έχουν υποστεί κάποια βλάβη αποτελεί σαφώς ένα από τα ερεθίσματα που ευθύνονται για την

προσκόλληση των αιμοπεταλίων στα χείλη της πληγής και για τη συνάθροισή τους με σκοπό τη στάση της αιμορραγίας (20).

Θα έπρεπε τώρα να αποδειχθεί πως μείωση της ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων στη συνάθροιση, οφειλόμενη στο κολλαγόνο ευθύνεται για τη μείωση των επεισοδίων της στεφανιαίας. Η έρευνα έγινε με την ομάδα του P.C. Elwood, στο Cardiff της Ουαλίας, ομάδα που αποτελεί πολύ γνωστή επιδημιολογική μονάδα του Medical Research Council.. Διαπιστώθηκαν τότε οι αναμενόμενες σχέσεις με το έμφραγμα μυοκαρδίου και βγήκε το συμπέρασμα πως η θρόμβωση της στεφανιαίας εξαρτάται τουλάχιστον μερικώς από την ανταπόκριση των αιμοπεταλίων στη συνάθροιση. Η παρεμβατική εργασία του Burr (1989), που αποδείκνυε πως η κατανάλωση δύο γευμάτων την εβδομάδα με ψαρικά μείωνε σύντομα τη θνησιμότητα από έμφραγμα κατά 30% και πλέον, χωρίς να επιφέρει μεταβολή της χοληστερόλης του ορού, επιβεβαίωσε σαφώς το γεγονός πως ο προστατευτικός παράγοντας της ιχθυοφαγίας δεν είχε πρόσβαση στη χοληστερόλη. Επειδή ήταν κυρίως ο αριθμός των θανατηφόρων εμφραγμάτων που ελαττωνόταν συνεπάγεται πως η ιχθυοφαγία πρέπει να μειώνει τον κίνδυνο θρόμβωσης μειώνοντας ενδεχομένως την ανταπόκριση των αιμοπεταλίων στη συνάθροιση (14).

Ένα έμφραγμα, είτε είναι θανατηφόρο είτε όχι, προκαλείται πάντα από μια θρόμβωση στις στεφανιαίες. Η θρόμβωση αυτή θα μπορούσε να είναι λιγότερη σοβαρή χάρις στην ιχθυοφαγία. Με αυτόν τον τρόπο, οι αρρυθμίες που συνοδεύουν τη θρόμβωση θα γίνουν λιγότερο συχνές και λιγότερο επικίνδυνες (14).

B.3. Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και αρρυθμίες

Η αρρυθμία είναι μια ανωμαλία του καρδιακού ρυθμού, η οποία στον ανώτερο βαθμό της γίνεται κοιλιακή μαρμαρυγή, πράγμα που ισοδυναμεί με καρδιακή ανακοπή. Η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι ένα φαινόμενο που παρατηρείται συχνά στη διάρκεια μιας καρδιακής κρίσης και αποτελεί επίσης τη συχνότερη αιτία αιφνίδιου θανάτου. Πρόσφατα μια ομάδα από την Αυστραλία (Mc Lennan, 1993) πέτυχε να αποδείξει πως τα ιχθυέλαια, αντίθετα από το ελαιόλαδο, το βοδινό ή το πρόβειο λίπος προλαμβάνουν πολύ αποτελεσματικά την κοιλιακή μαρμαρυγή και τη θνησιμότητα που προκύπτει απ' αυτήν. Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα έχουν αντιαρρυθμικά αποτελέσματα αφού μπορούν να παρατείνουν την αδρανοποιημένη κατάσταση των καναλιών Na και Ca στα μυοκύτταρα και να εμποδίσουν την αγωγιμότητα αυτών των καναλιών (35).

B.4. Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και αρτηριακή πίεση

Τα ωμέγα-3 έχει αποδειχθεί επίσης ότι μειώνουν την αρτηριακή πίεση. Είναι γνωστό ότι τα λάδια που είναι πλούσια σε ωμέγα-6 λιπαρά οξέα μετασχηματίζονται σε ένα τύπο εικοσανοειδών που ονομάζεται θρομβοξάνη A2, η οποία αποτελεί ισχυρό αγγειοσυσταλτικό παράγοντα. Οι συνεσταλμένες αρτηρίες υποχρεώνουν την καρδιά να καταβάλλει μεγαλύτερη προσπάθεια για να κάνει το αίμα να κυκλοφορήσει μέσα στο σώμα, με αποτέλεσμα να συμβάλλουν στη δημιουργία υψηλής αρτηριακής πίεσης. Όσα λάδια όμως είναι πλούσια σε ωμέγα-3 λιπαρά οξέα μετασχηματίζονται στον τύπο <<εικοσανοειδών>> που ονομάζεται θρομβοξάνη A3 η οποία έχει μικρότερη αγγειοσυσταλτική ικανότητα (21).

Εξάλλου νεότερες έρευνες έχουν δείξει ότι τα ωμέγα-3 μπορούν να αυξήσουν την παραγωγή από τον οργανισμό ενός σημαντικού χημικού στοιχείου, του <<Οξειδίου

του αζώτου>>>, το οποίο ξεκουράζει τις αρτηρίες . Σε πρόσφατη έρευνα, οι άνθρωποι στους οποίους δόθηκαν συμπληρώματα ιχθυελαίου σημείωσαν αύξηση κατά 43% στην παραγωγή από τον οργανισμό τους οξειδίου του αζώτου (21).

B.5. Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και ινωδογόνο

Επιπρόσθετα, τα ωμέγα-3 επηρεάζουν τα επίπεδα ινωδογόνου. Κάτω από ορισμένες συνθήκες το ινωδογόνο ανακατεύεται με τα αιμοπετάλια και άλλα στοιχεία και σχηματίζει θρόμβο. Πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι οι άνθρωποι που έχουν στο αίμα τους υψηλά επίπεδα ινωδογόνου διατρέχουν πέντε φορές μεγαλύτερο κίνδυνο από τον φυσιολογικό να πάθουν καρδιακή προσβολή, υποτροπιάζουσα καρδιακή προσβολή , και να πεθάνουν πρόωρα (45).

Τα ωμέγα 3 εμποδίζουν τους θρόμβους να σχηματιστούν με δύο τρόπους: Πρώτον καθιστούν τα αιμοπετάλια λιγότερο κολλώδη , μειώνοντας έτσι τις πιθανότητες να κολλήσουν μεταξύ τους και δεύτερον μειώνουν την παραγωγή ινωδογόνου. Το αποτέλεσμα είναι ο ελαττωμένος κίνδυνος οι άνθρωποι να πάθουν καρδιακή προσβολή (45).

Γ. Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και διαβήτης

Τα ωμέγα-3 ασκούν ευεργετικά αποτελέσματα και στο διαβήτη. Όσο υψηλότερο ποσοστό ακόρεστων λιπαρών οξέων περιέχουν οι κυτταρικές μεμβράνες (δηλαδή οξέων με πολλούς διπλούς δεσμούς) τόσο πιο ρευστές γίνονται . Το DHA με τους 6 διπλούς δεσμούς του είναι το πιο ακόρεστο από όλα τα λιπαρά οξέα και δημιουργεί τις πιο ρευστές κυτταρικές μεμβράνες οι οποίες διαθέτουν μεγαλύτερο αριθμό

υποδοχέων ινσουλίνης καθώς και υποδοχείς με καλύτερη απόκριση με αποτέλεσμα να γίνονται περισσότερο ευαίσθητες στην ινσουλίνη. Έτσι προστατεύεται ο οργανισμός από μια πλειάδα αρνητικών συνεπειών της ινσουλινοαντοχής όπως είναι η παχυσαρκία, η υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, η υπερινσουλιναίμια, τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και η χαμηλή χοληστερόλη HDL (55).

Ένας Αυστραλός ερευνητής, ο Λέοναρντ Στόρλιεν, ανακάλυψε ότι οι άνθρωποι που τα μυϊκά τους κύτταρα περιέχουν χαμηλά επίπεδα ωμέγα-3 λιπαρών οξέων (ειδικά DHA) και υψηλά επίπεδα ωμέγα-6 έχουν μεγαλύτερη τάση για ινσουλινοαντοχή και παχυσαρκία. Βρήκε μάλιστα ότι και η κληρονομικότητα παίζει σημαντικό ρόλο αφού από πειράματα που έκανε, βρήκε ότι μια φυλή Ινδιάνων παρόλο που η διαίτα τους δε διέφερε σημαντικά από μια ισορροπημένη διατροφή παρουσίαζαν ινσουλινοαντοχή και παχυσαρκία. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στο ότι τα μυϊκά κύτταρα της φυλής αυτής περιείχαν 40% λιγότερο DHA από το αναμενόμενο. Πράγμα που σημαίνει ότι ο πληθυσμός είχε κληρονομήσει μια διαταραχή που εμπόδιζε το DHA να εγκατασταθεί σωστά στις κυτταρικές μεμβράνες. Αντίθετα τα trans λιπαρά οξέα που καταναλώνονται σε μεγάλο βαθμό στη σημερινή εποχή έχει αποδειχθεί ότι ευνοούν την ινσουλινοαντοχή. Αυτό γίνεται γιατί τα trans λιπαρά οξέα διαταράσσουν το φυσιολογικό μεταβολισμό των λιπαρών οξέων, εκτοπίζοντας από τις κυτταρικές μεμβράνες τα απαραίτητα λιπαρά οξέα και παρεμποδίζοντας τη μετατροπή της μικρής αλυσίδας λιπαρών οξέων (όπως το LNA) σε μακρύτερη(όπως το DHA). Αποτέλεσμα είναι να υπάρχουν στις μεμβράνες λιγότερες μακριές αλυσίδες λιπαρών οξέων, κάτι που τις κάνει λιγότερο ρευστές και μειώνει τον αριθμό και την ευαισθησία των υποδοχέων ινσουλίνης.

Μετά από πειράματα ο δρ.Στόρλιεν διαπίστωσε ότι μετά από την εφαρμογή μιας διαίτας χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος και υψηλής σε υδατάνθρακες σε 48

διαβητικούς για ένα χρόνο τα αποτελέσματα ήταν τα εξής: παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης σε περίοδο νηστείας και μείωση της ευαισθησίας της ινσουλίνης. Αντίθετα στην ομάδα που καταναλώνει 35% λίπος, χαμηλής περιεκτικότητας σε κορεσμένα, trans και ωμέγα-6 αλλά υψηλής περιεκτικότητας σε ωμέγα-3 έβγαλε τα εξής αποτελέσματα: αύξηση στην ευαισθησία ινσουλίνης, υψηλότερα επίπεδα χοληστερόλης HDL , χαμηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης , χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης σε περίοδο νηστείας και επίπεδα τριγλυκεριδίων. Από αυτήν την έρευνα φαίνονται τα ευεργετικά αποτελέσματα των ωμέγα-3 στην αντιμετώπιση του διαβήτη (56,55).

Δ. Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και χρόνιες φλεγμονές

Τα ωμέγα 3 επίσης επιβραδύνουν την επιστράτευση των λευκών αιμοσφαιρίων. Μια ουσία κλειδί που χρησιμοποιεί το σώμα για να επιστρατεύσει λευκά αιμοσφαίρια ονομάζεται λευκοτριένιο B4 ή LTB4. Το LTB4 παράγεται από το αραχιδονικό οξύ. Όσο πιο πολύ αραχιδονικό οξύ υπάρχει στο σώμα μας τόσο περισσότερη είναι η LTB4 που παράγεται. Οι περισσότερες χρόνιες φλεγμονές χαρακτηρίζονται από υπερπαραγωγή της LTB4 (16).

Τα ωμέγα 3 μετασχηματίζονται σε μια παρόμοια ουσία , η οποία ονομάζεται λευκοτριένιο B5 ή LTB5. Και αυτή επίσης μπορεί να προσελκύσει λευκά αιμοσφαίρια , αλλά είναι 30 φορές λιγότερο αποτελεσματική . Κατά συνέπεια , αν καταναλώνονται περισσότερα ω-3

και λιγότερα ω-6 , αντικαθίσταται στον οργανισμό ένας ισχυρός παράγοντας επιστράτευσης λευκών αιμοσφαιρίων από έναν ασθενέστερο, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο για χρόνια φλεγμονή (16).

Τα ωμέγα-3 μπορούν να παρεμποδίσουν τη δημιουργία φλεγμονής και με ένα άλλο τρόπο: στέλνοντας μήνυμα στα γονίδια να επιβραδύνουν την παραγωγή μιας σημαντικής πρωτεΐνης που ονομάζεται ιντερλευκίνη 1(IL-1). Έτσι μπορεί να μειώσει μέχρι και 50% τα επίπεδα ιντερλευκίνης .Η IL-1 εμπλέκεται σε πολλές ασθένειες μεταξύ των οποίων οι πιο σημαντικές είναι η αθηροσκλήρωση και ο διαβήτης (16).

E. Αλληλεπίδραση ωμέγα-3 με γονίδια για την αντιμετώπιση της αρτηριοσκλήρωσης

E.1.Επίδραση των ωμέγα-3 στον TNF-α, στην ιντερλευκίνη 1β, στην λιποπρωτεϊνική λιπάση, στην προσταγλανδίνη E2 και στο οξείδιο του αζώτου

Μετά από πειράματα στα οποία συγκρίθηκε μια διατροφή πλούσια σε ωμέγα-3 και μια διατροφή πλούσια σε κορεσμένα λίπη οι επιστήμονες διαπίστωσαν ότι μόνο η 1^η ομάδα παρουσίασε μείωση των εμπρηστικών πρωτεϊνών που συμβάλλουν στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης.

Οι παράγοντες που αξιολογήθηκαν ήταν ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF-α) ,η ιντερλευκίνη 1β (IL-1β), η λιποπρωτεϊνική λιπάση, το οξείδιο του αζώτου (NO₂) και

η προσταγλανδίνη E2 (PGE2). Όσον αφορά το πειραματικό μέρος τα ποντίκια ορίστηκαν τυχαία σε τρεις πειραματικές ομάδες: πρώτη ομάδα κατανάλωσε μια καθορισμένη διατροφή ελέγχου , δεύτερη ομάδα συμπλήρωσε τη διατροφή ελέγχου με 10% έλαιο πλούσιο σε ω-3 και η τρίτη ομάδα έλαβε τη διατροφή ελέγχου που συμπληρώθηκε με το έλαιο φοινικιών 10% συν χοληστερόλη 2% (διατροφή πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά).

Τα μακροφάγα που προήλθαν από τα πειραματόζωα με τη διατροφή πλούσια σε ω-3 παρουσίασαν μια καταστολή της έκφρασης και της παραγωγής TNF-α mRNA. Είναι γνωστό ότι ο TNF-α ανήκει στις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες , ενέχεται στις μεταβολικές διαταραχές της χρόνιας φλεγμονής ,της αρτηριοσκλήρωσης και προκαλεί ινσουλινοαντίσταση. Επιπλέον μετά από 6 εβδομάδες με αυτή τη διατροφή παρατηρήθηκε μείωση στα επίπεδα πρωτεϊνών και mRNA της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Παρατηρήθηκε επίσης αύξηση στην παραγωγή οξειδίου του αζώτου και μείωση στην παραγωγή προσταγλανδίνης E2 σε σχέση με τη διατροφή με τα κορεσμένα λιπαρά και έτσι μειώνεται ο κίνδυνος καρδιαγγειακών νοσημάτων αφού η προσταγλανδίνη E2 είναι ικανή να συμβάλλει στη θρόμβωση και στη δημιουργία καρδιακών σπασμών (51).

E.2.Τα ωμέγα-3 Λ.Ο μειώνουν την IL-1,την IL-2 , τροποποιούν τα κανάλια Na και αυξάνουν τον παρασυμπαθητικό τόνο.

Ο καθηγητής Das και η ομάδα του μετά από πειράματα συμπέραναν ότι τα ω-3λιπαρά οξέα μπορούν να τροποποιήσουν τα κανάλια νατρίου με την άμεση δέσμευσή τους στις πρωτεΐνες καναλιών και έτσι να αποτρέψουν τον προκληθέντα από ισχαιμία κοιλιακό ινιδισμό και τον ξαφνικό καρδιακό θάνατο. Επίσης μειώνουν

τη σύνθεση και απελευθέρωση των υπερ-εμπρηστικών κυτοκινών όπως η ιντερλευκίνη 1 (IL-1) και ιντερλευκίνη 2 (IL-2) που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της πρόωρης πορείας των ισχαιμικών καρδιακών παθήσεων. Αυτές οι κυτοκίνες μειώνουν τη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα και προκαλούν τη μυοκαρδιακή ζημία, και ενισχύουν την παραγωγή των ελεύθερων ριζοσπαστών, οι οποίοι μπορούν επίσης να καταστείλουν τη μυοκαρδιακή λειτουργία. Περαιτέρω τα ωμέγα-3 μπορούν να αυξήσουν τον παρασυμπαθητικό τόνο και έτσι να προστατεύσουν το μυοκάρδιο από κοιλιακές αρρυθμίες (10).

Ο αυξανόμενος παρασυμπαθητικός τόνος μειώνει σημαντικά την απελευθέρωση του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF α), της ιντερλευκίνης 1 β , της ιντερλευκίνης 6 και της ιντερλευκίνης 18. Η ιντερλευκίνη-6 διεγείρει τα αντιδραστήρια οξείας φάσης, όπως τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και του ινωδογόνου συμβάλλοντας έτσι σε μια υπερθρομβωτική κατάσταση και επιπλέον προάγει την απελευθέρωση ενδοθηλιακών μορίων προσκόλλησης. Ο TNF- α έχει νευροτοξικές δράσεις και τα ω -3 είναι ισχυρά νευροπροστατευτικά. Με βάση αυτό προτείνεται ότι ο μηχανισμός αυτής της καρδιοπροστατευτικής και νευροπροστατευτικής δράσης των ω -3 μπορεί να οφείλεται στην καταστολή της σύνθεσης και απελευθέρωσης του TNF- α και των ιντερλευκινών 1 β , 6 και 18 καθώς και στη διαμόρφωση των υποθαλαμικού βλεννογόνου-επινεφριδίων αντιφλεγμονωδών απαντήσεων και στην αύξηση απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης (10).

E.3.Τα ωμέγα-3 μειώνουν την έκφραση των μορίων προσκόλλησης VCAM-1, ICAM-1 και E-selectin.

Η κατανάλωση του ωμέγα-3 λιπαρού οξέος DHA (22:6n-3) μειώνει την ενδοθηλιακή ενεργοποίηση του αγγειακού μορίου προσκόλλησης VCAM-1 (vascular celladhesion molecule 1) το οποίο είναι υπεύθυνο για την αυξανόμενη προσκόλληση των κυττάρων monocytoid U937 στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Επίσης μειώνει την έκφραση του ενδοκυτταρικού μορίου προσκόλλησης ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1), του E-selectin, της ιντερλευκίνης 6 και της ιντερλευκίνης 8.

Μετά από πειράματα της De Caterina R και της ομάδας της, στα οποία σύγκριναν διάφορα κορεσμένα, μονοακόρεστα και πολυακόρεστα ω-6 και ω-3λιπαρά οξέα όσον αφορά το αν αναστέλλουν τη δραστηριότητα του μορίου VCAM-1 οδηγήθηκαν στα εξής συμπεράσματα: Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα δεν εμπόδισαν την έκφραση των μορίων προσκόλλησης. Εντούτοις, μια προοδευτική αύξηση στην ανασταλτική δραστηριότητα παρατηρήθηκε με τη διαίτα των λιπαρών οξέων με το ίδιο μήκος αλυσίδων αλλά με αυξανόμενους διπλούς δεσμούς δηλ., από n-6 και, περαιτέρω, σε n-3 λιπαρά οξέα. Κατά συνέπεια, ο μεγαλύτερος αριθμός διπλών δεσμών φαίνεται κρίσιμος για τη μεγαλύτερη δραστηριότητα n-3 έναντι n-6 λιπαρών οξέων στην παρεμπόδιση της ενδοθηλιακής ενεργοποίησης. Αυτές οι ιδιότητες είναι σχετικές με τις αντιαθηρογεννητικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες των n-3λιπαρών οξέων (11)

E.4.Επίδραση των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων στην έκφραση των παραγόντων PDGF και MCP-1.

Τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην αρτηριοσκλήρωση αφού εκκρίνουν κυτοκίνες και παράγοντες αύξησης που επηρεάζουν την αρτηριοσκληρωτική διαδικασία . Τα κυριότερα είναι

τα: παραγόμενος από αιμοπετάλιο παράγοντας αύξησης PDGF α και β (platelet derived growth factor), συνδεδεμένος με ηπαρίνη επιδερμικός παράγοντας αύξησης HB-EGF (heparin bound epidermal growth factor), η πρωτεΐνη μονοκυττάρων MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) και ιντερλευκίνη-10. Τα PDGF και MCP-1 επηρεάζουν τον πολλαπλασιασμό λείων κυττάρων μυών και επιπλέον η MCP-1 είναι ενεργοποιητής των μονοκυττάρων.

Ο Klaus Baumann και η ομάδα του μετά από πειράματα στα οποία σύγκριναν τη λήψη 7 gr/d ω-3, ω-6, και ω-9 λιπαρών οξέων σε 28 εθελοντές για 4 εβδομάδες έβγαλαν το συμπέρασμα ότι μόνο στους εθελοντές που είχαν καταναλώσει ω-3 λιπαρά οξέα παρατηρήθηκε μείωση των PDGF-A, PDGF-B και MCP-1. Τα ποσοστά που μειώθηκαν για τα επίπεδα mRNA PDGF-A, PDGF-B και MCP-1 αντίστοιχα ήταν 25+-13%, 20+-15%, 30+-8%. Τα επίπεδα HB-EGF δεν επηρεάστηκαν από τη λήψη ω-3. Αντίθετα στους εθελοντές που κατανάλωσαν ω-6 και ω-9 λιπαρά οξέα δεν παρατηρήθηκε μείωση. Μειώνοντας λοιπόν τα ω-3 λιπαρά οξέα τα επίπεδα PDGF-A, PDGF-B και MCP-1 συμβάλλουν άμεσα στη μείωση του κινδύνου αρτηριοσκλήρωσης (5).

Επιπλέον το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (C20:5ω-3, EPA) δεν προκαλεί τη συνάθροιση αιμοπεταλίων στο ανθρώπινο πλάσμα λόγω του σχηματισμού της θρομβοξάνης A3(T.X.A3) η οποία δεν έχει την ικανότητα άθροισης αιμοπεταλίων. Το EPA όπως και το αραχιδονικό μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τον αγγειακό τοίχο για να κάνει μια αντιθρομβωτική ουσία την Δ 17-προστακυκλίνη . Έτσι μειώνεται ο κίνδυνος μυοκαρδιακού εμφράγματος και προστατεύεται ο οργανισμός από τη θρόμβωση (54).

E.5. Τα ωμέγα-3 μειώνουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων που προκαλείται από τη σεροτονίνη.

Μετά από πειράματα που πραγματοποίησε ο Wen Lu Sheng και η ομάδα του στο πανεπιστήμιο του Τέξας έβγαλαν το συμπέρασμα ότι όταν καταναλώνονται EPA και DHA συγχρόνως δρουν συνεργιστικά στο μπλοκάρισμα της επίδρασης της σεροτονίνης (5HT) μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο αρτηριοσκλήρωσης, αφού η σεροτονίνη σε συγκεντρώσεις παρούσες επί των τόπων του αγγειακού τραυματισμού υποκινεί τον πολλαπλασιασμό λείων αγγειακών κυττάρων μυών(VSMC) . Η σεροτονίνη που εκκρίνεται από τα αθροιζόμενα αιμοπετάλια όπως και η θρομβοξάνηA2 ενεργεί ως ενισχυτικός παράγοντας αύξησης πεπτιδικών παραγόντων όπως του παραγόμενου από αιμοπετάλια παράγοντα αύξησης PDGF καθώς και του επιδερμικού παράγοντα αύξησης EGF(epidermal growth factor), ενεργώντας επίσης συνεργικά μεταξύ τους για να υποκινήσουν τον πολλαπλασιασμό λείων αγγειακών κυττάρων μυών(VSMC), γεγονός που συμβάλει στην υπερπλασία του αρτηριακού τοίχου. Τα αποτελέσματά της μεσολαβούνται από τον 5HT2 υποδοχέα της. Ο Wen Lu Sheng και η ομάδα του βρήκαν ότι όταν χορηγούνται μαζί EPA και DHA εμποδίζεται η αύξηση της σεροτονίνης στον 5HT2 υποδοχέα της (46).

E.6.Τα ωμέγα-3 προστατεύουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα από την απόπτωση μέσω της αποκατάστασης της έκφρασης της πρωτεΐνης cFLIP.

Σε μια άλλη έρευνα επιστήμονες από την Ιατρική σχολή της Osaka στην Ιαπωνία βρήκαν ότι το EPA επεμβαίνει στην απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η απόπτωση είναι μια σημαντική φυσιολογική διαδικασία για τα ανεπιθύμητα κύτταρα. Εντούτοις, η ανεξέλεγκτη και υπερβολική απόπτωση των φυσιολογικών κυττάρων

έχει εμπλακεί σε πολλές ανθρώπινες ασθένειες. Η απώλεια ενδοθηλιακών κυττάρων λόγω απόπτωσης μπορεί να οδηγήσει στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που με τη σειρά της συμβάλει στη ανάπτυξη αρτηριοσκλήρωσης. Παράγοντες που οδηγούν στην απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι η οξειδωτική πίεση και οι κυτοκίνες όπως το FAS που ανήκει στην οικογένεια υποδοχέων TNF-α και μεσολαβεί την απόπτωση με τη σύνδεση του μορίου FasL σε αυτόν τον υποδοχέα. και την ενεργοποίηση του caspase-8 . Τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι κανονικά ανθεκτικά στην απόπτωση που μεσολαβείται από το Fas.Αυτά τα κύτταρα, εντούτοις, είναι ευαίσθητα σε αυτήν την διάβαση απόπτωσης όταν μειώνεται η έκφραση της πρωτεΐνης cFLIP (κυτταρική Fas-associating protein with death domain-like interleukin-1-converting enzyme) ενός αναστολέα της απόπτωσης που προκαλείται από το Fas , γεγονός που συμβαίνει κάτω από παθολογικές καταστάσεις όπως η έκθεση σε οξειδωμένη LDL και η υποξία (59).

Η κινάση 3-φωσφατιδυλινοσιτόλης(PI-3) παίζει σημαντικό ρόλο στην επιβίωση ενδοθηλιακών κυττάρων. Έχει αποδειχθεί ότι η ρύθμιση της cFLIP μειώνεται κάτω από συνθήκες όπου μειώνεται η κινάση 3-φωσφατιδυλινοσιτόλης(PI-3) .Η ερευνητική ομάδα βρήκε ότι το EPA προωθεί την επιβίωση ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω της αποκατάστασης της έκφρασης cFLIP, ενός ενδογενούς ανασταλτικού παράγοντας του caspase-8. Η αποκατάσταση της έκφρασης cFLIP από EPA εμφανίζεται να είναι σημαντική στη διαμόρφωση της ευαισθησίας κυττάρων στην απόπτωση και επομένως παρέχει κάποια διορατικότητα στο μηχανισμό που κρύβεται κάτω από τα ευεργετικά αποτελέσματα EPA στην αντιμετώπιση της αρτηριοσκλήρωσης (59).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 : ΕΛΑΙΟΛΑΔΟ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ

Α. Επίδραση των φαινολικών ενώσεων του ελαιολάδου στους παράγοντες που προκαλούν αρτηριοσκλήρωση VCAM-1, ICAM-1, NF-κΒ και AP-1.

Η χαμηλή επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων που παρατηρήθηκε στον πληθυσμό της Κρήτης οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στη χρήση ελαιολάδου. Το ελαιόλαδο είναι πλούσιο στο μονοακόρεστο ελαϊκό οξύ, σε αντιοξειδωτικές ουσίες όπως η βιταμίνη Ε και σε φαινολικές ενώσεις όπως: hydroxytyrosol, tyrosol, oleuropein, verbacosid.

Έχει βρεθεί ότι το ελαϊκό οξύ προκαλεί τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης LDL, την αύξηση των επιπέδων HDL, τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ και τη μείωση της επικίνδυνης συσσώρευσης χοληστερόλης στις αρτηρίες. Έτσι μπορεί να παίζει βασικό ρόλο στη μείωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων (28). Επιπλέον μειώνει τον κίνδυνο αρτηριοσκλήρωσης, γεγονός που επιτυγχάνεται με τη μειωμένη προσκόλληση μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο, την αυξανόμενη φιβρινόλυση και τη διαμόρφωση της έκφρασης γονιδίων για τα μόρια προσκόλλησης όπως: το αγγειακό μόριο προσκόλλησης VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης ICAM-1 (intercellular adhesion molecule) και E-selectin. Επίσης, ύστερα από πειράματα βρέθηκε ότι το ελαιόλαδο παρεμποδίζει την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα NF-κΒ (Nuclear Factor Kβ) (7).

Οι φαινολικές ενώσεις του ελαιολάδου παρεμποδίζουν την οξείδωση της LDL χοληστερόλης, προστατεύουν από ελεύθερους ριζοσπάστες και τα τοξικά αποτελέσματά τους κάνοντας τις κυτταρικές μεμβράνες πιο σταθερές, παρεμποδίζουν

τη συνάθροιση αιμοπεταλίων και την παραγωγή θρομβοξάνης, υποκινούν αντιφλεγμονώδεις ουσίες και αυξάνουν την παραγωγή νιτρικών οξειδίων(50).

Μετά από πειράματα βρέθηκε ότι οι πολυφαινόλες oleuropein και hydroxytyrosol που βρίσκονται σε υψηλή ποσότητα στο παρθένο ελαιόλαδο παρεμποδίζουν την οξείδωση της LDL, μειώνουν τη συνάθροιση αιμοπεταλίων και την ενδοθηλιακή έκφραση του παράγοντα ιστού. Επίσης ενισχύουν την έκφραση και τη δραστηριότητα της ενδοθηλιακής συνθάσης νιτρικού οξειδίου (7).

Η ερευνητική ομάδα βρήκε ότι αυτές οι πολυφαινόλες σε μια συγκέντρωση της τάξης του 15μmol/L εμπόδισαν την έκφραση του μορίου προσκόλλησης VCAM-1. Αντίθετα σε άλλες πολυφαινόλες όπως το tyrosol δεν παρατηρήθηκε το ίδιο. Οι επιστήμονες απέδωσαν το φαινόμενο αυτό στις αντιοξειδωτικές ικανότητες του oleuropein και hydroxytyrosol που οφείλονται στην ορθο-διφαινολική δομή τους και συνεπώς στην καλύτερη ενσωμάτωσή τους στη μεμβράνη των κυττάρων (28). Παρατηρήθηκε μείωση σε ποσοστό 60% και 25% στα επίπεδα VCAM-1 mRNA από το oleuropein αγλυκόνης και hydroxytyrosol αντίστοιχα. Στη συνέχεια οι επιστήμονες σύγκριναν την ανασταλτική επίδραση του αντιοξειδωτικού ν-ακετυλικής κυστεΐνης (NAC) στην έκφραση του VCAM-1 και βρήκαν ότι οι πολυφαινόλες του ελαιολάδου μείωσαν την έκφραση του μορίου προσκόλλησης VCAM-1 ακόμα και σε συγκεντρώσεις 1000 φορές χαμηλότερες (7).

Πολύ σημαντικό εύρημα ήταν ότι οι πολυφαινόλες αυτές εμποδίζουν τη μεταγραφή του VCAM-1 μέσω της παρεμπόδισης ενεργοποίησης των παραγόντων μεταγραφής NF-κB και AP-1(activated protein 1) αφού ο υποκινητής του γονιδίου του VCAM-1 περιέχει περιοχές συνδέσεων για το NF-κB και το AP-1. Αυτό φάνηκε όταν μετά από πειράματα βρήκαν ότι η δραστηριότητα του υποκινητή του γονιδίου καταστέλλεται όταν διέγραψαν αυτές τις περιοχές σύνδεσης .Συγκεκριμένα σε συγκέντρωση

15 μ mol/L το oleuropein αγλυκόνης και το hydroxytyrosol εμπόδισαν την ενεργοποίηση των οξειδοαναγωγικά ευαίσθητων: πυρηνικό παράγοντα NF-Kb κατά 70% και 50% αντίστοιχα και τον AP-1(activated protein 1) κατά 50% και 30% αντίστοιχα (7).

Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και για το μόρια προσκόλλησης E-Selectin και ICAM-1 (intercellular adhesion molecule) . Η πιο ενεργή πολυφαινόλη ήταν το oleuropein αγλυκόνης σε συγκέντρωση 5 μ mol/L. Επιπρόσθετα εμπόδισαν την προσκόλληση των μονοκυττάρων U937 σε HUVECS. Τέλος μια παρέμβαση των πολυφαινολών στην TNF-παραγόμενη ενεργοποίηση της c-Jun N-terminal πρωτεϊνικής κινάσης μείωσε την παραγωγή ενεργών ειδών οξυγόνου και υπεροξειδωσής λιπιδίων (7).

B. Επίδραση των φαινολικών ενώσεων του ελαιολάδου στην ιντερλευκίνη-1 β , την προσταγλανδίνη E2 και την κυκλο-οξυγενάση 2.

Οι ερευνητές Miles E.A, C.Calder και η ομάδα τους ερεύνησαν τη σχέση μεταξύ των φαινολικών ενώσεων στο πρόσθετο παρθένο ελαιόλαδο και στην παραγωγή εμπρηστικών μεσολαβητών από τα ανθρώπινα μονοκύτταρα που συμμετέχουν στη διαδικασία αρτηριοσκλήρωσης. Συγκεκριμένα οι επιστήμονες μελέτησαν τη σχέση ανάμεσα στις φαινόλες : vanillic, p-coumaric, syringic, homovanillic και caffeic acids, kaempferol, oleuropein glycoside, tyrosol σε συγκεντρώσεις από 10^{-7} μέχρι 10^{-4} M και στους εξής εμπρηστικούς παράγοντες: παράγοντα νέκρωσης όγκων TNF- α (tumor necrosis factor-alpha), ιντερλευκίνης 1 β , ιντερλευκίνης 6 και του εικοσανοειδούς προσταγλανδίνη E2 (38).

Μετά από πειράματα βρήκαν ότι μόνο οι πολυφαινόλες *oleuropein glycoside* και το καφεϊκό οξύ σε συγκεντρώσεις 10^{-4} M μείωσαν την παραγωγή ιντερλευκίνης 1β σε ποσοστό 80% και 40% αντίστοιχα. Όσον αφορά τον παράγοντα νέκρωσης όγκων TNF-α και την ιντερλευκίνη 6 καμιά από τις φαινολικές ενώσεις στις συγκεντρώσεις μέχρι 10^{-4} M δεν μπόρεσαν να αναστείλουν την παραγωγή τους ή να μειώσουν τη συγκέντρωσή τους. Επιπλέον από όλες τις πολυφαινόλες μόνο το *kaempferol* σε συγκέντρωση 10^{-4} M εμπόδισε την παραγωγή της προσταγλανδίνης E2 και μάλιστα κατά 95%. Μετά από αυτά τα πειράματα έγιναν εμφανή τα αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα των πολυφαινολών του πρόσθετου παρθένου ελαιόλαδου εξηγώντας τη μειωμένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά στους πληθυσμούς με υψηλή κατανάλωση ελαιολάδου (38).

Ο De La Puerta και οι συνεργάτες του μετά από πειράματα σε περιτοναϊκά λευκοκύτταρα αρουραίων βρήκαν ότι το *oleuropein glycoside*, το *tyrosol* και το καφεϊκό οξύ στις συγκεντρώσεις από 1 μέχρι $2 \cdot 10^{-6}$ μ ήταν σε θέση να εμποδίσουν την παραγωγή του λευκοτριενίου B4 και της θρομβοξάνης B2 εμποδίζοντας τη δραστηριότητα της κύκλοοξυγενάσης 2 (*cyclo-oxygenase 2*). Έβγαλε λοιπόν το συμπέρασμα ότι το *kaempferol* μειώνει την παραγωγή προσταγλανδίνης E2 παρεμποδίζοντας τη δράση της κύκλο-οξυγενάσης 2. Πρότεινε επίσης ότι τα διαφορετικά αποτελέσματα που έχουν οι διάφορες πολυφαινόλες πιθανώς να οφείλεται και στη δομή τους αφού οι πολυφαινόλες με πιο σύνθετη δομή ασκούν καλύτερα αποτελέσματα στην παρεμπόδιση των εμπρηστικών μορίων (38).

Γ. Επίδραση του ελαιολάδου στα ενεργά είδη οξυγόνου ROS (reactive oxygen species), στα επίπεδα γλουταθειόνης και στον παράγοντα NF-κΒ.

Οι ερευνητές Massaro, Carluccio και Paolichi προσπάθησαν να εξηγήσουν την επίδραση του ελαιικού στα ενεργά είδη οξυγόνου ROS(reactive oxygen species). Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων TNF, η ιντερλευκίνη 1(IL-1) και η LPS παράγουν τα ενδοκυτταρικά ενεργά είδη οξυγόνου (ROS) συμπεριλαμβανομένων των: ανιόν υπεροξειδίου, υπεροξειδίο υδρογόνου, και ριζοσπάστες υδρογόνου (6).

Ο σχηματισμός ROS μπορεί να υποκινηθεί από την οξειδωτική πίεση, από διάφορες κυτοκίνες, από την LDL χοληστερόλη καθώς και από την οξειδάση NADPH. Αυτά τα ενεργά είδη οξυγόνου μπορούν να τροποποιήσουν την LDL, να αντιδράσουν με το παραγόμενο από το ενδοθήλιο νιτρικό οξείδιο και να ενισχύσουν την έκφραση γονιδίων σημαντικών για τη στρατολόγηση λευκοκυττάρων στον αρτηριακό τοίχο. Τα ROS σε χαμηλές συγκεντρώσεις λειτουργούν σαν δεύτερα μηνύματα στη μεσολάβηση της ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα NF-κΒ και του AP-1(activated protein 1). Αυτό συνοδεύεται από μια μείωση στην παραγωγή ενδοκυτταρικής γλουταθειόνης (GSH). Επιπλέον η ανεπάρκεια γλουταθειόνης αυξάνει την μεσολαβούμενη από τον TNF ενεργοποίηση του NF-κΒ (6).

Οι επιστήμονες προσπάθησαν να καταλάβουν αν το ελαϊκό επιδρά στα επίπεδα γλουταθειόνης και στα ένζυμα που ρυθμίζουν τα επίπεδα γλουταθειόνης. Παρατήρησαν όμως ότι μετά από χορήγηση ελαϊκού τα επίπεδα των ενζύμων (glutathione peroxidase, glutathione reductase, glutathione S- transferase) δε μεταβάλλονταν. Προσπάθησαν τότε να ερευνήσουν εάν το ελαϊκό επηρεάζει τα επίπεδα των ενζύμων που εμπλέκονται με τα ROS και παρατήρησαν ότι μετά από

χορήγηση ελαϊκού παρατηρήθηκε μια μικρή αύξηση στο ένζυμο καταλάση υπεροξειδίων. Μια παρέμβαση στα ROS οδηγεί σε μια μειωμένη ενδοκυτταρική συγκέντρωση του H₂O₂ και είναι ένας μηχανισμός για τη μείωση της ενδοθηλιακής ενεργοποίησης (6).

Συγκεκριμένα η χορήγηση ελαϊκού μείωσε την παραγωγή του πυρηνικού παράγοντα NF-κB. Ο NF-κB μαζί με τα *c-jun*, *c-fos*, και *GATA*(τα πρόωρα γονίδια απάντησης) είναι ορισμένοι μεταγραφικοί παράγοντες που ρυθμίζουν την έκφραση και την απελευθέρωση του VCAM-1 όπως και διαλυτών inducible προϊόντων όπως το M-CSF από τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα (6).

Διαπίστωσαν ότι το ελαϊκό μείωσε την έκφραση του VCAM-1 σε HUVEC και HMEC-1 όταν έγινε προ-επώαση των HUVEC και HMEC-1 με ελαϊκό 50 μmol/l για 48 ώρες και περαιτέρω 16 ώρες επώαση με ελαϊκό και LPS ή PMA και μείωσε την απελευθέρωση από τα HUVEC του διαλυτού προϊόντος M-CSF. Δεν παρατηρήθηκε όμως το ίδιο για το στεατικό ή το παλμιτικό. Επίσης το ελαϊκό αύξησε το ποσό των μονοακόρεστων και μείωσε τη συγκέντρωση των κορεσμένων στα συνολικά λιπίδια μεμβρανών (6).

Παρατήρησαν επίσης ότι η μείωση της ενδοθηλιακής ενεργοποίησης λόγω μείωσης των μορίων προσκόλλησης VCAM-1, E-selectin, IL-6, IL-8, από τα ω-3 λιπαρά οξέα οφειλόταν σε ένα μεγάλο βαθμό στους διπλούς δεσμούς. Παρόλο που το ελαϊκό έχει μόνο ένα διπλό δεσμό, η ανάλυση της ενσωμάτωσης λιπαρών οξέων στα κυτταρικά λιπίδια έδειξε ότι το ελαϊκό αντικαθιστά ένα μέρος των κορεσμένων λιπαρών οξέων στις κυτταρικές μεμβράνες χωρίς να επηρεάζει το ακόρεστο μέρος της μεμβράνης. Αυτό δείχνει μια άμεση φυσική παρέμβαση του ελαϊκού στα ROS και πιθανή δράση του ανιόντος υπεροξειδίου με το ένα διπλό δεσμό που βρίσκεται στο ελαϊκό. Η οξείδωση του ελαϊκού θα μπορούσε να καταστρέψει το ανιόν υπεροξειδίου. Εάν το

υπεροξειδίου υδρογόνου μειωθεί (που είναι υπεύθυνο για την ενεργοποίηση του NF-κB), τότε η αλληλεπίδραση του ελαϊκού με το ανιόν υπεροξειδίου υπεροξειδίου, ανεξάρτητα από την παρέμβαση με ένζυμα που ρυθμίζουν τα επίπεδα ROS, εξηγεί τα αποτελέσματα του ελαϊκού στη μείωση της ενδοθηλιακής ενεργοποίησης (6).

Τέλος όσον αφορά τη γλουταθειόνη παρατήρησαν παρεμπόδιση από το ελαϊκό στη μείωση των επιπέδων της λόγω της μειωμένης ενδοκυτταρικής παραγωγής ενδοκυτταρικών ROS, διαδικασία στην οποία ανέφεραν ότι εμπλέκεται η μεμβράνη του ενζύμου NADPH οξειδάση (6).

Ερευνητές στο πανεπιστήμιο του Κεντάκυ προσπάθησαν να ερευνήσουν τη σχέση κορεσμένων και ακόρεστων λιπαρών οξέων και την εμπλοκή τους στη διαδικασία αρτηριοσκλήρωσης. Τα λιπαρά οξέα που μελετήθηκαν ήταν το στεατικό (18:0), ελαϊκό (18:1n-9), λινελαϊκό (18:2n-6), και λινολενικό οξύ (18:3n-3) σε συγκέντρωση 90 micromol/L. Βρήκαν λοιπόν ότι η επεξεργασία με 18:0 και 18:2 μείωσε τα επίπεδα γλουταθειού, που προτείνουν μια αύξηση στην κυτταρική οξειδωτική πίεση από αυτά τα λιπαρά οξέα. Επίσης το 18:2 και το 18:0 ενεργοποίησαν τον πυρηνικό παράγοντα μεταγραφής NF-κB ενώ το ελαϊκό δεν ενεργοποίησε τον παράγοντα αυτό. Τα λιπαρά οξέα στεατικό και λινελαϊκό αύξησαν την transendothelial albumin transfer, και το λινελαϊκό προκάλεσε τη μεγαλύτερη διάσπαση της ενδοθηλιακής ακεραιότητας (18).

Βρήκαν επίσης ότι η ιντερλευκίνη 6 παραγόταν πλήρως μετά από χορήγηση λινελαϊκού μετά από έκθεση των ενδοθηλιακών κυττάρων στον παράγοντα νέκρωσης όγκων TNF. Αντίθετα το ελαϊκό δεν είχε καμία επίδραση στην μεσολαβούμενη από TNF παραγωγή της ιντερλευκίνης 6 (18).

Ερευνητές από το πανεπιστήμιο της Ισπανίας σύγκριναν μια διατροφή πλούσια σε ελαιόλαδο με μια διατροφή πλούσια σε κορεσμένα και μια άλλη πλούσια σε καρύδια. Συγκεκριμένα οι συνθέσεις των γευμάτων ήταν : γεύμα ελαιολάδου(22% SFA, 38%

MUFA, 4% PUFA, 0,7% λινολενικό), γεύμα βουτύρου(38% SFA, 22% MUFA, 4 % PUFA, 0,7% λινολενικό), γεύμα καρυδιών(20% SFA, 24% MUFA, 16% PUFA, 4% λινολενικό). Διαπίστωσαν ότι σε αντίθεση με το γεύμα βουτύρου και καρυδιών η διατροφή με το ελαιόλαδο δεν ενεργοποίησε τον πυρηνικό παράγοντα NF-κΒ (9).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 : ΦΡΟΥΤΑ, ΛΑΧΑΝΙΚΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ

Α. Ο ρόλος της βιταμίνης Ε στην πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων

A.1. Πηγές της βιταμίνης E

Κύριο χαρακτηριστικό της μεσογειακής διατροφής είναι η υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών. Η μείωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων στους Κρητικούς αποδείχθηκε ότι εκτός από την υψηλή κατανάλωση ελαιολάδου και ψαριών οφείλεται και σε μεγάλο βαθμό στην κατανάλωση φρούτων και λαχανικών. Μελετώντας ξεχωριστά τις κυριότερες βιταμίνες, μέταλλα και ιχνοστοιχεία που περιέχονται στα φρούτα και τα λαχανικά θα προσπαθήσουμε να καταλάβουμε την αλληλεπίδραση με τα γονίδια και τις άλλες διαδικασίες που οδηγούν στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η βιταμίνη E είναι ευρέως διαδεδομένη στα τρόφιμα. Τρόφιμα φυτικής προέλευσης και ειδικά το ελαιόλαδο αποτελούν την κύρια πηγή βιταμίνης E. Τα πράσινα μέρη των φυτών περιέχουν κυρίως α-τοκοφερόλη και μικρά ποσά γ-τοκοφερόλης. Τα μεγαλύτερα ποσά γ-τοκοφερόλης καθώς και α- και β- τοκοφερόλης βρίσκονται στις μη χλωροπλαστικές περιοχές των φυτών (58).

Όσον αφορά τις τοκοτριενόλες αυτές βρίσκονται κυρίως στα λαχανικά, τα πίτουρα και τους σπόρους ορισμένων φυτών, όπως το σιτάρι, το κριθάρι, το ρύζι και τη βρώμη (58).

Συγκριτικά με τα τρόφιμα φυτικής προέλευσης, τα ζωικά δεν περιέχουν σημαντικά ποσά βιταμίνης E. Η περιεκτικότητα της βιταμίνης στις τροφές φυτικής προέλευσης, εξαρτάται από το είδος, την ποικιλία, το βαθμό ωρίμανσης, την εποχή του έτους, το χρόνο και τον τρόπο της συγκομιδής τους, την κατεργασία και την αποθήκευσή τους (58).

Πλούσιες πηγές: σαλάτες, έλαια, σιτηρά, μαργαρίνες, ξηροί καρποί, φυστικοβούτυρο, βαμβακέλαιο και τα προϊόντα από ντομάτα

Καλές πηγές: σπαράγγια, αβοκάντο, μοσχάρι και εντόσθια ζώων, βούτυρο , αβγά, πράσινα φυλλώδη λαχανικά, αλεύρι από βρώμη, σίκαλη, ντομάτα, θαλασσινά(αστακός, σολομός, τόνος), βατόμουρα (58)

A.2 Επίδραση της βιταμίνης E στο νιτρικό οξύ

Το Νιτρικό Οξύ που παράγεται από τα μακροφάγα κατά τη διάρκεια της ανάφλεξης, όταν συνδυάζεται με τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου **παίρνει τη μορφή** peroxynitrite, το οποίο μπορεί να προκαλέσει την υπεροξείδωση λιπιδίων. Η βιταμίνη E προστατεύει από την υπεροξείδωση που προκαλείται από το peroxynitrite (3)

A.3 Επίδραση της βιταμίνης E στην πρωτεϊνική κινάση C και στην φωσφατάση 2A

Στα μονοκύτταρα το ανιόν υπεροξειδίου παράγεται κυρίως από τη NADPH-οξειδάση. Σε αυτά τα κύτταρα η ανασταλτική επίδραση της α - τοκοφερόλης στην πρωτεϊνική κινάση C (PKC) αποτρέπει τη φωσφορυλίωση και τη δυνατότητα διακίνησης του κυτοσολικού παράγοντα p47 (phox), μειώνοντας έτσι την παραγωγή υπεροξειδίου. Επιπλέον, η α -τοκοφερόλη εμποδίζει την ανθρώπινη thrombocyte συνάθροιση που εξαρτάται από την πρωτεϊνική κινάση C. Σε άλλη μελέτη, η α - και γ -τοκοφερόλη μείωσαν τη συνάθροιση αιμοπεταλίων και συνεπώς το σχηματισμό ενδοαρτηριακού θρόμβου. Η παρεμπόδιση της PKC επιτυγχάνεται μέσω της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής φωσφατάση 2A (PP2A) από την α -τοκοφερόλη, η οποία μπορεί να καταλύσει τη dephosphorylation της PKC. Συνεπώς πολλά αποτελέσματα της α -τοκοφερόλης στην οδό μεταγωγής σήματος μπορούν να εξηγηθούν από την παρεμπόδιση της πρωτεϊνικής κινάσης C (3).

A.4 Παρεμπόδιση της κυκλο-οξυγενάσης 2 και της 5-λιποοξυγενάσης από την βιταμίνη E.

Η κυκλο-οξυγενάση 2 καταλύει τη σύνθεση των προσταγλανδινών, οι οποίες παίζουν σημαντικό ρόλο στην αρτηριοσκλήρωση. Μετά από πειράματα των επιστημόνων σε γηρασμένα ποντίκια, η βιταμίνη E μείωσε τη δραστηριότητα COX-2 χωρίς οποιαδήποτε επίδραση στο mRNA και στα πρωτεϊνικά επίπεδα, γεγονός που δείχνει ένα μετα-μεταφραστικού κανονισμού του COX-2 από τη βιταμίνη E. Πειράματα υποδεικνύουν περαιτέρω ότι η βιταμίνη E μειώνει τη δραστηριότητα COX-2 κατευθείαν μειώνοντας το σχηματισμό του peroxynitrite, ενός υδροπεροξειδίου που περιλαμβάνεται στην ενεργοποίηση του COX-2. Μειώνοντας λοιπόν τη δραστηριότητα του COX-2 η βιταμίνη E μειώνει τον κίνδυνο για πρόκληση καρδιαγγειακών νοσημάτων (3).

Επιπλέον μέσα στα ενεργοποιημένα ανθρώπινα μονοκύτταρα η α-τοκοφερόλη εμποδίζει την απελευθέρωση της ιντερλευκίνης-1(IL-1), μιας εμπρηστικής κυτοκίνης, μέσω της παρεμπόδισης της δραστηριότητας της λιπο-οξυγενάσης 5. Δεν παρατηρήθηκε το ίδιο και για τη β-τοκοφερόλη πιθανολογώντας ένα άλλο μηχανισμό που δεν έχει σχέση με την αντιοξειδωτική ικανότητα (3).

A.5 Επίδραση της βιταμίνης E στη συνθάση νιτρικών οξειδίων και τη δισμουτάση υπεροξειδίων

Μετά από πειράματα τα σπληνοκύτταρα από γηρασμένα ποντίκια η βιταμίνη E μείωσε την παραγωγή των αντιδραστικών ειδών αζώτου (NOS) με την

παρεμπόδιση της σύνθεσης του INF - γ , γεγονός που οδηγεί σε μείωση της συνθάσης νιτρικών οξειδίων (iNOS). Η α και γ -τοκοφερόλη αύξησαν τη δραστηριότητα ενδοθηλιακής συνθάσης νιτρικών οξειδίων (eNOS) και την παραγωγή NO, αλλά μόνο η γ -τοκοφερόλη προκάλεσε την πρωτεϊνική έκφραση του eNOS (30).

Η α - και γ - τοκοφερόλη εμπόδισαν τη συνάθροιση αιμοπεταλίων, καθυστέρησαν το χρόνο σχηματισμού θρόμβου, και μείωσαν την αρτηριακή παραγωγή ανιόντων υπεροξειδίων, την υπεροξειδωση λιπιδίων και την οξειδωση LDL. Τέλος αυξήθηκε η δραστηριότητα του ενζύμου δισμουτάσης υπεροξειδίων και μάλιστα σε μεγαλύτερο βαθμό μετά από τη χορήγηση της γ -τοκοφερόλης απ' ότι μετά από χορήγηση α -τοκοφερόλης (3).

A.6 Επίδραση της βιταμίνης E στους μεταγραφικούς παράγοντες.

Έχει αποδειχθεί ότι ο πυρηνικός παράγοντας NF- κ B ελέγχει την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στην αρτηριοσκλήρωση και στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Ενεργοποιημένος NF - κ B έχει προσδιοριστεί στην ανθρώπινη αρτηριοσκληρυντική πλάκα, αλλά όχι μέσα στα κανονικά αγγειακά κύτταρα απρόσβλητα από αρτηριοσκλήρωση. Επιπλέον, ο NF - κ B ενεργοποιείται από μια διατροφή πλούσια σε χοληστερόλη και από οξειδωμένη LDL (31).

Ο πυρηνικός παράγοντας NF- κ B ρυθμίζει την έκφραση διαφόρων γονιδίων που περιλαμβάνονται στην αρτηριοσκλήρωση όπως τα: 1)παράγοντας νέκρωσης όγκων TNF(tumour necrosis Factor) , 2) ιντερλευκίνη 1(interleukin 1) 3) παράγοντας υποκίνησης μακροφάγων(macrophages or granulocyte colonies stimulating

factor), 4)χημειοτακτική πρωτεΐνη μονοκυττάρων MCP-1 (monocyte chemotactic protein 1) 5) αγγειακό μόριο προσκόλλησης VCAM-1(vascular cell adhesion molecule-1) 6)ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης ICAM-1(intracellular adhesion molecule) (29).

Τα πειραματικά στοιχεία προτείνουν ότι οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες της βιταμίνης E οφείλονται εν μέρει στην παρεμπόδιση της δραστηριότητας του NF-κB. Η επώαση των ανθρώπινων κυττάρων T με α- τοκοφερόλη έδειξε μια παρεμπόδιση ενεργοποίησης του NF-κB που εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Επίσης, μελέτες που πραγματοποιούνται στα ανθρώπινα μακροφάγα THP1 που αντιμετωπίζονται με α -τοκοφερόλη και ενεργοποιούνται στη συνέχεια έχουν παρουσιάσει μείωση 43% της ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα σε σύγκριση με τα κύτταρα ελέγχου (3).

Ακόμα δεν έχει καθιερωθεί σαφώς εάν η βιταμίνη E συμμετέχει άμεσα σε μερικά από τα βασικά βήματα στην ενεργοποίηση του NF-κB, ή μέσω ενδοκυτταρικής οξειδοαναγωγικής διαμόρφωσης θέσης, η οποία είναι γνωστό ότι είναι ένας από τους σημαντικότερους καθοριστικούς παράγοντες της ενεργοποίησης του NF-κB (3).

Επιπρόσθετα η βιταμίνη E ενεργοποιεί και άλλους παράγοντες μεταγραφής. Αποδείχθηκε ότι προώθησε την ενεργοποίηση του παράγοντα «ενεργοποιημένη πρωτεΐνη 1» (AP-1, activated protein 1) σε ήρεμα αορτικά λεία κύτταρα μυών και αύξησε την έκφραση mRNA και πρωτεΐνης του μεταγραφικού παράγοντα PPAR γ . Τέλος ενεργοποίησε την έκφραση γονιδίων μετά από αύξηση της έκφρασης του pregnane X receptor (PXR), ενός πυρηνικού υποδοχέα που ρυθμίζει μεταβολισμό ενζύμων (3).

A.7 Επίδραση της βιταμίνης E στα μόρια προσκόλλησης στο ενδοθήλιο

Τα μόρια προσκόλλησης VCAM-1 και ICAM-1 μεσολαβούν τη σταθερή προσκόλληση των μονοκύτταρων στο αγγειακό ενδοθήλιο, τα οποία στη συνέχεια διαφοροποιούνται σε μακροφάγα . Αυτά τα κύτταρα μπορούν να οξειδώσουν την LDL μέσω της παραγωγής ειδών αντιδραστικού οξυγόνου και αζώτου , μέσω της NADPH-οξειδάσης, λιπο-οξυγενάσης , μυελοπεροξειδάσης ή συνθάσης νιτρικών οξειδίων. Συνέπεια υπερβολικής συσσώρευσης οξειδωμένης LDL, μετατρέπει τα μακροφάγα σε αφρώδη κύτταρα και το αρτηριοσκληρωτικό τραύμα αναπτύσσεται (23).

Τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν κυτοκίνες όπως IL-1 και TNF -α, τα οποία διατηρούνται ενεργοποιημένα, καθώς και τις χημοκίνες IL-8 και MCP-1 που θα στρατολογήσουν νέα μονοκύτταρα .Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η μεταγραφή των ICAM-1, VCAM-1, και MCP-1 εξαρτάται εν μέρει από την ενεργοποίηση του NF – κB. Μελέτες που πραγματοποιούνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα που αντιμετωπίζονται με oxLDL έχουν παρουσιάσει μια αύξηση στα επίπεδα γονιδίου και πρωτεΐνης του ICAM-1 και VCAM-1 μορίων προσκόλλησης. Προηγούμενη επεξεργασία των κυττάρων αυτών με α-τοκοφερόλη μείωσε την ενδοθηλιακή έκφραση των πρωτεϊνών των μορίων προσκόλλησης (23).

Παρόμοια αποτελέσματα έχουν βρεθεί στην περίπτωση των μονοκυττάρων και των πολυμορφοπυρηνικών λευκοκυττάρων, των οποίων η προσκόλληση που προκαλείται από οξειδωμένη LDL στο αγγειακό ενδοθήλιο εμποδιζόταν μετά από χορήγηση α-τοκοφερόλης. Επιπλέον η μείωση της σύνθεσης IL-1β από ενεργοποιημένα μονοκύτταρα και η μείωση της παραγωγής MCP-1 και IL-

8 από ανθρώπινα αορτικά ενδοθηλιακά κύτταρα έχει αναφερθεί ότι επηρεάζονται από τη χορήγηση α-τοκοφερόλης (23).

A.8 Συμμετογή της βιταμίνης E στη ρύθμιση της απόπτωσης κυττάρων.

Η απόπτωση των κυττάρων μπορεί να διαδραματίσει ένα σημαντικό ρόλο στην αθηρογένεση. Η οξειδωμένη LDL (oxLDL) προάγει την απόπτωση στον αρτηριακό τοίχο. Η α-τοκοφερόλη και η γ-τοκοφερόλη μειώνουν σημαντικά την απόπτωση που προκαλείται από οξειδωμένη LDL μέσα στα λεία κυττάρων μυών και μειώνουν τα caspase-3 και caspase-8 που προκαλούν τον κυτταρικό θάνατο. Η α-τοκοφερόλη ήταν πιο σημαντική από την γ-τοκοφερόλη στη μείωση της απόπτωσης που προκαλείται από oxLDL. Τα αντι-αθηρογεννητικά αποτελέσματα της βιταμίνης E οφειλόταν στη μείωση του καταρράκτη MAPK και JunK και στην προστασία των αποπτωτικών γονιδίων της οικογένειας Bcl-2 (3).

Τα oxysterols, ιδιαίτερα εκείνα που οξειδώνονται στη θέση 7(το 7β-hydroxycholesterol), είναι τοξικά μέσα στα κύτταρα και έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν απόπτωση στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λεία κύτταρα μυών και τα μονοκύτταρα. Το 7β-hydroxycholesterol είναι ένα από τα συνηθέστερα ανιχνευμένα oxysterols στα τρόφιμα και το επίπεδό του στο πλάσμα έχει συνδεθεί θετικά με αυξανόμενο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης. Ο ακριβής μηχανισμός που τα oxysterols προκαλούν απόπτωση είναι άγνωστος αλλά πιθανόν να περιλαμβάνει την πρόκληση οξειδωτικής πίεσης. Η α-τοκοφερόλη αλλά όχι και η γ-τοκοφερόλη ή το τοκοφεροξικό οξικό άλας ήταν αποτελεσματική στην παρεμπόδιση της απόπτωσης που προκαλείται από το 7β-hydroxycholesterol μέσα στα ανθρώπινα U937

μονοκύτταρα προτείνοντας ένα μη-αντιοξειδωτικό μηχανισμό για αυτήν την επίδραση (3).

A.9 Ρύθμιση γονιδιακής έκφρασης από βιταμίνη E

Μετά από πειράματα αποδείχθηκε ότι η α-τοκοφερόλη παρεμπόδισε την έκφραση των υποδοχέων SRA και CD36 σε μεταγραφικό επίπεδο σε αορτικό SMC και σε μονοκύτταρα/μακροφάγα, που ακολουθήθηκε από μια μειωμένη λήψη oxLDL από αυτά κύτταρα, γεγονός που μπορεί να αποτρέψει το σχηματισμό κυττάρων αφρού in vitro, και έτσι να εμποδιστεί η πρόοδος αρτηριοσκλήρωσης. Αυτή η υπόθεση στηρίζεται από το γεγονός ότι τα ApoE -/- ποντίκια που είναι επιρρεπή σε ανάπτυξη αρτηριοσκλήρωσης, δεν αναπτύσσουν αρτηριοσκληρυντικό τραύμα εάν ο CD36 scavenger υποδοχέας είναι απών (3).

Η έκφραση του CD36 mRNA συσχετίζεται με το περιεχόμενο οξειδωμένων λιπιδίων στα περιτοναϊκά μακροφάγα κατά τη διάρκεια γήρανσης των ποντικών και αυτό συνοδεύεται από μια εξαρτώμενη από την ηλικία αύξηση στην κυτταρική λήψη oxLDL. Η επεξεργασία με βιταμίνη E μείωσε το ποσό από τα κυτταρικά υπεροξειδία λιπιδίων και οδήγησε στην παρεμπόδιση λήψης oxLDL από τα μακροφάγα και κυτταρικής έκφρασης του CD36 mRNA (3).

Τα εμποδιζόμενα αποτελέσματα της α-τοκοφερόλης στο επίπεδο μεταγραφής γονιδίων έχει παρουσιαστεί για περισσότερα από 30 γονίδια . Πολλά από αυτά τα γονίδια παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην αρτηριοσκλήρωση, όπως τα κυτταρικά μόρια προσκόλλησης που προκαλούνται από κ μέσα στο ανθρώπινο αγγειακό ενδοθήλιο. Το VCAM-1

εκφράζεται στο επίπεδο επιφανειών μακροφάγων , το L-Selectin από τα μακροφάγα των πνευμόνων και το MAC-1 (CD11/CD18) προκαλείται από oxLDL μέσα στα μονοκύτταρα. Επιπλέον, το επίπεδο έκφρασης του ηπατικού γονιδίου α-TTP στους αρουραίους μπορεί να ρυθμιστεί από τη βιταμίνη E. Μια σωστή ρύθμιση του α-TTP μπορεί να είναι σημαντική για τη συντήρηση των επαρκών επιπέδων α-τοκοφερόλης στο πλάσμα και για επακόλουθο μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης αρτηριοσκλήρωσης (3)

Ακόμα ορισμένες δεσμευτικές πρωτεΐνες της βιταμίνης E (TAP,TBP) μπορούν να διαδραματίσουν ένα σημαντικό ρόλο στην κυτταρική σηματοδότηση με τη μεσολάβηση της διανομής της ενδοκυτταρικής τοκοφερόλης. Παραμένει αδιευκρίνιστο όμως εάν η ρύθμιση της μεταγραφής ορισμένων γονιδίων είναι η συνέπεια της παρεμπόδισης της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) ή ενδεχομένως μεσολαβείται από τη σύνδεση τοκοφερόλης στις δεσμευτικές πρωτεΐνες, όπως TAPs ή TTP. Οι μη-αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί της βιταμίνης E φαίνεται ότι προκύπτουν ως το αποτέλεσμα συγκεκριμένων αλληλεπιδράσεων τοκοφερόλης με τις ρυθμιστικές πρωτεΐνες και ένζυμα, που οδηγούν τελικά στα ακριβή αποτελέσματα στο επίπεδο μεταγωγής σήματος και έκφρασης γονιδίων (3)

Συμπερασματικά οι μηχανισμοί με τους οποίους η βιταμίνη E μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών είναι οι εξής: πρόληψη της οξειδωσης LDL , αντιφλεγμονώδης δράση, παρεμπόδιση πολλαπλασιασμού λείων κυττάρων μυών μέσα στον αρτηριακό τοίχο και παρεμπόδιση συνάθροισης αιμοπεταλίων , λειτουργίες που διαμορφώνονται μετά από τη διαμόρφωση της έκφρασης γονιδίων (3)

A.10. Γονίδια που επηρεάζονται από τη βιταμίνη E (3)

1) **CD36, SR-BI, SR-AI/II** Ανήκουν στην κατηγορία των scavenger receptors. Έχουν ως κύρια λειτουργία τη λήψη της οξειδωμένης LDL. Παρεμποδίζονται από την α-τοκοφερόλη.

2) **E-selectin, L-selectin, ICAM-1, Integrins, Mac-1**

Ανήκουν στην κατηγορία των extracellular matrix γονιδίων. Κύρια λειτουργία τους είναι η προσκόλληση μονοκυττάρων και μακροφάγων. Παρεμποδίζονται από την α-τοκοφερόλη.

3) **Collagen α 1(1), Glycoprotein Iib** Κύρια λειτουργία τους είναι η προσκόλληση και η συνάθροιση αιμοπεταλίων. Παρεμποδίζονται από την α-τοκοφερόλη.

4) **CTGF** Ανήκει στην κατηγορία των παραγόντων αύξησης. Κύρια λειτουργία του είναι ο πολλαπλασιασμός και η σταθεροποίηση πλακών. Ρυθμίζεται από την α-τοκοφερόλη.

5) **TGF- β , IL-2, IL-4, IL-1 β** Ανήκουν στην κατηγορία των εμπρηστικών κυτοκινών (inflammatory cytokines). Κύρια λειτουργία τους είναι η ανάφλεξη και ο χημειοτακτισμός των εμπρηστικών κυττάρων. Παρεμποδίζονται από την α-τοκοφερόλη.

6) **P27** Ανήκει στην κατηγορία των γονιδίων που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο. Κύρια λειτουργία τους είναι η παρεμπόδιση πολλαπλασιασμού ομαλών κυττάρων μυών και η αορτική στένωση. Ρυθμίζεται από την α- και γ- τοκοφερόλη.

7) **cyclin D1, cyclin E** Κύρια λειτουργία τους είναι να επάγουν τον πολλαπλασιασμό. Παρεμποδίζονται από την α- και γ- τοκοφερόλη.

- 8) **CD95L (CD95 APO-1/Fas ligand)** Κύρια λειτουργία του είναι να συμμετέχει στην απόπτωση των κυττάρων. Παρεμποδίζεται από την α-τοκοφερόλη.
- 9) **Bcl2-L1** Κύρια λειτουργία του είναι να παρεμποδίζει την απόπτωση των κυττάρων. Ρυθμίζεται από την α-τοκοφερόλη.
- 10) **PPAR γ** Ανήκει στην κατηγορία παραγόντων μεταγραφής. Ρυθμίζει τη μεταγραφή. Η επαγωγή του γίνεται από την α-τοκοφερόλη.
- 11) **HMG-CoA reductase και LDL-receptor** Ανήκει στα γονίδια που εμπλέκονται στο μεταβολισμό. Κύρια λειτουργία της) HMG-CoA reductase είναι η σύνθεση χοληστερόλης ενώ του LDL-receptor είναι η παραλαβή της LDL. Ρυθμίζονται από την α-τοκοφερόλη και παρεμποδίζονται από την γ - και δ -τοκοφερόλη.
- 12) **α -TTP, cytochrome(CYP3A), glutathione S transferase** Κύρια λειτουργία είναι η μεταφορά της α-τοκοφερόλης και η ρύθμιση των επιπέδων της στο πλάσμα. Ρυθμίζεται από την α - και δ -τοκοφερόλη.
- 13) **Tropomyosin, collagen α -1, MMP-1, MMP-19,** Εμπλέκονται στη ρύθμιση εξωκυτταρικών πρωτεϊνών
- 14) **5-A- steroid reductase type 1 , γ -glutamyl-cysteine synthetase heavy subunit**
- 15) **pregnane X receptor (PXR), retinoid X receptor(RXR)** Η βιταμίνη E επεμβαίνει στη ρύθμιση του ρετινοϊκού X υποδοχέα μέσω του οποίου ρυθμίζει την έκφραση των πρωτεϊνών CRABP II, που είναι υπεύθυνες για τη μεταφορά της ρετινόλης
- 16) **Antioxidant response element (ARE), TGF-B-response element**
- 17) **Heat shock proteins**

B.Βιταμίνη C και καρδιαγγειακά

B.1. Πηγές βιταμίνης C

Η βιταμίνη C βρίσκεται σε πολλά φρούτα και λαχανικά. Φρούτα πλούσια σε ασκορβικό οξύ είναι οι φράουλες, τα λεμόνια, και τα πορτοκάλια. Λαχανικά πλούσια σε βιταμίνη C είναι το μπρόκολο, οι κόκκινες και πράσινες πιπεριές, το κουνουπίδι, το σπανάκι, οι ντομάτες και τα σπαράγγια. Χυμοί φρούτων και λαχανικών που είναι επίσης καλές πηγές της βιταμίνης C είναι η πορτοκαλάδα, ο χυμός ντομάτας και ο χυμός γκρειπ-φρουτ. Από τις παραπάνω πηγές η πιο σημαντική είναι τα εσπεριδοειδή (58).

Επίσης, πολλά τρόφιμα, όπως οι νιφάδες δημητριακών και ποτά φρούτων είναι εμπλουτισμένα σε βιταμίνη C. Τρόφιμα φτωχά σε βιταμίνη C είναι το κρέας, τα αυγά, τα πουλερικά, τα γαλακτοκομικά προϊόντα και τα μη εμπλουτισμένα με βιταμίνη C δημητριακά (58).

B.2. Η βιταμίνη C εμποδίζει την ενεργοποίηση του NF-κB μέσω της ρ38 MAPK (Mitogen Activating Protein Kinase)

Ερευνητές από το πανεπιστήμιο της Ιρλανδίας μετά από πειράματα έβγαλαν το συμπέρασμα ότι η βιταμίνη C εμποδίζει την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα NF-κB μέσω της ρ38 ενεργοποιημένης-μιτογενούς πρωτεϊνικής κινάσης (ρ38 mitogen-activated protein kinase). Στη μελέτη τους συμπέραναν ότι η βιταμίνη C εμποδίζει την ενεργοποίηση NF-κB από πολλαπλάσια ερεθίσματα, συμπεριλαμβανομένων της IL-1 και του TNF στο ενδοθηλιακό κύτταρο ECV304 και σε αρχικό HUVECs. Επίσης εμποδίστηκε η επαγωγή ενός εξαρτώμενου από τον NF-κB γονιδίου, της ιντερλευκίνης-8. Η ποσότητα της βιταμίνης C που χρησιμοποιήθηκε

δεν ήταν τοξική για τα κύτταρα, και δεν εμπόδισε άλλους παράγοντες μεταγραφής όπως τον STAT-1 (1).

Η βιταμίνη C αποδείχθηκε ότι εμποδίζει τη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης I-κB λόγω της παρεμπόδισης των I-κB κινάσεων. Η παρεμπόδιση μεσολαβήθηκε από την p38 mitogen-ενεργοποιημένη πρωτεϊνική κινάση, επειδή επεξεργασία των κυττάρων με τη βιταμίνη C οδήγησε σε μια γρήγορη και συνεχή ενεργοποίηση της p38-κινάσης, και ο ανασταλτικός παράγοντας της p38 κινάσης, ο SB203580 αντέστρεψε την ανασταλτική επίδραση της βιταμίνης C στη δραστηριότητα των I-κB κινάσεων, στην I-κB φωσφορυλίωση, και στην ενεργοποίηση του NF-κB. Τα αποτελέσματα προσδιορίζουν την p38 κινάση ως ενδοκυτταρικό στόχο για τη βιταμίνη C (1).

Είναι γνωστό ότι ο πυρηνικός παράγοντας NF-κB, ενεργοποιείται από διάφορα παθογόνα σήματα, συμπεριλαμβανομένων των κυτοκινών IL-1 και TNF-α. Γνωστά μέλη υπομονάδων της οικογένειας του NF-κB στα θηλαστικά είναι τα p50, p65 (RelA), c-rel, p52, και Rel B, ενώ οι πολλαπλάσιες μαστοφόρες μορφές του I-κB υπάρχουν επίσης, δηλαδή I-κBa, β, γ(p105), δ (p100), ε, και Bcl-3 (1).

Οι ερευνητές εστίασαν στο διμερές p50/p65, την κυρίαρχη μορφή του NF-κB που ενεργοποιείται σε πολλά κύτταρα και την ένωσή του με το I-κBa. Το I-κBa φωσφορυλιώνεται γρήγορα σε Ser32 και Ser36. Απελευθερωμένο διμερές NF-κB μπορεί έπειτα να μεταφερθεί στον πυρήνα και να ενεργοποιήσει τα γονίδια στόχους με τη δέσμευση στα στοιχεία υψηλής συγγένειας στους υποκινητές γονιδίων. Έχει βρεθεί ότι στη διαδικασία αυτή συμμετέχουν δύο κινάσες: η IKKα και η IKKβ κινάση. Αυτές ενεργοποιούνται από IL-1 και TNF-α και είναι υπεύθυνες για την ενεργοποίηση του NF-κB. Τα IKKα και IKKβ είναι μέρος μιας σύνθετης μουλτιπρωτεΐνης που ονομάζεται IKK signalsome και είναι ουσιαστική για την ενεργοποίηση του NF-κB (1).

Η δέσμευση του TNF στα TNFR-1 ενεργοποιεί την TNFR- συνδεδεμένη death domain πρωτεΐνη , η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί τον TNFR – συνδεδεμένο παράγοντα 2 (TRAF-2) και την receptor-interacting protein, παράγοντες που και οι δύο είναι ουσιαστικοί για την επαγωγή του NF-κB. Το TRAF-2 μπορεί έπειτα να ενεργοποιήσει την NF-κB κινάση (NIK), η οποία μπορεί να ενεργοποιήσει την IKK. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι μετά από χορήγηση βιταμίνης C εμποδιζόταν αυτές οι μεσολαβούμενες από IL-1 και TNF διαβάσεις που έχουν ως τελικό στόχο την ενεργοποίηση του NF-κB, παρεμπόδιση η οποία οφειλόταν στην p38-stress-mitogen activating πρωτεϊνική κινάση (MAPK) (1).

B.3. Η βιταμίνη C επιδρά στα γονίδια που ρυθμίζουν την απόπτωση των κυττάρων

Σε μια άλλη έρευνα ερευνητές από το πανεπιστήμιο της Νέας Υόρκης βρήκαν ότι η βιταμίνη C οδηγούσε σε μειωμένη απόπτωση κυττάρων , παρεμποδίζοντας την έκφραση της πρωτεΐνης Bax, την ενεργοποίηση του caspase-8 και τη δυνατότητα διακίνησης κυτοχρωμάτων c στο κυτταρόπλασμα. Επίσης εμπόδιζε την πρωτεΐνη Jak-2, τη φωσφορυλίωση του STAT-1 και STAT-5 και αύξησε τη φωσφορυλίωση του STAT-3 στον ισχαιμικό μυοκαρδιακό ιστό, γεγονότα που δείχνουν τον ευεργετικό ρόλο της βιταμίνης C στις ισχαιμικές καρδιακές παθήσεις (60).

Το μυοκαρδιακό έμφραγμα είναι μια κύρια αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως. Αν και η παθοφυσιολογία της κυτταρικής ζημίας λόγω της ισχαιμίας είναι σύνθετη, τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου(ROS) διαδραματίζουν ένα σημαντικό ρόλο. Τα ROS

μπορούν να προκαλέσουν κυτταρική ζημιά με την άμεση οξειδωση των βιομορίων και μπορούν να διαμορφώσουν τις διαβάσεις σήματος που περιλαμβάνονται στην απόπτωση και στην επιβίωση κυττάρων (60).

Το υδρόφιλο αντιοξειδωτικό γλουταθείο και η βιταμίνη C διανέμονται ευρέως στους ιστούς και καταστρέφουν τα αντιοξειδωτικά είδη οξυγόνου, αζώτου και χλωρίου προστατεύοντας άλλα υποστρώματα από την οξειδωτική ζημιά και συμβάλλουν στην ανακύκλωση και άλλων αντιοξειδωτικών. Η βιταμίνη C είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό αλλά είναι δύσκολο να ληφθούν υψηλές ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις όταν παραδίδεται ως ασκορβικό οξύ. Γρήγορες αυξήσεις στην ενδοκυτταρική βιταμίνη C, εντούτοις, μπορούν να επιτευχθούν και από την επώαση με δευδρο-ασκορβικό οξύ (DHA) *in vitro* και από τη χορήγηση του *in vivo* (60).

Η απόπτωση οδηγεί σε υπερέκκριση του υπερ-αποπτωτικού πρωτεϊνικού μορίου Bax, σε ενεργοποίηση του caspase-8 και σε απελευθέρωση του κυτοχρώματος C στο κυτταρόπλασμα. Η επεξεργασία με δευδρο-ασκορβικό οξύ (DHA) εμπόδισε το θάνατο κυττάρων και την ενεργοποίηση των υπέρ-αποπτωτικών πρωτεϊνών, και οδήγησε σε αύξηση της ρύθμισης των πρωτεϊνών που μειώνουν την απόπτωση, Bcl-2 και Bcl-x1 (60).

Επίσης, οι αυξανόμενες ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις βιταμίνης C προστατεύουν τα κύτταρα από τον ισχαιμικό τραυματισμό με την απόσβεση των ROS, μια διαδικασία που μπορεί επίσης να έχει επίδραση στη συντήρηση της μιτοχονδριακής ακεραιότητας μεμβρανών, με συνέπεια το μειωμένο θάνατο κυττάρων. Η απόπτωση στο ισχαιμικό μυοκάρδιο περιλαμβάνει την ενεργοποίηση πολλών διαβάσεων μεταγωγής σήματος. Για παράδειγμα η παρεμπόδιση από βιταμίνη C του JAK-2, ενός στοιχείου του καταρράκτη σήματος JAK/STAT μείωσε την απόπτωση και βελτίωσε αιμοδυναμικά το ισχαιμικό μυοκάρδιο (60).

Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η διάβαση Jak/STAT ενεργοποιείται στους ιστούς κάτω από μυοκαρδιακή ισχαιμία, παρατηρείται φωσφορυλίωση JAK-2 μαζί με την ενεργοποίηση STAT1 και STAT5b και μειωμένη φωσφορυλίωση τηςAkt. Η Akt είναι μια κινάση σερίνη-θρεονίνης με τα αντι- αποπτωτικά αποτελέσματα που αυξάνει την επιβίωση κυττάρων στην καρδιά. Η επεξεργασία με βιταμίνη C εμπόδισε επίσης την de-φωσφορυλίωση της Akt στο ισχαιμικό μυοκάρδιο και αύξησε τη φωσφορυλίωση του STAT-3(60).

Η διάβαση Jak/STAT έχει ένα διπλό ρόλο στη ρύθμιση της απόπτωσης. Η ενεργοποίηση STAT-3 στα υποξικά καρδιακά κύτταρα και τις ισχαιμικές καρδιές έχει μια αντι-αποπτωτική επίδραση. Αντίθετα, το STAT1 έχει μια υπέρ- αποπτωτική επίδραση και μπορεί άμεσα να ενεργοποιήσει το caspase-8 ή να προαγάγει έμμεσα την απόπτωση μέσω της μεταγραφικής ενεργοποίησης. Η επίδραση της επεξεργασίας DHA στη φωσφορυλίωση STAT αφορά την ενδοκυτταρική απόσβεση των R.O.S(40). Μειώνοντας λοιπόν τα επίπεδα των ROS και αυξάνοντας την ενεργοποίηση των αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών γίνεται εμφανής ο ρόλος της βιταμίνης C στις καρδιακές παθήσεις (60).

B.4. Η βιταμίνη C μειώνει τα επίπεδα της C- αντιδραστικής πρωτεΐνης.

Σε μια άλλη έρευνα από την ιατρική σχολή του Βελγίου μελέτησαν την επίδραση της χορήγησης βιταμίνης C σε ασθενείς με PAD (peripheral arterial disease). Στην έρευνα πήραν μέρος 85 ασθενείς με PAD, 106 υπερτασικοί χωρίς PAD και 113 υγιείς. Οι ασθενείς με PAD είχαν χαμηλότερα επίπεδα λ-ασκορβικού οξέος ,γεγονός που επιβεβαιώθηκε και από τη χαμηλή δραστηριότητα αλκαλικών φωσφατάσεων σε αυτούς τους ασθενείς. Επίσης, οι ασθενείς με PAD είχαν υψηλότερα επίπεδα της C-

αντιδραστικής πρωτεΐνης (CRP, C-reactive protein) και ινωδογόνου. Αυτά τα δύο είναι βιοχημικοί δείκτες που συνδέονται με την αρτηριοσκλήρωση, αφού όσο πιο μεγάλα είναι τα επίπεδά τους τόσο πιο μεγάλος είναι ο κίνδυνος και σε συνδυασμό με την απελευθέρωση ελεύθερων ριζοσπαστών από τα φαγοκύτταρα αυξάνεται το οξειδωτικό stress που ενισχύει περαιτέρω την αγγειακή ζημιά (36).

Μετά από ανάλυση διαπίστωσαν πως τα χαμηλά επίπεδα λ-ασκορβικού οξέος συνδέθηκαν με υψηλά επίπεδα CRP και ινωδογόνου. Επίσης στους ασθενείς με PAD ήταν αυξημένες οι συγκεντρώσεις ολικής χοληστερόλης, LDL και τριγλυκεριδίων, ενώ η συγκέντρωση της HDL ήταν μειωμένη. Η HDL συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα λ-ασκορβικού οξέος και αρνητικά με αυτά της CRP. Μετά από χορήγηση βιταμίνης C σε αυτούς τους ασθενείς διαπίστωσαν πως μειώνονταν τα επίπεδα της C-αντιδραστικής πρωτεΐνης γεγονός που μειώνει τον κίνδυνο αρτηριοσκλήρωσης (36).

B.5 Επίδραση της βιταμίνης C στη διαφοροποίηση των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων VSMC

Σε μια άλλη έρευνα επιστήμονες από το πανεπιστήμιο του Τόκιο προσπάθησαν να βρουν εάν η βιταμίνη C επηρεάζει τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα VSMC (Vascular Smooth Muscle Cells). Οι ερευνητές βρήκαν ότι υποκινεί τη διαφοροποίηση των VSMC. Επίσης υποκίνησε την παραγωγή της πρωτεΐνης 'μυοσίνη βαριάς αλυσίδας' SM 1 (myosin heavy chain-1) και του calponin-1. Μια δόση 3 gr/kg του L-ασκορβικού οξέος προκάλεσε μια υψηλότερη έκφραση του SM-1 και του calponin – Ιστις τραυματισμένες αρτηρίες. Το L-ασκορβικό προκάλεσε την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων λείων μυών στα κύτταρα του μυελού των οστών TBR-

B. Αυτή η εύρεση προτείνει πως το ασκορβικό οξύ υποκινεί τη διαφοροποίηση των VSMC, παίζοντας έτσι ένα σημαντικό ρόλο στη μείωση της αρτηριοσκλήρωσης (2).

Τέλος η επεξεργασία των ανθρώπινων αρτηριακών λείων μυικών κυττάρων με τη βιταμίνη C προστατεύει από την απόπτωση κυττάρων λείων μυών που προκαλείται από οξειδωμένη LDL, αφού η oxLDL προκαλεί την έκφραση των 'antioxidant-like' stress πρωτεϊνών στα αγγειακά κύτταρα, περιλαμβανομένων των αυξήσεων στη δραστηριότητα της L-cystine transport, glutathione synthesis, heme oxygenase-1 και murine stress protein MSP23 (2).

Γ. Βιταμίνη Α και καρδιαγγειακά

Γ.1. Πηγές βιταμίνης Α

Η βιταμίνη Α (ως εστέρας ρετινόλης) βρίσκεται σε ορισμένα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, ειδικά στο συκώτι και στα γαλακτοκομικά προϊόντα συμπεριλαμβανομένων του πλήρους γάλακτος, των τυριών και του βουτύρου αλλά και στα ψάρια, όπως ο τόνος, η σαρδέλα και η ρέγκα. Τα έλαια των ψαριών (όπως είναι το μουρουνέλαιο) είναι πλούσια σε βιταμίνη Α (58).

Επίσης, τα κίτρινα, πορτοκαλί και κόκκινα φρούτα και λαχανικά όπως τα καρότα, η ντομάτα και οι χυμοί τους παρέχουν σημαντικά ποσά καροτενοειδών. Τα πράσινα λαχανικά, επίσης, περιέχουν κάποια καροτενοειδή, παρόλο που η χρωστική δε φαίνεται επειδή είναι καλυμμένη από τη χλωροφύλλη (58).

Γ.2. Η βιταμίνη Α μειώνει τα επίπεδα του υποδοχέα AT-1R μειώνοντας τον κίνδυνο αρτηριοσκλήρωσης.

Σε μια έρευνα στην Ιατρική σχολή της Ιαπωνίας μελέτησαν την επίδραση της βιταμίνης Α στην αντιμετώπιση της αρτηριοσκλήρωσης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων (27).

Το *trans*- ρετινοϊκό οξύ (atRA) είναι ένας βιολογικά ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης Α που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό κυττάρων. Επειδή το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης παίζει σημαντικό ρόλο στην αρτηριοσκλήρωση, εξέτασαν τα αποτελέσματα του atRA στην έκφραση υποδοχέα τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II (AT1 - R) στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα. Υπάρχουν 2 υποδοχείς: ο υποδοχέας τύπου 1 (AT1 - R) και ο τύπου 2 υποδοχέας τύπου 2 (AT2 - R). Τα περισσότερα από τα αποτελέσματα στο καρδιαγγειακό μεσολαβούνται από τον AT1-R. Έχει αποδειχθεί ότι το ANG II υποκινεί την ομαλή υπερτροφία αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων τη μετανάστευση τους, την παραγωγή υπεροξειδίων, και την έκφραση των διάφορων παραγόντων αύξησης, όπως ο μετασχηματισμός του παράγοντα-αύξησης GF-β (growth factor β), ο προερχόμενος από αιμοπετάλια παράγοντας αύξησης PDGF, (platelet-derived growth factor}, και ο παράγοντας αύξησης ινοβλαστών, μέσω του AT1-R. Έχει παρατηρηθεί ότι ο AT1 - R αυξάνεται στα αρτηριοσκληρωτικά τραύματα (27).

Το *-trans* ρετινοϊκό οξύ (atRA), ένας βιολογικά ενεργός μεταβολίτης της βιταμίνης Α, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της διαφοροποίησης, του πολλαπλασιασμού, και της απόπτωσης κυττάρων. Οι λειτουργίες του atRA μεσολαβούνται από τους συγκεκριμένους πυρηνικούς δέκτες: το ρετινοϊκό όξινο υποδοχέα (RAR) και το ρετινοειδή X υποδοχέα(RXR) (27).

Και οι δύο δέκτες έχουν 3 τύπους: α, β, και γ. Τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα αρουραίων (VSMCs) εκφράζουν και τους 3 τύπους RAR (α,β,και γ) και δύο από

τους RXR (α και β). Υπάρχουν 2 φυσικοί δεσμευτές του ρετινοειδούς δέκτη: το atRA και το 9-*cis* ρετινοϊκό οξύ . Ένας από τους μηχανισμούς δράσης του atRA είναι η ενεργοποίηση της έκφρασης γονιδίων. Οι ρετινοειδείς υποδοχείς μετά τη δέσμευση του at-RA δεσμεύονται σε μια συγκεκριμένη ακολουθία DNA, τα RAREs (retinoic acid response element) ,και ενεργοποιούν έπειτα τη μεταγραφή γονιδίων στόχων (27).

Μια άλλη λειτουργία του atRA είναι η παρεμπόδιση του παράγοντα μεταγραφής "ενεργοποιημένη πρωτεΐνη -1" (AP-1,activator protein-1). Η μείωση της δραστηριότητας του AP-1 οφείλεται σε έναν ανταγωνισμό περιορισμού των ποσοτήτων της πρωτεΐνης CBP με το ρετινοειδή υποδοχέα (27).

Μετά από χορήγηση 1 μ mol/L atRA, διαπίστωσαν πως το atRA μείωσε το επίπεδο του AT1 -R mRNA κατά 50% μετά από 24 ώρες .Ο αριθμός των υποδοχέων AT1-R μειώθηκε επίσης στην ίδια έκταση μετά από 48 ώρες. Η ταυτόχρονη επεξεργασία με έναν αγωνιστή (Ro40-6055) συγκεκριμένο για τον ρετινοϊκό όξινο υποδοχέα (RAR) και έναν αγωνιστή (Ro25-7836) συγκεκριμένο για το ρετινοειδή X υποδοχέα (RXR) κατέστειλε την έκφραση του AT-1R mRNA συγκρίσιμη με αυτήν την καταστολή με την επεξεργασία με atRA, γεγονός που δείχνει ότι το ετεροδιμερές RAR/RXR μεσολαβεί την επίδραση του atRA στη μείωση του AT-1R. Αυτά τα αποτελέσματα προτείνουν ότι το atRA κατέστειλε τη μεταγραφή του AT-1R mRNA μέσω μιας νέας πρωτεϊνικής σύνθεσης που προκλήθηκε από την RAR/RXR—εξαρτώμενη μεταγραφή. Μειώνοντας συνεπώς τα επίπεδα του AT-1R η βιταμίνη A μειώνει τον κίνδυνο αρτηριοσκλήρωσης (27).

Δ. ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ, ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ

Δ.1. Φυλλικό οξύ και ομοκυστεΐνη

Το φυλλικό οξύ το οποίο περιέχεται σε πολλά πράσινα λαχανικά λειτουργεί ως δότης μεθυλίου για την παραγωγή μεθειονίνης από ομοκυστεΐνη. Η S-αδενοσύλο-μεθειονίνη (SAM) με την αφαίρεση ενός μεθυλίου μετατρέπεται στην S-αδενοσύλο-ομοκυστεΐνη και με αφαίρεση της αδενοσυλο- ομάδας προκύπτει η ομοκυστεΐνη. Η επαναμεθυλίωση της ομοκυστεΐνης για την παραγωγή μεθειονίνης απαιτεί το φυλλικό οξύ ως δότη του μεθυλίου (58).

Έχει αποδειχθεί ότι η επαρκής χορήγηση φυλλικού σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης στο πλάσμα και μειώνει τις επιδράσεις της ομοκυστεΐνης που αναφέρονται παρακάτω. Είναι γνωστό ότι η αύξηση της συγκέντρωσης ομοκυστεΐνης στο πλάσμα σχετίζεται με αυξημένη εμφάνιση πρόωρων καρδιαγγειακών νοσημάτων. (58).

Δ.2. Η ομοκυστεΐνη επηρεάζει το κολλαγόνο των αρτηριακών λείων μυϊκών κυττάρων.

Έχει βρεθεί ότι η ομοκυστεΐνη αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των αρτηριακών λείων μυϊκών κυττάρων. Επίσης ,οι τύποι κολλαγόνου I, III και IV αυξάνονται σημαντικά σε υψηλή συγκέντρωση ομοκυστεΐνης ενώ αντίθετα η ποσότητα του κολλαγόνου τύπου VI κολλαγόνου μειώνεται. Με τις αλλαγές στο κολλαγόνο φαίνεται ότι η ομοκυστεΐνη επιταχύνει την πρόοδο των αρτηριοσκληρυντικών τραυμάτων (48).

Δ.3. Η ομοκυστεΐνη προκαλεί την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Έχει βρεθεί ότι η ομοκυστεΐνη αυξάνει την έκφραση της πρωτεΐνης Fas στα ενδοθηλιακά κύτταρα(ECs), η οποία προκαλεί την απόπτωση των κυττάρων αυτών . Επίσης αυξάνει την παραγωγή υπεροξειδίου στα EC και μειώνει την έκφραση της πρωτεΐνης FLIP, της οποίας ο ρόλος είναι να μειώνει την απόπτωση με την απενεργοποίηση του caspase-8 (57).

Δ.4. Ομοκυστεΐνη και παράγοντας αύξησης VEGF

Έχει αποδειχθεί ότι ο παράγοντας αύξησης VEGF (vascular endothelial growth factor) συνδέεται με την αρτηριοσκλήρωση. Είναι από τους πιο σημαντικούς αγγειογενείς παράγοντες. Είναι ένα πολυπεπίδιο που εμπλέκεται στην εμβρυική αγγειακή ανάπτυξη και τη μεταγεννητική αγγειογένεια. Έχει βρεθεί ότι η ομοκυστεΐνη αυξάνει την έκφραση του VEGF στα THP-1 μακροφάγα, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο αρτηριοσκλήρωσης (33).

Δ.5. Η ομοκυστεΐνη αυξάνει τα επίπεδα της MCP-1.

Η πρωτεΐνη MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) είναι ένα ισχυρό chemokine που υποκινεί τη μετανάστευση των μονοκυττάρων στον αρτηριακό τοίχο κατά τη διάρκεια του σχηματισμού της αρτηριακής πλάκας. Έχει αποδειχθεί ότι η ομοκυστεΐνη αυξάνει την έκφραση του MCP-1 και αυτό γίνεται με τις αλλαγές που προκαλεί στο οξειδοαναγωγικό δυναμικό του κυττάρου αφού μειώνει τα επίπεδα του ενδοκυτταρικού γλουταθείου (GSH) καθώς και τη δραστηριότητα G6PDH και τα επίπεδα NADPH , αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο αρτηριοσκλήρωσης (62) .

Επιπλέον η ομοκυστεΐνη επιδρά στον υποδοχέα CCR-2, που είναι ο υποδοχέας της MCP-1 στην επιφάνεια των μονοκυττάρων. Η ομοκυστεΐνη αυξάνει την έκφραση του

CCR-2 και ισχυροποιεί τη δεσμευτική της ικανότητα για την πρόσδεση της MCP-1. Αυτό επιτυγχάνεται με την αύξηση στην παραγωγή υπεροξειδίου (61).

Δ.6. Ομοκυστεΐνη και υποδοχέας LOX-1.

Ο υποδοχέας LOX-1 είναι ένας ενδοθηλιακός υποδοχέας για την οξειδωμένη LDL χοληστερόλη. Ενεργοποιείται από την οξειδωτική πίεση και την παραγωγή ανιόντων υπεροξειδίου και υπεροξειδίου υδρογόνου και συμβάλλει στην αρτηριοσκλήρωση με την εναπόθεση οξειδωμένης χοληστερόλης στην αρτηριακή πλάκα.

Έχει βρεθεί ότι η ομοκυστεΐνη αυξάνει την οξειδωτική πίεση με αποτέλεσμα να αυξάνει και την έκφραση αυτού του υποδοχέα και έτσι αυξάνει τον κίνδυνο αρτηριοσκλήρωσης (40).

Δ.7. Ομοκυστεΐνη και PAI-1

Έχει βρεθεί ότι η ομοκυστεΐνη αυξάνει την έκφραση του PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1). Το PAI-1 είναι ένα μέλος της οικογένειας των πρωτεασών της σερίνης το οποίο συντίθεται στο λιπώδη ιστό και στο ήπαρ. Η πρωτεάση αυτή με την αναστολή του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, ενός αντιθρομβωτικού παράγοντα αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή του ενδογενούς ινοδολυτικού συστήματος. Για το λόγο αυτό αυξημένες συγκεντρώσεις του PAI-1 ευνοούν την ανάπτυξη θρομβοεμβολικών επιπλοκών. Αυξημένα επίπεδα PAI-1 έχουν βρεθεί σε παχύσαρκα άτομα καθώς και σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και επακόλουθο έμφραγμα του μυοκαρδίου (37).

E. Μαγνήσιο και καρδιαγγειακά

E.1 Το μαγνήσιο επηρεάζει γονίδια που εμπλέκονται στην αρτηριοσκλήρωση.

Τρόφιμα πλούσια σε μαγνήσιο είναι τα δημητριακά, οι ξηροί καρποί, τα όσπρια και τα θαλασσινά όπως επίσης τα περισσότερα φρούτα και πράσινα φυλλώδη λαχανικά. Ερευνητές από το πανεπιστήμιο του Μιλάνου προσπάθησαν να βρουν ποια γονίδια που εμπλέκονται στην αρτηριοσκλήρωση επηρεάζει το μαγνήσιο. Διαπίστωσαν ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις Mg εμποδίζουν ανατρεπτικά τον ενδοθηλιακό πολλαπλασιασμό, και αυτό το γεγονός σχετίζεται με μια χαρακτηριστική μείωση της ρύθμισης των επιπέδων του CDC25B. Η παρεμπόδιση του ενδοθηλιακού πολλαπλασιασμού οφείλεται σε μια αύξηση της ρύθμισης της ιντερλευκίνης-1 (IL-1). Επίσης αυξήθηκε η ρύθμιση του μορίου αγγειακής προσκόλλησης VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) και του παράγοντα που εμποδίζει την ενεργοποίηση του πλασμινογόνου PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor) μετά από την ανεπάρκεια Mg. Το VCAM-1 είναι αρμόδιο, τουλάχιστον εν μέρει, για την αυξανόμενη προσκόλληση των κυττάρων monocytoid U937 στα ενδοθηλιακά κύτταρα, διαδικασία που αυξάνεται σε χαμηλά επίπεδα μαγνησίου (28).

Επιπλέον, η ενδοθηλιακή μεταναστευτική απάντηση είναι σοβαρά εξασθενημένη. Από τη σειρά cDNA, προσδιόρισαν διάφορα αντίγραφα που διαμορφώθηκαν από την έκθεση σε χαμηλό Mg, μερικά όπως c-src, ezrin, CD9, cytohesin και zyxin και συμβάλλουν στην ενδοθηλιακή προσκόλληση στα υποστρώματα και τη μετανάστευση. Τελικά, τα αποτελέσματά καταδεικνύουν έναν άμεσο ρόλο των χαμηλών επιπέδων μαγνησίου στην προώθηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με την παραγωγή ενός υπέρ-εμπρηστικού, υπέρ-θρομβωτικού και υπέρ-αθηρογενητικού περιβάλλοντος που θα μπορούσε να διαδραματίσει ρόλο στην παθογένεση της καρδιαγγειακής πάθησης (28).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΚΟΚΚΙΝΟ ΚΡΑΣΙ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ

A.Το κόκκινο κρασί μειώνει τα επίπεδα των VCAM-1, ICAM-1, E-Selectin και NF-κB μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο αρτηριοσκλήρωσης.

Ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της μεσογειακής διατροφής είναι το κόκκινο κρασί. Διάφορες μελέτες έχουν αναφέρει τον προστατευτικό ρόλο του κόκκινου κρασιού στην αντιμετώπιση καρδιαγγειακών παθήσεων.

Ερευνητές μελέτησαν τον ευεργετικό ρόλο της πολυφαινόλης resveratrol του κόκκινου κρασιού στην πρόκληση αρτηριοσκλήρωσης. Βρήκαν ότι το resveratrol παρεμποδίζει την οξείδωση της LDL, αυξάνει τα επίπεδα της HDL, είναι ισχυρό αντισηπτικό, μειώνει τη συνάθροιση αιμοπεταλίων και την ενδοθηλιακή έκφραση του παράγοντα ιστού. Επίσης ενισχύει την έκφραση και τη δραστηριότητα της ενδοθηλιακής συνθάσης νιτρικού οξειδίου. Τέλος προστατεύει από ελεύθερους ριζοσπάστες και από τα τοξικά αποτελέσματά τους κάνοντας τις κυτταρικές μεμβράνες πιο σταθερές, παρεμποδίζει την παραγωγή θρομβοξάνης, υποκινεί αντιφλεγμονώδεις ουσίες και αυξάνει την παραγωγή νιτρικών οξειδίων (7).

Η ερευνητική ομάδα βρήκε ότι το resveratrol σε συγκέντρωση 15μmol/L εμπόδισε την έκφραση του μορίου προσκόλλησης VCAM-1. Παρατηρήθηκε μείωση σε ποσοστό 40% στα επίπεδα του VCAM-1 mRNA. Πολύ σημαντικό εύρημα ήταν ότι το resveratrol εμποδίζει τη μεταγραφή του VCAM-1 μέσω της παρεμπόδισης της ενεργοποίησης των παραγόντων μεταγραφής NF-κB και AP-1(activated protein 1), αφού ο υποκινητής του γονιδίου του VCAM-1 περιέχει περιοχές συνδέσεων για το NF-κB και το AP-1. Αυτό φάνηκε όταν μετά από πειράματα βρήκαν ότι η δραστηριότητα του υποκινητή του γονιδίου καταστέλλεται όταν διέγραψαν αυτές τις περιοχές σύνδεσης. Συγκεκριμένα, σε συγκέντρωση 15μmol/L το resveratrol

εμπόδισε την ενεργοποίηση των οξειδοαναγωγικά ευαίσθητων NF-Kb κατά 60% και AP-1 κατά 40% (7) .

Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν και για τα μόρια προσκόλλησης E-Selectin και ICAM-1 (intercellular adhesion molecule). Σε συγκέντρωση 5 $\mu\text{mol/L}$ μείωσε την έκφραση και των δύο. Επιπρόσθετα εμπόδισε την προσκόλληση των μονοκυττάρων U937 σε HUVECS. Τέλος, μια παρέμβαση του resveratrol στην ενεργοποίηση της c-Jun N-τελικής πρωτεϊνικής κινάσης μείωσε την παραγωγή ενεργών ειδών οξυγόνου και την υπεροξείδωση λιπιδίων. Όλα αυτά δείχνουν ότι το resveratrol μειώνει τον κίνδυνο αρτηριοσκλήρωσης (7) .

B. Επίδραση του κόκκινου κρασιού στην απελευθέρωση νιτρικού οξειδίου (NO).

Σε μια άλλη έρευνα οι επιστήμονες T.Räthel και P.Wohlfart μελέτησαν την επίδραση του κόκκινου κρασιού στην ενδοθηλιακή συνθάση νιτρικού οξειδίου (eNOS). Το νιτρικό οξείδιο (NO) που απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω του ενδοθηλιακής συνθάσης του (eNOS) είναι ένα προστατευτικό μόριο, που εκτός από τις αγγειοδιασταλτικές ικανότητες έχει και αντι-αρτηριοσκληρυντικές ιδιότητες, όπως: παρεμπόδιση της συνάθροισης αιμοπεταλίων, της προσκόλλησης λευκοκυττάρων, του πολλαπλασιασμού κυττάρων λείων μυών, και της έκφρασης των γονιδίων που περιλαμβάνονται στην αθηροσκλήρωση (28).

Οι ερευνητές βρήκαν ότι οι πολυφαινόλες του κόκκινου κρασιού ενισχύουν σημαντικά την έκφραση του eNOS και επομένως την απελευθέρωση NO από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυτό γίνεται αφού οι πολυφαινόλες προκαλούν την είσοδο Ca^{2+} στα ενδοθηλιακά κύτταρα, η οποία οδηγεί σε μια οξεία ενζυμική ενεργοποίηση

του eNOS. Επίσης μπορούν να προκαλέσουν τη μεταγραφή του eNOS και έτσι να αυξήσουν το πρωτεϊνικό επίπεδο eNOS. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μια πιο σταθερή και μακράς διάρκειας επίδραση έναντι της βραχυπρόθεσμης κινητοποίησης των ιόντων Ca (28).

Το resveratrol σε συγκέντρωση 1μmol/L ήταν αποτελεσματικό στη δραστηριότητα του υποκινητή του eNOS . Οι ερευνητές κάνοντας επεξεργασία των ανθρώπινων ενδοθηλιακών κυττάρων HUVECs (human umbilical vein endothelial cells)και της HUVECs-παραγόμενης γραμμής κυττάρων EA.hy926 με εκχύλισμα πολυφαινόλων κόκκινου κρασιού RWPE (alcohol-free red wine polyphenol extract) διαπίστωσαν μια εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση (100 έως 600 μg/mL) σημαντική αύξηση στην απελευθέρωση του NO (μέχρι τις 3,0-πτυχές/HUVEC και τις 2,0-πτυχές/EA.hy926). Το RWPE (100 έως 600 μg/mL) αύξησε επίσης σημαντικά τα πρωτεϊνικά επίπεδα του eNOS (28).

Γ. Το κόκκινο κρασί εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό των VSMC μέσω της μείωσης της cyclin A.

Σε μια άλλη έρευνα, βιολόγοι από το πανεπιστήμιο του Τόκιο μελέτησαν την επίδραση των πολυφαινόλων του κόκκινου κρασιού στον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων κυττάρων μυών (VSMC). Μετά από πειράματα βρήκαν ότι οι πολυφαινόλες αυτές μείωσαν την έκφραση και τη δραστηριότητα των υποκινητών του γονιδίου cyclin A, ενός από τους ρυθμιστές του κύκλου κυττάρων (22).

Επιπλέον, οι πολυφαινόλες εμποδίζουν τη σύνδεση των πυρηνικών πρωτεϊνών στην ενεργοποιημένη περιοχή του παράγοντα μεταγραφής ATF (activating transcription factor) στον υποκινητή του γονιδίου cyclin A, και μείωσαν την έκφραση των

παραγόντων μεταγραφής: της κυκλικής AMP- δεσμευτικής πρωτεΐνης CREB(cyclic AMP-responsive element binding protein) και του ATF-1 (22).

Αυτά τα αποτελέσματα αποδεικνύουν ότι η αντιπολλαπλασιαστική επίδραση των πολυφαινολών σε VSMC μπορεί να συνδεθεί με τη μείωση της έκφρασης γονιδίων cyclin A μέσω της παρεμπόδισης της έκφρασης του παράγοντα μεταγραφής και έτσι να μειωθεί ο κίνδυνος αρτηριοσκλήρωσης, αφού ο πολλαπλασιασμός των VSMC συνδέεται με την αθηρωμάτωση (22).

Δ. Επίδραση του κόκκινου κρασιού στην έκφραση του παράγοντα ιστού TF

Ερευνητές από το πανεπιστήμιο του Τέξας προσπάθησαν να βρουν την επίδραση του resveratrol (πολυφαινόλη του κόκκινου κρασιού) στην έκφραση του παράγοντα ιστού TF (Tissue Factor). Ο παράγοντας ιστού TF είναι ένας υποδοχέας στην επιφάνεια κυττάρων για τον παράγοντα VII (α), και η σύνδεση του παράγοντα VII (α) στο TF αρχίζει τη διαδικασία πήξης. Η μη φυσιολογική έκφραση του TF στα αγγειακά κύτταρα έχει αποδειχθεί ότι είναι αρμόδια για τις θρομβωτικές αναταραχές που συνδέονται με ποικίλους παθολογικούς όρους, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου και της αρτηριοσκλήρωσης (44).

Οι ερευνητές , εξέτασαν το μηχανισμό με τον οποίο το resveratrol εμποδίζει την έκφραση του TF στα μονοκύτταρα με τη χρησιμοποίηση των κυττάρων THP-1, ως πρότυπο κύτταρο. Τα στοιχεία δείχνουν ότι το resveratrol εμπόδισε την έκφραση του TF στα ανθρώπινα μονοκύτταρα και στα κύτταρα THP-1 κατά τρόπο εξαρτώμενο της δόσης. Επίσης, το Resveratrol δεν άλλαξε σημαντικά τη σύνδεση των διάφορων

παραγόντων μεταγραφής που περιλαμβάνονται στην έκφραση γονιδίων TF στο DNA (44).

Εντούτοις, το resveratrol κατέστειλε τη μεταγραφή του κλωνοποιημένου ανθρώπινου υποκινητή του TF. Τα περαιτέρω πειράματα αποκάλυψαν ότι το resveratrol μείωσε τη μεταγραφική δραστηριότητα από τον NF-κB, αλλά δεν παρατηρήθηκε το ίδιο και για τον AP-1. Τα πρόσθετα πειράματα έδειξαν ότι το resveratrol κατέστειλε τη φωσφορυλίωση του p65 (44).

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το resveratrol δεν εμποδίζει την ενεργοποίηση ή τη δυνατότητα διακίνησης του NF-κB/ Rel πρωτεϊνών αλλά εμποδίζει την - NF-κB/Rel-εξαρτώμενη μεταγραφή με την εξασθένηση της δυνατότητας ενεργοποίησης του p65 (44).

E. Το κόκκινο κρασί επηρεάζει τα επίπεδα των endothelin-1, MCP-1, PKC και AP-1.

Ερευνητές από το πανεπιστήμιο του Τόκιο βρήκαν ότι οι πολυφαινόλες του κόκκινου κρασιού εκτός από τον παράγοντα NF-κB επηρεάζουν και την έκφραση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) και της MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1). Μετά από πειράματα διαπίστωσαν πως οι πολυφαινόλες μείωσαν σε σημαντικό βαθμό την έκφραση της PKC και της MCP-1 που σε συνδυασμό με την καταστολή του NF-κB μειώνει τον κίνδυνο αρτηριοσκλήρωσης. Επίσης, βρήκαν ότι εμποδίζουν έντονα τη σύνθεση του endothelin-1, ενός πεπτιδίου που είναι κρίσιμο στην ανάπτυξη στεφανιαίας αρτηριοσκλήρωσης (17).

Τέλος, οι πολυφαινόλες του κόκκινου κρασιού παρεμποδίζουν την έκφραση του παράγοντα AP-1 (activator protein 1), ο οποίος είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας

που ελέγχει την έκφραση διαφόρων γονιδίων που εμπλέκονται στη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων (7).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 : ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

A. Επίδραση της μεσογειακής διατροφής στον ενεργοποιημένο παράγοντα VII (activated factor VII).

Σε μια μελέτη που πραγματοποίησαν ερευνητές από το πανεπιστήμιο της Cordoba στην Ισπανία μελέτησαν την επίδραση του κορεσμένου λίπους και της μεσογειακής διατροφής στον ενεργοποιημένο παράγοντα VII (activated factor VII), ο οποίος συμμετέχει στην παθογένεση καρδιαγγειακών παθήσεων. Ο στόχος ήταν να καθορισθεί η επίδραση μιας μεσογειακής διατροφής στα επίπεδα πλάσματος του ενεργοποιημένου παράγοντα VII σε σύγκριση με μια διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και μια πλούσια σε κορεσμένο λίπος(17).

Ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε 16 υγιείς άνδρες που κατανάλωσαν 3 διαφορετικές διατροφές σε 28 ημέρες. Η πρώτη διατροφή ήταν πλούσια σε κορεσμένο λίπος (θερμίδες 38% από λίπος, 20% κορεσμένο λίπος), η δεύτερη διατροφή ήταν χαμηλή σε λίπη και υψηλή σε υδατάνθρακες (28% θερμίδες από λίπος, 10% κορεσμένο λίπος) και η τρίτη διατροφή ήταν εμπλουτισμένη σε μονοακόρεστα (38% θερμίδες από λίπος, 22% από μονοακόρεστο λίπος). Στο τέλος κάθε περιόδου μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις πλάσματος της συνολικής χοληστερόλης , της χοληστερόλης HDL, της χοληστερόλης LDL, τα συνολικά τριγλυκερίδια, η απολιποπρωτεΐνη A-I, η απολιποπρωτεΐνη B και η γλυκόζη (17).

Η διατροφή η πλούσια σε κορεσμένο λίπος συνδέθηκε με μια σημαντική αύξηση στη συνολική χοληστερόλη, τη χοληστερόλη LDL, την απολιποπρωτεΐνη A-I, και την απολιποπρωτεΐνη β σε σύγκριση με τις άλλες 2 διατροφές. Δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ της διατροφής της πλούσιας σε υδατάνθρακες και της μεσογειακής διατροφής σε οποιεσδήποτε από τις παραμέτρους των λιπιδίων. Η μεσογειακή διατροφή μείωσε τα επίπεδα πλάσματος του ενεργοποιημένου παράγοντα VIIa σε σύγκριση με τη διατροφή την πλούσια σε κορεσμένο λίπος (34.6 ± 15.3 mU/mL εναντίον 101.5 ± 19.2 mU/mL; $P < .05$) (17).

Συμπερασματικά, σε σύγκριση με τις άλλες δύο διατροφές, η μεσογειακή διατροφή (που ήταν πλούσια σε μονοακόρεστα) μείωσε τις συγκεντρώσεις πλάσματος του ενεργοποιημένου παράγοντα VII στους υγιείς νεαρούς άνδρες. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να αποτελέσει έναν άλλο προστατευτικό μηχανισμό της μεσογειακής διατροφής στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (17).

B. Διατροφή και πολυμορφισμός -219G->T στο γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης E.

Έχει βρεθεί ότι ο πολυμορφισμός -219G---T στον υποκινητή του γονιδίου της απολιποπρωτεΐνης E (APOE) έχει συνδεθεί με αυξανόμενο κίνδυνο μυοκαρδιακού εμφράγματος, με ασθένεια των στεφανιαίων αρτηριών και μειωμένες συγκεντρώσεις απολιποπρωτεΐνης E πλάσματος (39).

Ο ερευνητής **Antonio Moreno** και η ομάδα του προσπάθησαν να καθορίσουν στα υγιή άτομα εάν αυτός ο πολυμορφισμός τροποποιεί την ευαισθησία LDL στην οξείδωση και την απάντηση λιπιδίων στο περιεχόμενο και την ποιότητα του διαιτητικού λίπους. Στο πείραμα πήραν μέρος 55 υγιείς άνδρες με το γονότυπο APOE (7 GG, 38 GT, 10 TT) για 3 διαιτητικές περιόδους διάρκειας 4 εβδομάδες η καθεμιά. Η πρώτη περιελάμβανε μια διατροφή πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά (38% λίπος,

20% κορεσμένο λίπος, 12% μονοακόρεστα, 47% υδατάνθρακες). Η δεύτερη περιλάμβανε μια διατροφή πλούσια σε υδατάνθρακες (30% λίπος, <10% κορεσμένα, <22% μονοακόρεστα και 55% υδατάνθρακες) και η τρίτη περιλάμβανε μια διατροφή πλούσια σε μονοακόρεστα (38% λίπος, <10% κορεσμένα, 22% μονοακόρεστα και 47% υδατάνθρακες). Στο τέλος κάθε διαιτητικής περιόδου μετρήθηκαν τα επίπεδα λιποπρωτεϊνών , λιπιδίων και οξειδωμένης LDL (39).

Οι ερευνητές βρήκαν ότι τα άτομα με το T αλληλόμορφο είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις LDL και απολιποπρωτεΐνης B ύστερα από τη δίαιτα που ήταν πλούσια σε κορεσμένα σε σχέση με τα άτομα με γονότυπο GG. Επίσης σε σχέση με τα άτομα με γονότυπο GG ,τα άτομα που έφεραν το T αλληλόμορφο παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση στην LDL χοληστερόλη και στην απολιποπρωτεΐνη B όταν άλλαξαν τη διατροφή με τα κορεσμένα με τη διατροφή που ήταν πλούσια στους υδατάνθρακες (39).

Οι ίδιοι ερευνητές βρήκαν ότι ο γονότυπος της απολιποπρωτεΐνης E καθορίζει το μέγεθος των μορίων της LDL. Αφού πρώτα τα άτομα κατανάλωσαν τις διατροφές που αναφέρθηκαν παραπάνω, διαπίστωσαν ότι το μέγεθος των μορίων της LDL χοληστερόλης ήταν σημαντικά υψηλότερο στα άτομα με γονότυπο apoE 4/3 σε σχέση με αυτά με γονότυπο apoE 3/3 and apoE 3/2 (39).

Το μέγεθος της LDL ήταν μικρότερο μετά από τη διατροφή την πλούσια σε υδατάνθρακες απ'ότι στις διατροφές πλούσιες σε SFA και σε MUFA. Ύστερα από τη διατροφή την πλούσια σε υδατάνθρακες μια σημαντική αύξηση στο μέγεθος μορίων LDL σημειώθηκε όσον αφορά τη διατροφή με μονοακόρεστα στα άτομα με γονότυπο apoE 4/3, ενώ μια σημαντική μείωση παρατηρήθηκε στα άτομα με γονότυπο apoE 3/3. Συμπερασματικά, μια μεσογειακή διατροφή υψηλή σε MUFA αυξάνει το

μέγεθος των μορίων της LDL έναντι μιας διατροφής υψηλής σε υδατάνθρακες και αυτό εξαρτάται από το γονότυπο της apoE (39).

Γ. Η επίδραση των πολυακόρεστων Λ.Ο στην HDL επηρεάζεται από τον πολυμορφισμό -75 G/A του γονιδίου της APOE.

Η επίδραση γονιδίων και διατροφής φαίνεται από τη σχέση ανάμεσα στα άτομα που φέρουν το αλληλόμορφο apoE4 στο γονίδιο APOE , στις συγκεντρώσεις HDL και στην πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA). Τα επίπεδα HDL χοληστερόλης διαμορφώνονται από διαιτητικούς και γενετικούς παράγοντες. Έχει βρεθεί ότι η επίδραση της εισαγωγής PUFA στις συγκεντρώσεις της HDL διαμορφώνεται από έναν γενετικό πολυμορφισμό στον υποκινητή του γονιδίου του APOA1. Συγκεκριμένα, τα άτομα που φέρνουν το αλληλόμορφο γονίδιο A στον πολυμορφισμό -75 G/A παρουσιάζουν μια αύξηση στην HDL με την αυξανόμενη πρόσληψη PUFA, ενώ στους ομοζυγώτες για το πιο κοινό αλληλόμορφο G μειώνονται τα επίπεδα της HDL με την αυξανόμενη πρόσληψη PUFA (43).

Δ. Επίδραση της μεσογειακής διατροφής και του πολυμορφισμού 677C-->T του γονιδίου MTHFR στις συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης.

Σε μια άλλη σημαντική έρευνα που έγινε στην Ελλάδα από τους καθηγητές Γ.Δεδούση , Δ.Β Παναγιωτάκο και Α. Ζαμπέλα αξιολογήθηκε η αλληλεπίδραση μεταξύ της υιοθέτησης μιας μεσογειακής διατροφής και της μετάλλαξης 677 C—T του γονιδίου MTHFR (reductase methylenetetrahydrofolate) στις συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης στους υγιείς ενήλικους που συμμετείχαν στη μελέτη Attica (50). Οι καθηγητές μελέτησαν δημογραφικά τον τρόπο ζωής, τις κλινικές, βιοχημικές και γενετικές πληροφορίες από 322 άνδρες (ηλικία $X \pm SD$: 46 ± 13 Y) και 252 γυναίκες (45 ± 14 Y) που δεν είχαν κανένα κλινικό στοιχείο καρδιαγγειακής ή

οποιασδήποτε άλλης πάθησης. Μέτρησαν επίσης τις συνολικές συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης πλάσματος, τη διανομή του γονότυπου MTHFR, και την εμμονή σε μια μεσογειακή διατροφή (12).

Η διανομή των γονοτύπων MTHFR ήταν η ακόλουθη: ομοζυγώτης κανονικός (CC) 41%, ετεροζυγώτης (CT) 48% και η μετάλλαξη (TT) σε ομοζυγώτες 11% . Η συγκέντρωση ομοκυστεΐνης ήταν υψηλότερη στα άτομα με το TT γονότυπο απ'ό,τι σε εκείνους με τους γονότυπους CC και CT (X +/- SD: 15,8 +/- 9 έναντι 11,3 +/- 8 και 10,8 +/- 9 micromol/L, αντίστοιχα $\rho < 0.001$). Η μεσογειακή διατροφή δεν συνδέθηκε σημαντικά με τις συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης ($\rho = 0.89$). Εντούτοις μετά από τον έλεγχο για τους πιθανούς παράγοντες σύγχυσης, η στρωματοποιημένη ανάλυση έδειξε ότι μια μεσογειακή διατροφή συνδέθηκε με μειωμένες συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης στα άτομα με τους γονότυπους TT και CT ($\beta = -0,21$, $\rho = 0,002$ και $\beta = -0,03$ και $\rho = 0,38$) (12).

Συμπερασματικά η παρατηρηθείσα ένωση του MTHFR 677C -- >T και η αλληλεπίδραση γονιδίου-διατροφής στις συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης μπορεί να παρέχει μια παθοφυσιολογική εξήγηση για το πώς μια μεσογειακή διατροφή μπορεί να επηρεάσει το στεφανιαίο κίνδυνο στα άτομα με αυξημένες συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης (12).

E. Πολυμορφισμοί στο γονίδιο του PON-1 προστατεύουν από την αρτηριοσκλήρωση.

Σε μια άλλη έρευνα που πραγματοποιήθηκε στη Φινλανδία οι επιστήμονες μελέτησαν δύο πολυμορφισμούς που παρατηρούνται στο paraoxonase-1 (PON-1). Βάσει των πειραματικών στοιχείων, το PON1, ένα HDL-συνδεδεμένο ένζυμο, θεωρείται ότι προστατεύει από την ανάπτυξη αρτηριοσκλήρωσης. Το PON-1 έχει τη

δυνατότητα να καθυστερεί την οξείδωση της LDL με την υδρόλυση των LDL-συνδεδεμένων οξειδωμένων φωσφολιπιδίων και των υδροϋπεροξειδίων των εστέρων χοληστερόλης και την καταστροφή των εμπρηστικών μορίων που εμπλέκονται στην έναρξη και την πρόοδο των αρτηριοσκληρυντικών τραυμάτων (47).

Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι αυτές οι αντι-αθηρωματικές ιδιότητες του paraoxonase-1 διαμορφώνονται από 2 κοινούς πολυμορφισμούς στις θέσεις 192 (Gln---Arg) και 55 (Leu---Met). Η δραστηριότητα του PON-1 γονιδίου επηρεάζεται από τη διατροφή και συγκεκριμένα από αντιοξειδωτικές βιταμίνες (47).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 :ΓΟΝΙΔΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ

Α.Παχυσαρκία και καρδιαγγειακά

Α.1 Γονίδια που εμπλέκονται στην παθογένεση της παχυσαρκίας.

Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την πρόκληση καρδιαγγειακών παθήσεων. Διάφοροι ερευνητές προσπάθησαν να συνδέσουν την αλληλεπίδραση ανάμεσα στα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την παχυσαρκία, τους πολυμορφισμούς αυτών των γονιδίων και τη διαιτητική πρόσληψη διαφόρων θρεπτικών συστατικών.

Τα γονίδια στα οποία παρατηρήθηκαν πολυμορφισμοί που συνδέονται με την παχυσαρκία είναι τα εξής: 3 γονίδια που κωδικοποιούν uncoupling πρωτεΐνες (UCP1, UCP2, UCP3) ,ο β-2 αδρενεργικός υποδοχέας(BAR-2), τα peroxisome proliferator activated receptor γονίδια(PPARA, PPARG2) , η ηπατική λιπάση(HL), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων(TNF-α), η λεπτίνη, το APM1/adiponectin,το sorbin και το SH-3 domain containing 1 γονίδιο(SORBS1) (41).

Λεπτίνη

Τα υποψήφια γονίδια κωδικοποιούν μόρια που εμπλέκονται στη ρύθμιση του βάρους του σώματος και της θερμογένεσης. Ένα σημείο κλειδί που φυσιολογικά ρυθμίζει το βάρος του σώματος είναι η ορμόνη λεπτίνη. Παράγεται από τα λιπώδη κύτταρα και ενεργοποιεί το μέρος του υποθαλάμου που είναι υπεύθυνο για τη ρύθμιση της όρεξης και τη δαπάνης ενέργειας. Ο πολυμορφισμός -2548 στον υποκινητή της λεπτίνης έχει συσχετισθεί με παχυσαρκία. Συγκεκριμένα οι ομοζυγώτες για το Α-αλληλόμορφο του πολυμορφισμού της λεπτίνης -2548 G/A συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία (41).

BAR-2

Ο β-2- αδρενεργικός υποδοχέας επηρεάζει την ενεργειακή ομοιόσταση και ρυθμίζει την κινητοποίηση λιπαρών οξέων. Δύο πολυμορφισμοί, Arg16Gly και Gl27Glu σε αυτό το γονίδιο συνδέονται με το BMI. Τα αλληλόμορφα Glu27 και Glu16 συνδέονται με παχυσαρκία και αυξημένη λιπόλυση. Το ότι η πλειοψηφία αυτών που φέρνουν τα αλληλόμορφα αυτά είναι παχύσαρκοι έχει βρεθεί και σε άλλες μελέτες όπως στην French study (41).

TNF-α

Ο TNFα έχει καταβολικές επιδράσεις στο λιπώδη ιστό, καταστέλλει τη δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και προκαλεί την απόπτωση στα λιπώδη κύτταρα. Αυξημένα επίπεδα αυτής της κυτοκίνης συνδέονται με παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο πολυμορφισμός -307 G/A στον υποκινητή του γονιδίου έχει συνδεθεί με συσσώρευση λίπους στο σώμα (41).

PPAR

Τα PPARα και PPARγ είναι μέλη των πυρηνικών υποδοχέων ορμονών μιας υπεροικογένειας των ενεργοποιημένων μεταγραφικών παραγόντων κυρίως για τα

λιπαρά οξέα και το μεταβολισμό λιπιδίων. Ο PPAR γ επηρεάζει την αποθήκευση των λιπαρών οξέων και ο PPAR α συμμετέχει στον καταβολισμό των λιπαρών οξέων στο συκώτι . Ο πολυμορφισμός Pro12Ala στο PPARG2 συνδέεται με το BMI και με αντίσταση στην ινσουλίνη ενώ η μετάλλαξη Pro115Glu στο ίδιο γονίδιο συνδέεται με παχυσαρκία (41).

Παραλλαγές του PPAR γ έχουν συνδεθεί με διαβήτη και ποικιλίες και των δύο γονιδίων με φαινότυπο παχυσαρκίας. Το PPAR α ωθεί την έκφραση δύο πρωτεϊνών που μεταφέρουν λιπαρά οξέα: την FATP (Fatty acid transport protein) και FAT (Fatty acid translocase), ρυθμίζοντας την ομοίωση λιπιδίων και τη β -οξειδωση. Η ενεργοποίηση του PPAR α επίσης ρυθμίζει τη μεταγραφή της acyl-CoA συνθάσης καθώς και τη μεταγραφή άλλων ενζύμων που εμπλέκονται στη β -οξειδωση όπως: ακυλ-CoA οξειδάσης, ακυλ-CoA υδρατάσης, δεϋδρογενάσης και κετο-ακυλ CoA θειολάσης (41).

Όσον αφορά το PPAR γ ελέγχει την έκφραση των εξής γονιδίων: FABP (Fatty acid binding protein), phosphoenolpyruvate καρβοξυκινάσης, ακυλ-CoA συνθάσης και λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Επίσης ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων που εμπλέκονται στην κυτταρική ενεργειακή ομοίωση. Ακόμα αυξάνει την έκφραση των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών UCP, UCP-1, UCP-2, UCP-3. Τέλος συνδέεται με γονίδια που επηρεάζουν τη δράση της ινσουλίνης όπως τα TNF- α και λεπτίνη (41).

Λιπάση

Έχει βρεθεί ότι η συγκέντρωση της HDL επηρεάζεται από τον πολυμορφισμό -514 C---T στον υποκινητή του γονιδίου της ηπατικής λιπάσης (41)

UCP πρωτεΐνες

Οι uncoupling πρωτεΐνες ανήκουν σε μια οικογένεια πρωτεϊνών που μπορούν να μειώσουν την παραγωγή ATP από τη μιτοχονδριακή αναπνοή ,και με αυτόν τον

τρόπο διασκορπίζουν την ενέργεια ως ζέστη και επηρεάζουν τη δαπάνη ενέργειας. Το UCP-1 είναι υπεύθυνο για τη ρύθμιση της καύσης λιπαρών οξέων. Τα UCP2 και UCP3 εκφράζονται στο μυϊκό ιστό και πολυμορφισμοί αυτών έχουν συνδεθεί με παχυσαρκία. Έχει αποδειχθεί ότι συνδέεται ο γονότυπος -55TT στην πρωτεΐνη UCP3 με την παχυσαρκία. Η έκφραση UCP1 στα αορτικά λεία κύτταρα μυών έχει διαπιστωθεί ότι προκαλεί την υπέρταση και αυξάνει τον κίνδυνο αρτηριοσκλήρωσης χωρίς να επηρεάζει τα επίπεδα χοληστερόλης. Η έκφραση UCP-1 αυξάνει επίσης την παραγωγή υπεροξειδίων και μειώνει τη διαθεσιμότητα του νιτρικού οξειδίου, στοιχεία που δείχνουν οξειδωτική πίεση (41).

APM1/αντιπονεκτίνης

Ο φυσιολογικός ρόλος της APM1/αντιπονεκτίνης δεν έχει εξακριβωθεί. Παρόλα αυτά πολυμορφισμοί σε αυτό το γονίδιο έχουν συνδεθεί με διαβήτη τύπου 2 και με παχυσαρκία. Σε άτομα με υψηλό BMI έχουν βρεθεί χαμηλά επίπεδα αντιπονεκτίνης(41)

Sorbin, SORBS1

Το sorbin και το SH3-domain-containing 1 γονίδιο (SORBS1) είναι το ανθρώπινο ομόλογο του γονιδίου SH3P12 στο ποντίκι, το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στη – καθοριζόμενη από ινσουλίνη- λήψη γλυκόζης. Πρόσφατες έρευνες έδειξαν ότι στην Ala-ποικιλία ο πολυμορφισμός Tyr228Ala του SORBS1 είναι ένας προστατευτικός παράγοντας για παχυσαρκία και διαβήτη (41).

A.2.Επίδραση της πρόσληψης πολυακόρεστων (PUFA) λιπαρών οξέων σε αυτά τα γονίδια.

PUFA και PPAR

_ Οι ερευνητές βρήκαν σχέση ανάμεσα στον PPAR γ 2 και τη διατροφική λήψη PUFA. Άτομα που είχαν τον πολυμορφισμό Pro12Ala στο PPAR γ 2 και κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες αραχιδονικού οξέος είχαν ένα σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο παχυσαρκίας απ' ό,τι αυτοί που είχαν το συνηθισμένο αλληλόμορφο. Παρόμοια αποτελέσματα βρέθηκαν για αυτούς με το T-αλληλόμορφο για το δεύτερο πολυμορφισμό του PPAR γ 2 και της λήψης λιγνολαϊκού οξέος (41).

Οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν διατροφικές επιρροές στη θέση των λιπαρών οξέων στη μεμβράνη και στη ρύθμιση μεταγραφικών και μετα-μεταγραφικών διαδικασιών. Τα PUFA είναι γνωστό ότι είναι ρυθμιστές της έκφρασης γονιδίων, ιδιαίτερα γονιδίων που εμπλέκονται στη λιπογένεση, τη σύνθεση τριγλυκεριδίων και την οξείδωση λιπαρών οξέων. Τα PUFA n-6, n-3 αυξάνουν τη ρύθμιση της οξείδωσης λιπιδίων και μειώνουν τη ρύθμιση της σύνθεσης λιπιδίων μέσω της λειτουργίας τους ως ενεργοποιητές των PPAR μεταγραφικών παραγόντων και με την επίδραση τους στην πρωτεΐνη SREBP1 (sterol regulatory element binding protein 1). Ενδείξεις για γενετική και διατροφική αλληλεπίδραση στον PPAR γ 2 έχουν πρόσφατα αναφερθεί από τον Luan. Βρήκαν στοιχεία μεταξύ της αναλογίας πρόσληψης PUFA / πρόσληψη κορεσμένων και του BMI σε άτομα που φέρνουν τον πολυμορφισμό Pro12Ala. Τα άτομα που είχαν το Ala αμινοξύ είχαν πολύ υψηλότερο BMI από αυτούς που είχαν το αμινοξύ Pro (41).

Τα ω -3 λιπαρά οξέα ενεργοποιώντας τους παράγοντες PPAR μειώνουν τον κίνδυνο αρτηριοσκλήρωσης αφού έχει αποδειχθεί ότι οι PPAR έχουν αντι-αθηρογενετική δράση.

Επίσης, για τη λεπτίνη βρέθηκε μια σημαντικά στατιστική σχέση με το λιγνολεϊκό οξύ. Αυτό υποστηρίχθηκε από τον Reseland που ανέφερε μια απευθείας επίδραση των PUFA στον υποκινητή του γονιδίου της λεπτίνης (41).

Επιπλέον αλληλεπιδράσεις μεταξύ του αραχιδονικού και λινολενικού και του TNFα μεταλλαγμένων αλληλομόρφων αυξάνουν τον κίνδυνο παχυσαρκίας.. Αλληλεπιδράσεις υπάρχουν επίσης ανάμεσα στην πρόσληψη λινολενικού και του APM-1 όπως και μεταξύ αραχιδονικού και HSL .Η HSL είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής της απελευθέρωσης ελεύθερων λιπαρών οξέων. Παρατηρήθηκε αντίσταση ινσουλίνης και υψηλό BMI σε άτομα που είχαν τον πολυμορφισμό -60C—G και καταναλώναν μεγάλες ποσότητες PUFA (41).

B. Γονίδια που επηρεάζουν λειτουργίες του καρδιαγγειακού συστήματος.

B.1 Γονίδια που κωδικοποιούν μεταφορικές πρωτεΐνες λιπιδίων

Οι πρωτεΐνες μεταφοράς λιπιδίων περιλαμβάνουν τις πρωτεΐνες: CETP(Cholesterol Ester Transport Proteins), PLTP(Phospholipid transport protein), MTP (Microsomal triglyceride transport protein), FATP-1 (Fatty acid transport protein) (32)

Απολιποπρωτεΐνη E

Η απολιποπρωτεΐνη E είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μοριακού βάρους 34,5Kda , αποτελούμενη από 299 αμινοξέα, η οποία εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ αλλά και άλλους περιφερικούς ιστούς όπως ο εγκέφαλος. Η απολιποπρωτεΐνη αυτή, αποτελεί το κύριο δομικό συστατικό της λιποπρωτεΐνης VLDL καθώς και των υπολειμμάτων χυλομικρών και είναι υπεύθυνη για την απομάκρυνση τους από το αίμα. Μελέτες σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία έδειξαν ότι έκφραση έλλειψης ή και η ύπαρξη μεταλλάξεων στην apoE συνδέονται με την εναπόθεση στο αίμα λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε χοληστερόλη και την ανάπτυξη αρτηριοσκλήρυνσης. Επιπρόσθετα, υπάρχει ευθεία αναλογία των επιπέδων της apoE και των τριγλυκεριδίων του πλάσματος (32).

Ο καθαρισμός της VLDL, αλλά και των υπολειμμάτων χυλομικρών από τα πλάσμα, γίνεται στο ήπαρ μέσω της apoE. Αυτή η διαδικασία προϋποθέτει τη σύνδεση της apoE με μεμβρανικούς υποδοχείς . Η apoE αναγνωρίζεται από τον μεμβρανικό υποδοχέα της LDL (LDL-r), τον apoER-2, την LDL-Receptor Related Protein (LRP) και τον υποδοχέα της VLDL (VLDL-r). Πρόσφατες μελέτες με τεχνικές γονιδιακής μεταφοράς της apoE μέσω αδενοϊών σε ποντίκια που δεν εκφράζουν apoE και τον υποδοχέα LDL-r , οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι στα ποντίκια ο LDL-r είναι ο μόνος από τους παραπάνω υποδοχείς που εμπλέκεται στον καθαρισμό του αίματος από λιποπρωτεΐνες που περιέχουν apoE. Πρέπει να τονιστεί ότι η apoE συνδέεται με τον LDL-r μόνο όταν είναι σε επαφή με λιπίδια ή λιποπρωτεΐνες, ενώ η ελεύθερη apoE σε διάλυμα έχει ελάχιστη συγγένεια για αυτόν τον υποδοχέα (32).

Μελέτες συγγένειας με πρωτεολυτικά θραύσματα της apoE και μονοκλωνικά αντισώματα αλλά και φυσικές μεταλλάξεις έδειξαν ότι, η περιοχή της apoE που συνδέεται με τον LDL-r εκτείνεται από το αμινοξύ στη θέση 130 ως το αμινοξύ στη θέση 160. Γενετικές μεταλλάξεις στη δομή και πιθανότατα στη λειτουργία είτε του LDL-r ή της apoE, οι οποίες εμποδίζουν τη σύνδεση του LDL-r με την apoE, αναστέλλουν τον καταβολισμό των πλούσιων σε χοληστερόλη VLDL και υπολειμμάτων χυλομικρών με άμεση συνέπεια την ανάπτυξη υπερχοληστερολαιμίας και καρδιακών παθήσεων (32).

Υπάρχουν 3 κύριες φυσικές ισομορφές της apoE, που ονομάζονται E2, E3, E4 αντίστοιχα. Οι διαφορές μεταξύ αυτών των ισομορφών εστιάζονται στα αμινοξέα στις θέσεις 112 και 158 με την E2 να έχει Cys112/Cys158, την E3 να έχει Cys 112/Arg 158 και την E4 να έχει Arg 112/Arg158 (32).

Επιδημιολογικές μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι η E2 συνδέεται με την ανάπτυξη υπερλιπιδαιμίας τύπου III. Η υπερλιπιδαιμία τύπου III είναι μια παθολογική

κατάσταση που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα χοληστερόλης , τριγλυκεριδίων , και apoE και πρόωρη αρτηριοσκλήρυνση. Στατιστικά, 91% των ανθρώπων που πάσχουν από αυτήν την ασθένεια είναι ομοζυγωτικοί για την ισομορφή E2. Διάφοροι διατροφικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες εμπλέκονται στη νόσο. Αρχικές μελέτες έδειξαν ότι η ισομορφή E2 έχει πολύ μικρότερη συγγένεια για το μεμβρανικό υποδοχέα LDL-r σε σχέση με τις ισομορφές E3, E4 καθώς η μόνη διαφορά μεταξύ της ισομορφής E2 και των ισομορφών E3 και E4 , στην περιοχή σύνδεσης της apoE με τον LDL-r είναι η κυστεΐνη στη θέση 158, θεωρήθηκε αρχικά ότι αυτή η διαφορά μπορούσε να ερμηνεύσει τη μειωμένη συγγένεια της apoE2 για τον LDLr. Όμως, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι αυτή η μειωμένη συγγένεια δεν προκαλείται από την κυστεΐνη 158 αλλά απαιτεί την παρουσία του καρβοξυτελικού άκρου 203-299 της apoE2. Πιθανότατα το καρβοξυτελικό άκρο της apoE2 σε συνδυασμό με την κυστεΐνη στη θέση 158 προσδίδει στην apoE2 μια τεταρτοταγή δομή που λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης αποτρέπει τη σύνδεση της E2 με το μεμβρανικό υποδοχέα της LDL. Έχει βρεθεί ότι τα άτομα που φέρουν αυτό το αλληλόμορφο(ακόμα και οι ετεροζυγώτες) είναι πιο τρωτοί στα ανεπιθύμητα αποτελέσματα μιας δίαιτας πλούσιας σε λίπος (32).

Ένα άλλο παράδειγμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ δίαιτας και πολυμορφισμού γονιδίων στα επίπεδα λιπιδίων έρχεται από μελέτες των APOA1- APOCIII-APOAIV τα οποία είναι σύνθετα γονίδια τοποθετημένα στο χρωμόσωμα 11q. Τα τρία γονίδια συνδέονται με κοινούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς. Διάφοροι πολυμορφισμοί μέσα σε αυτό το σύμπλεγμα γονιδίων επηρεάζουν τη συγκέντρωση λιπιδίων αίματος που εξαρτάται από τον τρόπο διατροφής και συγκεκριμένα από την πρόσληψη λίπους(32).

B.2 Γονίδια που κωδικοποιούν λιποπρωτεϊνικούς υποδοχείς

Ο υποδοχέας της LDL, (LDLR γονίδιο) έχει συνδεθεί με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, μονογενετικά κληρονομούμενη που προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο LDLR. Το γονίδιο αυτό είναι ιδιαίτερα μεταβλητό και συνδέονται οι πολυμορφισμοί του με αλλαγμένα επίπεδα λιπιδίων αίματος. Αυτό παρατηρείται σε μεγάλη ομολογία σε οικογένειες με γονίδια του LDL receptor related protein (LRP). Επίσης, πολλοί πολυμορφισμοί έχουν παρατηρηθεί και στα γονίδια SR-BI και VLDLR που συνδέονται με καρδιαγγειακά νοσήματα (32)

B.3 Γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες υπεύθυνες για την αρτηριοσκλήρωση.

Τα κυριότερα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την αρτηριοσκλήρωση είναι τα εξής: TNF- α (Tumor necrosis factor α), TNF- β (Tumor necrosis factor β), TGF β 1 (Transforming growth factor β 1), TGF β 2 (Transforming growth factor β 2), IL-1 (interleukin-1), IL-1ra (interleukin-1 receptor antagonist), Lipoprotein Receptor CD 14, P-selectin, E-selectin, PECAM-1 (Platelet endothelial cell adhesion molecule 1) (32).

B.4. Γονίδια που κωδικοποιούν παράγοντες που εμπλέκονται στην πίεση του αίματος.

Η υπέρταση είναι ένα σημαντικό παθογενετικό στοιχείο των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Πολλοί γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στην αύξηση της πίεσης. Τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την πίεση περιλαμβάνουν τα γονίδια του συστήματος ρεννίνης – αγγειοτενσίνης συμπεριλαμβανομένων αυτών που κωδικοποιούν το αγγειοτενσινογόνο : AGT γονίδιο, ACE (Angiotensin Converting Enzyme) και CYP11B2 (Συνθάση αλδοστερόνης). Έχουν βρεθεί αλληλεπιδράσεις μεταξύ

πολυμορφισμών του γονιδίου AGT και αυξημένης πίεσης. Ορισμένοι πολυμορφισμοί του γονιδίου ACE συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για μυοκαρδιακό έμφραγμα. Άλλα γονίδια που συνδέονται με τη ρύθμιση της πίεσης είναι τα γονίδια που συνδέονται με τη μεταφορά και το μεταβολισμό του νατρίου. Αυτά είναι τα εξής: EnaC (Encoding epithelial sodium channel), Adducin, 11-β- hydroxysteroid dehydrogenase. Πολυμορφισμοί αυτών των γονιδίων μπορούν να οδηγήσουν στη συσσώρευση αλατιού και έτσι στην υπέρταση (32).

Υπάρχουν επίσης έρευνες που συνδέουν την υπέρταση με πολυμορφισμούς σε κάποιες G-πρωτεΐνες. Αυτά είναι τα εξής: G protein, β-subunit, GNAS1 και αδρενεργικοί υποδοχείς (32).

Επίσης παρατηρούνται πολυμορφισμοί στα γονίδια που κωδικοποιούν παράγοντες που συνδέονται με το ενδοθήλιο και είναι τα εξής: eNOS (endothelial nitric oxide synthase), endothelin-1, συνθάση προστακυκλίνης. Αυτά συμμετέχουν στην υπέρταση και κατ' επέκταση στα καρδιαγγειακά (32).

Είναι γνωστό ότι το νιτρικό οξείδιο έχει πολλά αντι-αθηρογενετικά αποτελέσματα. Η συνθάση νιτρικού οξειδίου NOS (Nitric oxide synthase) περιλαμβάνεται σε πολλές παθολογικές καταστάσεις. Το γονίδιο eNOS (ενδοθηλιακή συνθάση νιτρικού οξειδίου) έχει 4 πολυμορφισμούς που συνδέονται με υπέρταση και καρδιαγγειακά. Μεταξύ αυτών ο πολυμορφισμός Glu---Asp που επηρεάζει την παραγωγή νιτρικού οξειδίου έχει συνδεθεί με αρτηριοσκλήρωση και μυοκαρδιακό έμφραγμα. Η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα νιτρικού οξειδίου είναι παράγοντας αθηρωμάτωσης σε παχύσαρκους (32).

B.5. Γονίδια που κωδικοποιούν παράγοντες του αιμοστατικού συστήματος

Η θρόμβωση αποτελεί τον κύριο μηχανισμό που οδηγεί σε καρδιακά και εγκεφαλοαγγειακά σύνδρομα. Η εξασθενημένη ισορροπία των πολλαπλών παραγόντων συγκρότησης του συστήματος πήξης του αίματος μπορεί να οδηγήσει στη θρόμβωση. Η διατροφή και κυρίως η αυξημένη πρόσληψη λίπους παίζει σημαντικό ρόλο. Γονίδια που κωδικοποιούν γλυκοπρωτεΐνες αιμοπεταλίων όπως: Glycoprotein Ia-Iia, glycoprotein Ib-VIX, glycoprotein Iib-IIIa) επηρεάζουν τη συνάθροιση και προσκόλληση αιμοπεταλίων και κάποιοι πολυμορφισμοί τους έχουν θεωρηθεί ως θρομβωτικοί παράγοντες κινδύνου (32).

Γονίδια που κωδικοποιούν παράγοντες πήξης είναι τα: φιβρινογόνο, προθρομβίνη, παράγοντας V, VII, VIII, XI, XII και XIII). Πολλαπλοί πολυμορφισμοί στα τρία γονίδια που κωδικοποιούν τις τρεις αλυσίδες α,β,γ του φιβρινογόνου (ειδικά στο γονίδιο του φιβρινογόνου β) συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά. Όσον αφορά το γονίδιο της προθρομβίνης ο πολυμορφισμός G20210A συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για φλεβική θρόμβωση. Επιπλέον πολυμορφισμοί σε άλλα γονίδια που συνδέονται με την πήξη του αίματος βρέθηκαν να προστατεύουν από το μυοκαρδιακό έμφραγμα. Οι σπουδαιότεροι απ'αυτούς είναι : Arg353Gln στον παράγοντα πήξης VII και Val134Leu στον παράγοντα πήξης XIII (32).

Η πήξη του αίματος είναι αντισταθμισμένη με αντιπηκτικά και φιβρινολυτικά συστήματα που περιλαμβάνουν πολυμορφικούς παράγοντες. Όσον αφορά τα θρομβολυτικά συστήματα , πολυμορφισμοί έχουν παρατηρηθεί στα εξής γονίδια: **tPA (Tissue plasminogen activator), και PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1)**. Η παραλλαγή 4G του PAI-1 (4G/5G,) στην περιοχή του υποκινητή έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά και μυοκαρδιακό έμφραγμα. Επίσης η παραλλαγή αυτή συνδέεται με παχυσαρκία (32).

B.6 Γονίδια που κωδικοποιούν παράγοντες που ελέγχουν την ομοκυστεΐνη

Η υπερομοκυστεΐναιμία είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Τα επίπεδα ομοκυστεΐνης αυξάνονται από ανεπάρκεια φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12. Ο πολυμορφισμός **667 C---T (Ala ---Val)** στο γονίδιο του **MTHFR** (Methylenetetrahydrofolate reductase) είναι ο πιο γνωστός πολυμορφισμός και η παραλλαγή 667T θεωρείται παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά. Επίσης η αλλαγή του αμινοξέος Glu από Ala (1298 A---C) επηρεάζει τη δραστηριότητα του ενζύμου και αλληλεπιδρά με τον πολυμορφισμό 667 C---T. Μεταλλάξεις και πολυμορφισμοί έχουν αναγνωριστεί και στα εξής γονίδια: **MTR** (συνθάση μεθειονίνης), **CBS** (Cystathionine β- synthase), **GCPII** (Glutamate carboxypeptidase II), **TS** (Thymidilate synthase), **TC** (Transcobalamin) (32).

Άλλοι παράγοντες μεταγραφής στους οποίους έχουν βρεθεί πολυμορφισμοί που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών είναι στα εξής γονίδια : **CCAT/enhancer-binding protein (C/EBP)** και **ADD1/ SREBP1** (adipocyte determination and differentiation-dependent factor 1/ sterol regulatory element binding protein 1) (32).

Γ. Τα ω-3 λιπαρά οξέα και η επίδρασή τους στους μεταγραφικούς παράγοντες PPAR.

Τα ω-3 λιπαρά οξέα ενεργοποιούν τους παράγοντες PPAR και έτσι μειώνουν τον κίνδυνο αρτηριοσκλήρωσης, αφού έχει αποδειχθεί ότι οι PPAR έχουν αντι-αθηρογενετική δράση. Οι ενεργοποιητές του PPARα παρεμποδίζουν τις διαδικασίες που περιλαμβάνονται στη στρατολόγηση λευκοκυττάρων και την προσκόλληση κυττάρων. Τα λευκοκύτταρα, κυρίως μονοκύτταρα και κύτταρα T, προσελκύνονται

στις περιοχές της ανάπτυξης των τραυμάτων από τις χημειοτακτικές πρωτεΐνες που απελευθερώνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ECs. Η ενεργοποίηση του PPAR γ εμποδίζει την έκφραση των IP-10, mig, και i-TAC, με αποτέλεσμα μια μείωση στο χημειοτακτισμό λεμφοκυττάρων (34).

Ο PPAR α εκφράζεται και στα ενδοθηλιακά κύτταρα (ECs) και στα αγγειακά λεία κύτταρα μυών (VSMCs). Εμποδίζουν τη μετανάστευση VSMC καθώς και την έκφραση του υποδοχέα τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II (AT-1R). Έχει βρεθεί ότι το PPAR γ προωθεί την έκφραση του LXR που είναι βασικός μεταγραφικός ρυθμιστής της έκφρασης ABCA1 (μεταφορέας της apolipoprotein (apo) A I) και ABCG1 και διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στην παρεμπόδιση της συσσώρευσης κυττάρων μακροφάγων-αφρού. Επιπλέον, ελέγχει την έκφραση του μορίου προσκόλλησης VCAM-1 μέσω της παρεμπόδισης του πυρηνικού παράγοντα NF- κ B στον υποκινητή του VCAM-1 (34).

Ο PPAR α βρίσκεται και στα μονοκύτταρα και η έκφρασή του αυξάνεται κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης τους σε μακροφάγα και ελέγχει την ομοιοστάση λιπιδίων αφού ρυθμίζει την έκφραση του υποδοχέα της HDL, CLA-1/SRB-I. Αυτό, σε συνδυασμό με τη ρύθμιση του ABCA1 δείχνει ότι ο PPAR α μπορεί να έχει μια ευεργετική επίδραση στην οπισθοδρόμηση των λιπαρών ραβδώσεων με την προώθηση της αφαίρεσης της χοληστερόλης από τα μακροφάγα. Επιπλέον, μειώνει την έκφραση του apoB48-remnant υποδοχέα στα διαφοροποιημένα μακροφάγα και μειώνει τη λήψη της LDL χοληστερόλης και των πλούσιων σε τριγλυκερίδια υπόλοιπων λιποπρωτεϊνών (34).

Ο PPAR α ρυθμίζει επίσης τον ενδοκυτταρικό μεταβολισμό χοληστερόλης μακροφάγων και μειώνει την αναλογία του ενδοκυτταρικού χοληστερινικού εστέρα στην ελεύθερη χοληστερόλη με τη μείωση της δραστηριότητας του acyl-coenzyme

A:cholesterol acyltransferase-1 (ACAT-1). Επίσης, ο PPAR α μειώνει την έκφραση TF και MMP(metalloproteinase matrix) στα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, τροποποιώντας τη σταθερότητα των αρτηριοσκληρυντικών τραυμάτων (34).

Εκτός από αυτά τα αποτελέσματα, η ενεργοποίηση PPAR α και PPAR γ σε συνδυασμό με TNF- α και IFN - γ μπορεί να προαγάγει την απόπτωση μονοκυττάρων. Εάν ελέγχεται κατάλληλα, η προκληθείσα απόπτωση θα μπορούσε να συμβάλλει στη σταθεροποίηση των αρτηριοσκληρυντικών τραυμάτων (34).

Επιπρόσθετα οι ενεργοποιητές PPAR γ εμποδίζουν την έκφραση NOS (nitric oxide synthase), του scavenger receptor A, και του gelatinase B/MMP-9 στα μονοκύτταρα, την έκφραση κυτοκινών από τα μονοκύτταρα και μειώνουν και την ιντερλευκίνη-1, η οποία διεγείρει την απελευθέρωση αντιδραστηρίων οξείας φάσης ,όπως της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και του ινωδογόνου συμβάλλοντας σε μια υπερθρομβωτική κατάσταση. Σε VCMS κύτταρα μειώνουν την απελευθέρωση IL-6 καθώς και προσταγλανδινών με τη μείωση της έκφρασης της COX-2(κυκλο-οξυγενάσης 2). Τέλος, περιορίζουν την έκφραση IFN- γ και TNF- α και IL-2 από τα TH-1 κύτταρα μειώνοντας έτσι την προσκόλληση και άλλων κυττάρων, αφού οι κυτοκίνες αυτές υποκινούν την προσκόλληση και άλλων κυττάρων στον αρτηριακό τοίχο (34).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μεσογειακή διατροφή έχει αποδειχθεί ότι βοηθά στην αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών παθήσεων. Η διατροφή αυτή είναι πλούσια σε ψάρια, ελαιόλαδο, όσπρια, φρούτα, λαχανικά και κόκκινο κρασί .

Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα που περιέχουν τα ψάρια έχουν ευεργετική επίδραση στον οργανισμό. Οι πιο σημαντικές επιδράσεις είναι οι εξής: μειώνουν την υπερβολική παραγωγή προσταγλανδινών στον οργανισμό, τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων , τη

θρόμβωση και την αρτηριακή πίεση και έχουν αντι-αρρυθμικά αποτελέσματα. Επίσης επηρεάζουν τα επίπεδα ινωδογόνου, ασκούν ευεργετικά αποτελέσματα στο διαβήτη και αντιμετωπίζουν τις χρόνιες φλεγμονές. Επιπρόσθετα καταστέλλουν την έκφραση του παράγοντα TNF- α , μειώνουν την προσταγλανδίνη E2, την IL-1, την IL-2, αυξάνουν τον παρασυμπαθητικό τόνο, μειώνουν την έκφραση των μορίων προσκόλλησης VCAM-1, ICAM-1, E-selectin και των παραγόντων PDGF και MCP-1. Τέλος, μειώνουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και προστατεύουν από την απόπτωση μέσω της αποκατάστασης της πρωτεΐνης cFLIP.

Ένα άλλο κύριο συστατικό της μεσογειακής διατροφής είναι το ελαιόλαδο . Το ελαιόλαδο είναι πλούσιο σε ελαϊκό οξύ, σε αντιοξειδωτικές ουσίες και σε φαινολικές ενώσεις. Οι ενώσεις αυτές έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την έκφραση των VCAM-1, ICAM-1, NF- κ B και AP-1. Επιπλέον, μειώνει την IL-1 β και εμποδίζει την παραγωγή της προσταγλανδίνης E2 και της κυκλο-οξυγενάσης 2. Τέλος , μειώνει τα επίπεδα των ενεργών ειδών οξυγόνου ROS και επιδρά στα επίπεδα γλουταθειόνης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Andrew G. Bowie., Luke A. J., *Vitamin C inhibits NF-kappa B activation by TNF via the activation of p38 mitogen-activated protein kinase*, The Journal of Immunology, 2000;165: 7180-7188
2. Arakawa E., Hasegawa K., Irie J., Ushiki J., *L-ascorbic acid stimulates expression of smooth muscle-specific markers in smooth muscle cells both in vitro and in vivo*, J Cardiovasc Pharmacol, 2003 Dec;42(6):745-51.
3. Azzi A ., Zingg J.M., Munteanu A., *Anti-atherosclerotic effects of vitamin E--myth or reality?*, J Cell Mol Med, 2004 Jan-Mar;8(1):59-76
4. Bang H.O., Dyeberg J., *Hemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos* , Lancet, 1979;2:433-435
5. Baumann K., Hessel F., Angerer P., *Dietary omega-3, omega-6, and omega-9 unsaturated fatty acids and growth factor and cytokine gene expression in*

- unstimulated and stimulated monocytes. A randomized volunteer study*, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999 Jan;19(1):59-66.
6. Carluccio M.A., Massaro M., Paolicchi A., Bosetti F., Solaini G., Caterina R., *Mechanisms for reduction of endothelial activation by oleate: inhibition of nuclear factor-kappaB through antioxidant effects*, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2002 Aug-Sep;67(2-3):175-81
 7. Carluccio M.A., Siculella L., Ancora M.A., Storelli C., Massaro M., De Caterina R., *Olive Oil and Red Wine Antioxidant Polyphenols Inhibit Endothelial Activation*, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2003;23:622
 8. Carper Jean., *The Food Pharmacy*, 1988
 9. Cecillia Bellido., Lopez-Miranda., Pablo Perez., Carmen Marin., *Butter and walnuts, but not olive oil, elicit postprandial activation of nuclear transcription factor kappaB in peripheral blood mononuclear cells from healthy men*, *Am J Clin Nutr*, 2004 Dec;80(6):1487-91
 10. Das UN., *Beneficial effect(s) of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but, why and how*, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2000 Dec;63(6):351-62
 11. De Caterina R., Liao JK., Libby P., *Fatty acid modulation of endothelial activation*, *Am J Clin Nutr*, 2000 Jan;71(1 Suppl):213S-23S
 12. Dedoussis GV., Panagiotakos DB., Chrysohoou C., Pitsavos S., Zampelas A., Choumerianou D., Stefanidis C., *Effect of interaction between adherence to a Mediterranean diet and the methylenetetrahydrofolate reductase 677C-->T mutation on homocysteine concentrations in healthy adults: the ATTICA Study*, *Am J Clin Nutr*, 2004 Oct;80(4):849-54
 13. De Lorgeril M., Renaud S., Delay J., *Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease*, *The Lancet*, 1994;343:1454-145.
 14. Elwood P., Sharp D.D., Renaud S., *Ischaemic heart disease and platelet aggregation : The Caerphilly collaborative heart disease study*, *Circulation* , 1991;83:38-44
 15. Fernandes G., *Modulation of antioxidant enzymes and programmed cell death by n-3 fatty acids* , *Lipids*, 1996;31:91-96

16. Fischer M., Upchurch K.S., *Effects of dietary fish oil supplementation on polymorphonuclear leukocyte inflammatory potential*, *Inflammation*, 1986;10:387-392
17. Gomez P., Fernandez de la Puebla RA., Castro P., *Effect of the Mediterranean diet on fasting concentrations of activated factor VII in healthy persons*, *Rev Esp Cardiol*, 2005;58(3):285-9.
18. Hennig B., Meerarani P., Ramadass P., Watkins B., Toborek M., *Fatty acid-mediated activation of vascular endothelial cells*, *Metabolism*, 2000 Aug;49(8):1006-13.
19. Hofmann CS., Sonenshein GE., *Green tea polyphenol epigallocatechin-3 gallate induces apoptosis of proliferating vascular smooth muscle cells via activation of p53*, *FASEB J*, 2003 Apr;17(6):702-4.
20. Houvelingen A.C.V., Hennisen A.A.M., Simonsen G., *Effect of a moderate fish intake on platelet aggregation in human platelet rich plasma*, *Thromb. Haemost*, 1988;59:507-513
21. Howe P.C., *Fish oil supplements and hypertension*, *ISSFAL Newsletter*, 1966;3:2-5
22. Iijima K., Yoshizumi M., Ouchi Y., *Effect of red wine polyphenols on vascular smooth muscle cell function--molecular mechanism of the 'French paradox'*, *Mech Ageing Dev*, 2002;123(8):1033-9.
23. Islam K.N., Devaraj S., Jialal I., *alpha-Tocopherol enrichment of monocytes decreases agonist-induced adhesion to human endothelial cells*, *Circulation*, 1998;98:2255-2261
24. Keys A., Menotti A., and Aravanis C., *The Seven Countries Study: 2289 deaths in 15 years*, *Prev. Med*, 1984;13: 141-154.
25. Keys A., A. Menotti, and H. Toshima. *The diet and 15-year death rate in the seven countries study*, *Amer J Epidemiology*, 1986; 124(6) : 903-152.
26. Keys A., *Seven Countries. A multivariate analysis of death and coronary heart disease*, Harvard University Press. Cambridge, 1980.
27. Kotaro Takeda., Toshihiro Ichiki., Yuko Funakoshi., Kiyoko Ito., Akira Takeshita *Downregulation of angiotensin II type 1 receptor by all-trans retinoic acid in vascular smooth muscle cells*, *Hypertension*, 2000 Jan;35:297-302.

28. Leikert J., Räthel T., Wohlfart P., Cheynier V., Vollmar A., Dirsch V., *Red wine polyphenols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells*, *Circulation*, 2002 ;106(13):1614-7.
29. Liao F., Andalibi A., deBeer F.C., Fogelman A.M.,Lusis A.J., *Genetic control of inflammatory gene induction and NF-kappa B-like transcription factor activation in response to an atherogenic diet in mice*, *J. Clin. Invest*, 1993;**91**: 2572-2579
30. Li D., Saldeen T., Romeo F., Mehta J.L., *Relative effects of alpha and gamma-tocopherol on LDL oxidation and Superoxide Dismutase and Nitric Oxide Synthase activity and protein expression in rats* , *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther*, 1999;4:219-226
31. Lindner V., Collins T., *Expression of NF-kappa B and Ikappa B-alpha by aortic endothelium in an arterial injury model*, *Am. J. Pathol.*, 1996;**148**: 427-438
32. Loktionov A., *Common gene polymorphisms and nutrition: emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic disease*, *Journal of Nutritional Biochemistry* 2003;14:426-451
33. Maeda M., Yamamoto I., Azuma J., *Homocysteine induces vascular endothelial growth factor expression in differentiated THP-1 macrophages*, *Biochim Biophys Acta*, 2003;1623(1):41-6.
34. Marx N., Duez H., Fruchart J., Staels B., *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Atherogenesis*, *Circulation Research*, 2004;94:1168.)
35. McLennan P.L., *Relative effects of dietary saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids on cardiac arrhythmias in rats*, *Am J Clin Nutr*, 1993;57:207-212
36. Michel Langlois., Daniel Duprez ., Joris Delanghe., Marc De Buyzere., Denis L. Clement., *Serum Vitamin C Concentration Is Low in Peripheral Arterial Disease and Is Associated With Inflammation and Severity of Atherosclerosis*, *Circulation*, 2001;103(14):1863-8.
37. Midorikawa S., Sanada H., Hashimoto S., Watanabe T., *Enhancement by homocysteine of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression and*

- secretion from vascular endothelial and smooth muscle cells.*, Biochem Biophys Res Commun, 2000 May 27;272(1):182-5
38. Miles E.A., Zoubouli P., Calder P.C., *Differential anti-inflammatory effects of phenolic compounds from extra virgin olive oil identified in human whole blood cultures*, Nutrition, 2005 Mar;21(3):389-94
39. Moreno J.A., Francisco Pérez-Jiménez., Marín C., Moreno R., *Apolipoprotein E gene promoter -219G->T polymorphism increases LDL-cholesterol concentrations and susceptibility to oxidation in response to a diet rich in saturated fat*, Am J Clin Nutr, 2004;80(5):1404-9.
40. Nagase M., Ando K., Kaname S., *Redox-sensitive regulation of lox-1 gene expression in vascular endothelium.*, Biochem Biophys Res Commun, 2001 Mar 2;281(3):720-5.
41. Nieterd A., Becker N., Linseisen J., *Polymorphisms in candidate obesity genes and their interaction with dietary intake of n-6 PUFA affect obesity risk in a sub-sample of the EPIC-Heidelberg cohort*, Eur J Nutr, 2002;41:210-221
42. Nordoy A., Renaud S., *Effect of dietary n-3 fatty acids on platelet function and lipid metabolism*, Biochim. Biophys. Acta, 1985; 83: 491-500
43. Ordovas J.M., *The quest for cardiovascular health in the genomic era: nutrigenetics and plasma lipoproteins*, Proc Nutr Soc, 2004 ;63(1):145-52
44. Pendurthi U.R., Meng F., Mackman N., *Mechanism of resveratrol-mediated suppression of tissue factor gene expression*, Thromb Haemost, 2002;87(1):155-62.
45. Radack K., Deck C., *Dietary supplementation with low-dose fish oils lowers fibrinogen levels*, Ann Int Med, 1989;11:757-58
46. Rajbabu Pakala., Rajashree Pakala., Wen Lu Sheng., Benedict C.R., *Eicosapentanoic acid and docosahexanoic acid block serotonin-induced smooth muscle cell proliferation*, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 1999;19:2316-2322
47. Rantala M., Silaste ML., Tuominen A., *Dietary modifications and gene polymorphisms alter serum paraoxonase activity in healthy women*, J Nutr, 2002 Oct;132(10):3012-7

48. Rasmussen LM., Hansen PR., Ledet T., *Homocysteine and the production of collagens, proliferation and apoptosis in human arterial smooth muscle cells*, APMIS, 2004 Sep;112(9):598-604.
49. Renaud S., Paul T., *Cretan Mediterranean diet for prevention of coronary heart disease*, Am J Clin Nutr, 1995;61:1360-7.
50. Renaud Serge ., *Η Μεσογειακή διατροφή: Κρητική δίαιτα*, 1996
51. Renier G., Skamene E., DeSanctis J., Radzioch D., *Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids prevent the development of atherosclerotic lesions in mice. Modulation of macrophage secretory activities*, Arterioscler Thromb, 1993;10:1515-24
52. Simopoulos A.P., Salem N. *Purslane: a terrestrial source of omega-3 fatty acids*, N. Engl J Med, 1986; 315-83.
53. Simopoulos A.P., *Is insulin resistance influenced by dietary linoleic acid and trans-fatty acids*, Free Radical Biology and Medicine, 1994;17:367-372
54. Simopoulos P.Artemis., Robinson M.D., *The Omega Diet*, 1999
55. Storlien L., Galvert G.D., *The effect of modified fat on insulin resistance and metabolic parametres in type II diabetes*, Diabetologia , 1996;39:A7
56. Storlien L.H., *Skeletal muscle membrane lipids and insulin resistance*, Lipids, 1996;31:261-265
57. Suhara T., Fukuo K., *Homocysteine enhances endothelial apoptosis via upregulation of Fas-mediated pathways*, Hypertension, 2004 Jun;43(6):1208-13
58. Συντώσης Λάμπρος ., *Διατροφή και μεταβολισμός II* , 2003
59. Takashi Suzuki.,Keisuke Fukuo.,Toshimitsu Suhara., Osamu Yasuda., *Eicosapentaenoic Acid Protects Endothelial Cells Against Anoikis Through Restoration of cFLIP*, Hypertension, 2003;42:342-344
60. Victor H. Guaiquil., David W. Golde, Daniel L. Beckles., Eduardo J. Mascareno ., M.A.Q. Siddiqui *Vitamin c inhibits hypoxia-induced damage and apoptotic signaling pathways in cardiomyocytes and ischemic hearts* , Free Radical Biology and Medicine,2004;37:1419-1429
61. Wang G., *Homocysteine stimulates the expression of monocyte chemoattractant protein-1 receptor (CCR2) in human monocytes: possible involvement of oxygen free radicals*, Biochem J, 2001 Jul 1;357(Pt 1):233-40.

62. Zhang HS., Cao EH., Qin JF., *Intracellular redox status modulates monocyte chemoattractant protein-1 expression stimulated by homocysteine in endothelial cells*, J Cardiovasc Pharmacol, 2003;42(2):258-65.

