



Καρδιολογική ζνώμη

Τριμηνιαία Έκδοση του Ελληνικού Κολλεγίου Καρδιολογίας



1-Ο-αλκύλο-2-ακετύλο-sn-γλυκερο-3-φοσφο-χολίνη

Υπεύθυνοι Έκδοσης
Γ.Ν. Θεοδωράκης
Γ. Κολοβού

Υπεύθυνος Τεύχους
Κ.Α. Δημόπουλος

Η ελληνική Συμμετοχή στο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Καρδιολογίας στο Μόναχο

Γ. Γουδέβενος

Με μια «Ματιά» στη Βιβλιογραφία

Κ. Παπαδόπουλος

Παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (Platelet-Activating Factor, PAF)

Κ.Α. Δημόπουλος

Δυσλιπιδαιμία, φλεγμονή και αθηρογένεση – Ο ρόλος του Παράγοντα Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων

Χ.Χ. Καραντώνης, Σ. Αντωνοπούλου, Κ.Α. Δημόπουλος

Βιοχημικοί και διατροφικοί παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα PAF και τα ένζυμα μεταβολισμού του στον άνθρωπο

Π. Νηστοπούλου, Ε. Φραγκοπούλου, Τ. Νομικός, Γ. Σταματάκης, Σ. Αντωνοπούλου

HIV λοίμωξη και καρδιαγγειακός κίνδυνος, ο ρόλος του Παράγοντα Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (PAF)

Μ. Χίνη, Β.Δ. Παπακωνσταντίνου, Κ.Α. Δημόπουλος

Η μεταγευματική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων ως πιθανός μηχανισμός ανάπτυξης της αθηρωματικής πλάκας

Α. Μικελιδή, Τ. Νομικός

Μεσογειακή δίαιτα: αντιφλεγμονώδης - αντιοξειδωτική και αντιθρομβωτική δράση

Σ. Αντωνοπούλου

Φυσικές προέλευσης ενώσεις με *in vitro* αντι-PAF δράση και *in vivo* αντιαθηρωγόνο δράση


Γ. Σταματάκης, Κ.Α. Δημόπουλος

Η χρήση ελαιοπυρήνα για την παραγωγή νέων λειτουργικών τροφίμων

Ι. Ζαμπετάκης, Κ. Νασοπούλου, Κ.Α. Δημόπουλος

Η επίδραση της κατανάλωσης κρασιού σε καρδιαγγειακούς δείκτες κατά τη μεταγευματική κατάσταση

Ε. Φραγκοπούλου



Every choice matters.
Every decision critical.
Every move confident.

MORE CONTROL. LESS RISK.

St. Jude Medical is focused on reducing risk by continuously finding ways to put more control into the hands of those who save lives.

Από 1η Αυγούστου 2012 η St. Jude Medical δραστηριοποιείται απευθείας στην ελληνική αγορά.

SJM ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Καλαβρύτων 4, 14564 Κηφισιά
Τηλ. 210-6257130
e-mail: info@sjm.com



ST. JUDE MEDICAL
MORE CONTROL. LESS RISK.

Καρδιολογική ζωή



Έκδοση του Ελληνικού Κολλεγίου Καρδιολογίας

ΕΚΔΟΤΕΣ:

Γεώργιος Ν. Θεοδωράκης
Γενοβέφα Κολοβού

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΤΕΥΧΟΥΣ:

Κωνσταντίνος Α. Δημόπουλος

ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ:

Ίνα Καπάτου

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ:

Ελένη Μπίνου
Θεοδώρα Πανακούλια

Μέλη Δ.Σ.:

ΠΡΟΕΔΡΟΣ:

Γεώργιος Ν. Θεοδωράκης

ΕΠΙΤΙΜΟΣ ΠΡΟΕΔΡΟΣ:

Σπυρίδων Μουλόπουλος

ΕΚΛΕΓΕΙΣ ΠΡΟΕΔΡΟΣ:

Ιωάννης Λεκάκης

ΓΕΝΙΚΟΣ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:

Δημήτριος Κρεμαστινός

ΓΕΝΙΚΟΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ:

Σάββας Τουμανίδης

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΣ ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ:

Γενοβέφα Κολοβού

ΜΕΛΗ:

Θωμάς Αποστόλου
Ηλίας Τσούγκος
Δημήτριος Φαρμάκης
Κωνσταντίνος Παπαδόπουλος

ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ-ΕΚΤΥΠΩΣΗ-ΔΙΑΦΗΜΙΣΕΙΣ:



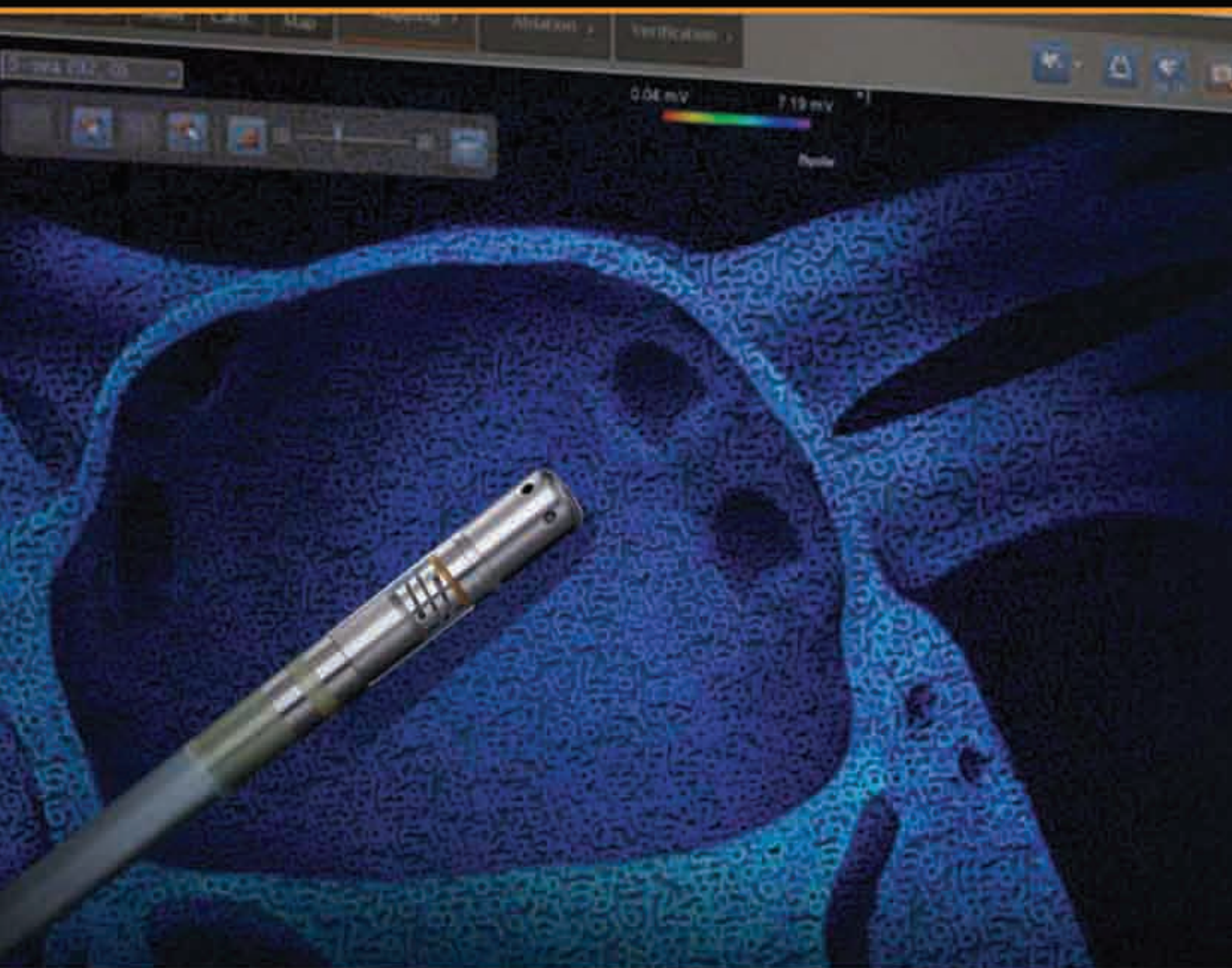
Μαραθωνομάχων 26, 151 24 Μαρούσι,
Τηλ.: 210 6839690-1, 210 6827405, Fax: 210 6827409

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ:



Ελληνικό Κολλέγιο Καρδιολογίας,
Μιχαλακοπούλου 93, 115 28 Αθήνα

THERMOCOOL SMART TOUCH™
CONTACT FORCE SENSING CATHETER



In complex cardiac ablation
A new measure of success

Introducing the contact force sensing catheter
fully integrated with the CARTO® 3 System Version 2.

 **Biosense Webster.**
a Johnson & Johnson company

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Η ελληνική Συμμετοχή στο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Καρδιολογίας στο Μόναχο <i>Γ. Γουδέβενος</i>	76
ΕΠΙΚΑΙΡΟΤΗΤΑ	
Με μια «Ματιά» στη Βιβλιογραφία <i>Κ. Παπαδόπουλος</i>	78
Σε αυτό το τεύχος	82
Παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (Platelet-Activating Factor, PAF) <i>Κ.Α. Δημόπουλος</i>	84
Δυσλιπιδαιμία, φλεγμονή και αθηρογένεση – Ο ρόλος του Παράγοντα Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων <i>Χ.Χ. Καραντώνης, Σ. Αντωνοπούλου, Κ.Α. Δημόπουλος</i>	95
Βιοχημικοί και διατροφικοί παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα PAF και τα ένζυμα μεταβολισμού του στον άνθρωπο <i>Π. Ντετοπούλου, Ε. Φραγκοπούλου, Τ. Νομικός, Γ. Σταματάκης, Σ. Αντωνοπούλου</i>	104
HIV λοίμωξη και καρδιαγγειακός κίνδυνος, ο ρόλος του Παράγοντα Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (PAF) <i>Μ. Χίνη, Β.Δ. Παπακωνσταντίνου, Κ.Α. Δημόπουλος</i>	110
Η μεταγευματική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων ως πιθανός μηχανισμός ανάπτυξης της αθηρωματικής πλάκας <i>Α. Μικελλίδη, Τ. Νομικός</i>	119
Μεσογειακή δίαιτα: αντιφλεγμονώδης - αντιοξειδωτική και αντιθρομβωτική δράση <i>Σ. Αντωνοπούλου</i>	127
Φυσικής προέλευσης ενώσεις με <i>in vitro</i> αντι-PAF δράση και <i>in vivo</i> αντιαθηρογόνο δράση <i>Γ. Σταματάκης, Κ.Α. Δημόπουλος</i>	134
Η χρήση ελαιοπυρήνα για την παραγωγή νέων λειτουργικών τροφίμων <i>Ι. Ζαμπετάκης, Κ. Νασοπούλου, Κ.Α. Δημόπουλος</i>	143
Η επίδραση της κατανάλωσης κρασιού σε καρδιαγγειακούς δείκτες κατά τη μεταγευματική κατάσταση <i>Ε. Φραγκοπούλου</i>	148
<i>Οδηγίες προς τους συγγραφείς</i>	157



Aflen
TIVOLIN®

Angiox
bivalirudin

eneas^{en}

REMODULIN
pegasertib sodium solution for infusion

ZANIDIP
ZANIDIPIN

ZODIN
EPA + DHA 300

in Galenica
στην
Καρδιολογία

Η ελληνική Συμμετοχή στο Πανευρωπαϊκό Συνέδριο Καρδιολογίας στο Μόναχο

Γιάννης Γουδέβενος

Αναμφισβήτητη η μεγαλύτερη στιγμή του Συνεδρίου για την Ελλάδα ήταν η ανάληψη των καθηκόντων ως προέδρου της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας από τον καθηγητή Παναγιώτη Βάρδα. Συμβαίνει για πρώτη φορά στα χρονικά της Εταιρείας να εκλέγεται Έλληνας Πρόεδρος. Σε μια χρονική συγκυρία που η χώρα μας απαξιώνεται συνεχώς διεθνώς κάθε σχόλιο γι' αυτή τη μεγάλη επιτυχία πέρα από τα θερμά συχαρητήρια και τις ευχές μας για καλή δύναμη στα νέα καθήκοντα του Έλληνα προέδρου περιττεύουν.

Η επιστημονική παρουσία ήταν 10 διαλέξεις και 25 προεδρεία (από το σύνολο 1019).

Από το σύνολο των 4203 ανακοινώσεων οι 141 με τη συντριπτική τους πλειοψηφία να προέρχεται από τη Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου ήταν ελληνικές. Βραβείο νέου επιστήμονα χορηγήθηκε σε δυο Έλληνες – που όμως προέρχονται από το χώρο της διασποράς (Γράψα Ι. και Καρανάσος Α.). Στις βραβεύ-

σεις των 6 νέων επιστημόνων δεν υπήρχε καμία ελληνική υποψηφιότητα.

Στα Highlights του συνεδρίου την τελευταία ημέρα αναφέρθηκαν τρεις Ελληνικές Εργασίες (Ανδρίκου Ι., Ιωακειμίδης Ν., Τσιάχρης Δ.). Και οι τρεις εργασίες προέρχονταν από το χώρο της υπέρτασης.

Όπως πάντα ονόματα Ελλήνων καρδιολόγων της διασποράς όπως Νιχογιαννόπουλος Π., Γιαννίτσας Ε., Καραμίτσος Τ., Νούσιος Μ. κοσμούσαν το επιστημονικό πρόγραμμα.

Ως συμμετοχή να σημειώσουμε το προσεγμένο stand της Ελληνικής καρδιολογικής εταιρείας και τη λιτή και θερμή δεξίωση που προσέφερε στα μέλη της.

Σαν σχόλιο στα παραπάνω θέλω να επισημάνω τις ευθύνες των επαγγελματιών στο χώρο της καρδιολογίας για μεγαλύτερη συμμετοχή από τα υπόλοιπα κέντρα και πιο ποιοτική παρουσία στο επόμενο συνέδριο.



Introducing: The Symplicity Renal Denervation System

THE PIONEERING CATHETER-BASED TREATMENT FOR HYPERTENSION



For more information about the Symplicity Renal Denervation System,
contact your local Medtronic RDN sales representative.

Medtronic Hellas A.E. 5, Ag. Vasilias Str. 152-31 Athens, Greece
Tel: +30 210 6730099 | Fax: +30 210 6730099

Innovating for life.

Με μια «Ματιά» στη Βιβλιογραφία

Ιούνιος 2012

Η ασπιρίνη στην πρόληψη των υποτροπών της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. *N Engl J Med* 2012; 366:1959-67.

Είναι γνωστό ότι περίπου 20% των ασθενών με επεισόδιο εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, χωρίς εμφανή αιτία, παρουσιάζουν υποτροπή εντός δύο ετών από τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής. Συνέχιση δε, της χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής στους ανωτέρω ασθενείς αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγιών. Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη, η χορήγηση ασπιρίνης μετά τη διακοπή της αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ιστορικό εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης χωρίς διαπιστωμένη αιτία, ελαττώνει τον κίνδυνο υποτροπής χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας.

Αποτελέσματα της εμφύτευσης βηματοδότη σε ασθενείς με νευροκαρδιογενή συγκοπή και διαπιστωμένη αυστολία. *Circulation* 2012; 125:2566-2571.

Η εμφύτευση μόνιμου διπλοεστιακού βηματοδότη, σε ασθενείς >40 ετών με νευροκαρδιογενή συγκοπή και αυστολία, είναι αποτελεσματική ως προς την ελάττωση των υποτροπών της συγκοπής. Οδηγεί δε σε απόλυτη και σχετική μείωση των υποτροπών κατά 32 και 57% αντίστοιχα, διακαίολογώντας την επεμβατική θεραπεία σε μια σχετικά καλή πάθηση.

Η διάρκεια του QRS διαστήματος σε ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας ως προγνωστικός δείκτης αιφνιδίου θανάτου. *Circulation* 2012; 125:2588-94.

Μελέτη 20ετούς παρακολούθησης σε 2000 άνδρες ηλικίας 40-60 ετών έδειξε ότι, η διάρκεια του QRS διαστήματος στο ΗΚΓ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Αύξηση του QRS >10 ms σχετιζόταν με 27% υψηλότερο κίνδυνο για αιφνίδιο θάνατο, ενώ άτομα με QRS >110 ms είχαν 2.5 φορές υψηλότερο κίνδυνο για αιφνίδιο θάνατο από εκείνα με QRS <96 ms. Σύμφωνα με τη μελέτη η διάρκεια του QRS διαστήματος στο ΗΚΓ ηρε-

μίας μπορεί να είναι χρήσιμος δείκτης για την εκτίμηση του κινδύνου αιφνιδίου θανάτου στο γενικό πληθυσμό.

Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια-Ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου; *Lancet* 2012; [Epub ahead of print].

Σε 4ετή μελέτη παρακολούθησης περίπου 1.200.000 ασθενών με ιστορικό μυοκαρδιακού εμφράγματος ή σακχαρώδη διαβήτη ή χρόνιας νεφρικής νόσου διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα εμφράγματος μυοκαρδίου ήταν μικρότερη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ο οποίος θεωρείται ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου, από ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, όταν GFR <45 mL/min per 1.73 m² και υπήρχε σοβαρή πρωτεϊνουρία. Σύμφωνα με τη μελέτη, η χρόνια νεφρική νόσος θα μπορούσε να προστεθεί στα κριτήρια, που καθορίζουν τους ασθενείς για πολύ υψηλό μελλοντικό κίνδυνο στεφανιαίων συμβάντων.

Η δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών ως προγνωστικός δείκτης σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσο. *Arch Intern Med* 2012; DOI: 10.1001/archinternmed.2012.2198

Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη σε 550 ασθενείς με χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσο, η απόσταση που διανύεται στην 6λεπτη δοκιμασία βάδισης αποτελεί προγνωστικό δείκτη των καρδιαγγειακών συμβάντων (έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατο). Επιπλέον, βελτιώνει την πρόγνωση του κινδύνου, όταν προστίθεται στους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου και αποτελεί προγνωστικό δείκτη αντίστοιχης αξίας με τη δοκιμασία κόπωσης.

Ιούλιος 2012

Η επιβίωση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και επηρεασμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. *Eur Heart J* 2012; 33:1750-57.

Σύμφωνα με μεταανάλυση 42.000 ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με διατηρημένο

κλάσμα εξώθησης (>50%) έχουν μικρότερη θνητότητα από τους αντίστοιχους με επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης, ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο και την αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας. Η θνητότητα αυξάνεται κυρίως, όταν το κλάσμα εξώθησης είναι μικρότερο από 40%. Η ανωτέρω μεταανάλυση δίνει έμφαση στο γεγονός ότι και οι ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα χρειάζονται, λόγω υψηλής θνητότητας, θεραπεία η οποία να βελτιώνει την πρόγνωση.

Βραχυχρόνια έναντι μακροχρόνιας αντιαρρυθμική αγωγή μετά από καρδιοανάταξη κοιλιακής μαρμαρυγής. *The Lancet* 2012; 380:238-246.

Σε τυχαίοποιημένη, προοπτική μελέτη χορηγήθηκε, σε ασθενείς με εμμένουσα κοιλιακή μαρμαρυγή μετά καρδιοανάταξη, αντιαρρυθμική αγωγή με φλεκαϊνίδη, είτε βραχυχρόνια (1 μήνας) είτε μακροχρόνια (6 μήνες). Από τα αποτελέσματα της μελέτης διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση μακροχρόνιας αγωγής υπερέχει ως προς τη διατήρηση του ρυθμού, παρά το γεγονός ότι η βραχυχρόνια αγωγή προλαμβάνει τις περισσότερες από τις υποτροπές σε κοιλιακή μαρμαρυγή.

Σχετικά με τη δόση χορήγησης των Β-αποκλειστών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:208-215.

Σύμφωνα με πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη μελέτη παρακολούθησης για 2.5 έτη, 2.300 ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και επηρεασμένο κλάσμα εξώθησης (<35%), υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της δόσης χορήγησης του β-αποκλειστή (καρδεδιλόλη) και του τελικού σημείου της θνητότητας ή των νοσηλείων από οποιαδήποτε αιτία. Επιπλέον, οι αυξημένες δόσεις β-αποκλειστή βελτιώνουν τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου στους 3 μήνες και δε σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα βραδυκαρδίας. Οι ερευνητές συστήνουν τη βέλτιστη τιλοποίηση της δόσης των β-αποκλειστών, έως τα 50 mg/μέρα, στους ανωτέρω ασθενείς.

Η επίδραση της χορήγησης στατινών στην εμφάνιση κοιλιακών ταχυαρρυθμιών και αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. *Eur Heart J* 2012; 33:1571-1581.

Σύμφωνα με πρόσφατη μεταανάλυση 114.000 ασθενών, η χορήγηση στατινών δεν ελάττωσε τον κίνδυνο κοιλιακής ταχυαρρυθμίας ή καρδιακής ανακοπής. Σχετιζόταν όμως με ελάττωση κατά 10% της συχνότητας εμφάνισης αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Αυτό προσμετράται στην ελάττωση κατά 22% της συχνότητας του «μη» αιφνιδίου καρδιακού θανάτου (κυρίως από αθηροσκληρυνση), που επιτυγχάνεται με τη χορήγηση στατινών.

Κίνδυνος περιεπεμβατικής μείζονος αιμορραγίας σε ασθενείς που λαμβάνουν νταμπιγκατράνη ή βαρφαρίνη. *Circulation* 2012; 126:343-348.

Σύμφωνα με αποτελέσματα της μελέτης RE-LY, δεν υπάρχει διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης μείζονος περιεπεμβατικής αιμορραγίας (περιλαμβάνοντας και τις επείγουσες επεμβάσεις) σε ασθενείς που λαμβάνουν νταμπιγκατράνη έναντι αυτών που λαμβάνουν βαρφαρίνη. Επιπλέον, με την νταμπιγκατράνη επιτυγχάνεται μικρότερο διάστημα διακοπής της αντιπηκτικής αγωγής πριν την επέμβαση.

Αύγουστος 2012

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Το Ελληνικό Κολλέγιο Καρδιολογίας, στα πλαίσια της συνεχούς ενημέρωσης των Καρδιολόγων, σας αποστέλλει συνοπτικά τις ενδιαφέρουσες εξελίξεις που παρουσιάστηκαν στο Πανευρωπαϊκό Καρδιολογικό Συνέδριο που διενεργήθηκε στο Μόναχο στις 25-29 Αυγούστου 2012.

ΚΥΡΙΟΤΕΡΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

"CLARIFY" study

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανωτέρω πολυκεντρικής, προοπτικής μελέτης που διενεργήθηκε σε 31.000 περίπου ασθενείς, οι άνδρες και οι γυναίκες με χρόνια σταθερή στεφανιαία νόσο εμφανίζουν ανάλογη θνητότητα και καρδιαγγειακά συμβάντα στο 1^ο έτος της παρακολούθησης, παρά το γεγονός ότι λιγότερες γυναίκες χρειάστηκε να υποβληθούν σε επαναγγείωση.

"TRA 20 P-TIM" I 50 study

Το Vorapaxar είναι ένα νέο αντιαιμοπεταλιακό φάρμακο, που αποκλείει εκλεκτικά τις κυτταρικές δράσεις της θρομβίνης μέσω του ανταγωνισμού του PAR-1. Σύμφωνα με την ανωτέρω μελέτη, η προσθήκη του στην καθιερωμένη αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, σε περίπου 18.000 ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, ελάττωσε την καρδιαγγειακή θνητότητα και τα ισχαιμικά συμβάντα αλλά παράλληλα αύξησε τον κίνδυνο μετρίου και σημαντικού βαθμού αιμορραγιών.

"CARDia" Study (5ετή αποτελέσματα)

Σε διαβητικούς ασθενείς με πολυαγγειακή στεφανιαία νόσο, η διαδερμική αγγειοπλαστική με τοποθέτηση stent υπολείπεται όσον αφορά τη συχνότητα μυοκαρδιακού εμφράγματος ή επαναστένωσης/επαναγγείωσης σε σύγκριση με την αορτοστεφανιαία παράκαμψη, όπως έδειξε μελέτη 500

διαβητικών ασθενών στα 5 έτη παρακολούθησης. Η μελέτη δεν καταφερε να αναδείξει την «μη κατωτερότητα» της αγγειοπλαστικής έναντι της χειρουργικής επέμβασης στην ανωτέρω ομάδα ασθενών.

"REVERSE" Study

Η εμφύτευση αμφικοιλιακού βηματοδότη σε ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια (Κλασμα εξώθησης <40%) και λειτουργικής κλάσης I-II κατά NYHA οδήγησε σε ανάστροφη αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας, ακολουθούμενη από χαμηλή θνητότητα και ανάγκη νοσηλείας, στα 5 έτη της παρακολούθησης.

"ATLAS ACS 2-TIMI 51" Study

Η χορήγηση ενός νεότερου αντιπηκτικού φαρμάκου, της Ριβαροξαμπάνης (αναστολέας Χα) σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος ελαττώνει το συνδυασμένο τελικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, μυοκαρδιακού εμφράγματος, και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, αυξάνοντας όμως τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας, συμπεριλαμβανόμενης και της εγκεφαλικής. Η χορήγηση του ανωτέρω φαρμάκου, σε χαμηλές δόσεις, φαίνεται ότι προσφέρει ωφέλεια όσον αφορά τη θνητότητα.

"PROTECT" Study

Η συχνότητα της θρόμβωσης εντός του stent στα 3 έτη της παρακολούθησης είναι χαμηλή και παρόμοια (1.4 έναντι 1.8%) με τη χρήση τόσο των επικεκαλυμμένων με φάρμακο stents (DES) με sirolimus όσο και των νεότερων DES με zotarolimus, σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη. Η θνητότητα και η συχνότητα εμφράγματος μυοκαρδίου είναι επίσης χαμηλή με τη χρήση των δύο ανωτέρω τύπων DES.

"Simplicity HTN-2" Study

Η νεφρική απονεύρωση σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση οδηγεί σε σημαντική και σταθερή ελάττωση της αρτηριακής πίεσης στους 18 μήνες παρακολούθησης, σύμφωνα με πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη μελέτη.

"PRAGUE" Study

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανωτέρω πολυκεντρικής, τυχαίοποιημένης μελέτης, η ταυτόχρονη κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς με στεφανιαία ή βαλβιδική νόσο βελτιώνει την πιθανότητα παρουσίας φλεβοκομβικού ρυθμού ένα έτος μετά την επέμβαση, χωρίς να αυξάνει τις επιπλοκές περιεγχειρητικά. Παρόλα αυτά, η υψηλότερη συχνό-

τητα του φλεβοκομβικού ρυθμού δε μεταφράζεται σε βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα στους ανωτέρω ασθενείς, στον ένα χρόνο της μελέτης.

"WOEST" Study

Σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή λόγω κολπικής μαρμαρυγής ή προσθετικών βαλβίδων και υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική στεφανιαίας αρτηρίας με τοποθέτηση stent διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση μόνο κλοπιδογρέλης σχετίζεται με ελαττωμένη θνητότητα και συχνότητα αιμορραγίας στο πρώτο έτος, σε σύγκριση με το συνδυασμό κλοπιδογρέλης και ασπιρίνης, χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος θρόμβωσης του stent ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ – Κυριότερα σημεία

Από τις κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύτηκαν τα σημαντικότερα είναι τα ακόλουθα:

- Σχετικά με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των βαλβιδικών παθήσεων:

Η διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας περιλαμβάνεται πλέον στις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των βαλβιδικών παθήσεων. Ενδείκνυται σε περιπτώσεις συμπτωματικής αορτικής στένωσης, όταν αντενδείκνυται η χειρουργική αντικατάσταση και ο ασθενής έχει προσδόκιμο επιβίωσης > 1 έτους (κλάση IB) ή όταν ενδείκνυται η χειρουργική επέμβαση αλλά είναι υψηλού κινδύνου (EuroSCORE \geq 20% ή STS SCORE > 10%, κλάση IIaB).

- Σύμφωνα με την τρίτη προσπάθεια ορισμού του μυοκαρδιακού εμφράγματος που ανακοινώθηκε στο Πανευρωπαϊκό συνέδριο:

A. Έμφραγμα μετά από αγγειοπλαστική (PCI) θεωρείται όταν αυξάνονται εντός 48 ωρών τα επίπεδα της τροπονίνης 5 φορές πάνω από το 99^ο εκατοστημόριο URL σε ασθενείς με φυσιολογικές τιμές προ της επέμβασης ή πάνω από 20%, αν οι αρχικές τιμές ήταν αυξημένες (σταθερές ή σε πτωτική πορεία). Επιπρόσθετα, πρέπει να υπάρχουν είτε συμπτώματα ισχαιμίας, ή ισχαιμικές ΗΚΓικές μεταβολές, ή αγγειογραφικά ευρήματα συμβατά με περιεπεμβατική επιπλοκή, ή τέλος, ηχωκαρδιογραφικά ευρήματα νέων τμηματικών διαταραχών της συσπαστικότητας.

B. Έμφραγμα μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG) θεωρείται όταν αυξάνονται τα επίπεδα της τροπονίνης 10 φορές πάνω από το 99^ο εκατοστημόριο URL σε ασθενείς με φυσιολογικές τιμές προ της επέμβασης. Επιπρόσθετα, πρέπει να υπάρχουν είτε νέα παθολογικά κύματα Q ή LBBB στο ΗΚΓ, ή αγγειογραφικά ευρήματα συμβατά με απόφραξη του μοσχεύματος ή του γηγενούς αγγείου, ή τέλος, ηχωκαρδιογραφικά ευρήματα νέων τμηματικών διαταραχών της συσπαστικότητας.

Γ. Η θρόμβωση στο stent σχετίζεται με μυοκαρδιακό έμφραγμα όταν ανιχνεύεται με στεφανιογραφία ή βιοψία και

συνδυάζεται με μυοκαρδιακή ισχαιμία και αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης τουλάχιστον 1 φορά πάνω από το 99^ο εκατοστημόριο URL

- Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την καρδιακή ανεπάρκεια τα νεότερα αφορούν την επέκταση των ενδείξεων χρήσης των ανταγωνιστών των υποδοχέων των μινεραλοκορτικοειδών, τη χρήση της ιβαμπραδίνης για τον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας, την ένδειξη εμφύτευσης αμφικολιακού βηματοδότη σε πρωιμότερα στάδια της νόσου, τις νέες πληροφορίες για το ρόλο της στεφανιαίας επαναγγείωσης και τέλος την αναγνώριση του αυξημένου ρόλου των συσκευών υποβοήθησης.

- Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για το έμφραγμα με ανάσπαση του ST διαστήματος:

Έμφραση δίδεται στην ανάπτυξη του κατάλληλου τοπικού δικτύου (ασθενοφόρα, εξειδικευμένη ομάδα ιατρών –νοσηλευτών, αιμοδυναμικά εργαστήρια) για την έγκαιρη παραλαβή, μεταφορά και ταχεία διενέργεια επαναιμάτωσης στον ασθενή. Οι αποδεκτοί χρόνοι για επαναιμάτωση παραμένουν περίπου οι ίδιοι με προηγούμενες κατευθυντήριες οδηγίες.

Κατά την αγγειοπλαστική ενδείκνυται η εμφύτευση stent, κατά προτίμηση DES σε απουσία αντένδειξης.

Η αγγειοπλαστική είναι προτιμότερο να διενεργείται από το χέρι.

Τα χρησιμοποιούμενα αντιαιμοπεταλιακά στην αγγειοπλαστική είναι ασπιρίνη και είτε πρασουγκρέλη είτε τικαγκρελόρη ή κλοπιδογρέλη επί μη χρησιμοποίησης των δύο ανωτέρω. Στην θρομβόλυση χρησιμοποιείται ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη.

Πρώιμη έξοδος από το νοσοκομείο (μετά 3 ημέρες νοσηλείας) δικαιολογείται σε επιλεγμένους, χαμηλού κινδύνου ασθενείς.

Διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή συστήνεται για 12 μήνες μετά από αγγειοπλαστική ή θρομβόλυση.

- Σχετικά με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου στην κλινική πράξη:

Από όλους τους θανάτους σε ηλικία <75 ετών στην Ευρώπη το 42% στις γυναίκες και το 38% στους άνδρες οφείλονται σε καρδιαγγειακή νόσο. Το 50% της ελάττωσης της

θνητότητας από καρδιαγγειακή νόσο οφείλεται στην πρόληψη και τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου και το 40% στη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Τα επίπεδα του καρδιαγγειακού κινδύνου διακρίνονται σε: πολύ υψηλός, υψηλός, μέτριος και χαμηλός. Έλεγχος για επίπεδα του καρδιαγγειακού κινδύνου πρέπει να γίνεται σε άνδρες >40 ετών και γυναίκες >50 ετών ή μετεμμηνοπαυσιακές. Ο δεκαετής κίνδυνος θνητότητας μπορεί να συγκρίνεται με τον αντίστοιχο κίνδυνο ενός μη καπνιστή με φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης και χοληστερόλης.

Η αποφυγή του παθητικού καπνίσματος, η μεσογειακή διατροφή, η αλλαγή του τρόπου ζωής και ο έλεγχος των παραγόντων κινδύνου αποτελούν βασικά σημεία πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η πρόληψη πρέπει να ξεκινά από την παιδική ακόμα ηλικία και ο ρόλος του οικογενειακού ιατρού είναι σημαντικός. Οι ασθενείς με καρδιαγγειακό συμβάν πρέπει να εντάσσονται σε πρόγραμμα αποκατάστασης.

- Τέλος, τα σημαντικότερα από την ανανέωση των κατευθυντήριων οδηγιών για την κολπική μαρμαρυγή είναι τα ακόλουθα:

A. Σε ό,τι αφορά την πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων η χρήση των νεότερων αντιπηκτικών στα οποία δε χρειάζεται αιματολογικός έλεγχος για το INR θεωρείται αποτελεσματική και ασφαλής και μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά από τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K σε μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή (Κλάση IIaA). Η χρήση της ασπιρίνης δεν προσφέρει ιδιαίτερα στην πρόληψη των ΑΕΕ ενώ ταυτόχρονα αυξάνει τον κίνδυνο μειζόνων αιμορραγιών.

B. Σε ό,τι αφορά τη χρήση των νεότερων αντιαρρυθμικών, η Βερνακαλάτη χρησιμοποιείται σε ενδοφλέβια έκχυση για την φαρμακευτική ανάταξη κολπικής μαρμαρυγής διάρκειας ≤7ημερών ή ≤3 ημερών μετά καρδιοχειρουργική επέμβαση. Η Βερνακαλάτη αντενδείκνυται σε καρδιακή ανεπάρκεια κλάσης NYHA III-IV, πρόσφατο (30 ημερών) στεφανιαίο σύνδρομο, σοβαρή αορτική στένωση και παράταση QTc διαστήματος >500 ms.

Γ. Σε ό,τι αφορά τέλος, την επεμβατική θεραπεία αντιμετώπισης της αρρυθμίας, η κατάλυση της κολπικής μαρμαρυγής ενδείκνυται σε συμπτωματική, παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή όπου έχει αποτύχει η φαρμακευτική αγωγή (Κλάση IA).

Επιμέλεια

Κωνσταντίνος Παπαδόπουλος,

Καρδιολόγος,

Μέλος Δ.Σ. Ελληνικού Κολλεγίου Καρδιολογίας

ΣΕ ΑΥΤΟ ΤΟ ΤΕΥΧΟΣ

Το παρόν τεύχος του περιοδικού επιχειρεί να παρουσιάσει τον πιο ισχυρό -μέχρι σήμερα- λιπιδικό φλεγμονώδη μεσολαβητή, τον Παράγοντα Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (PAF, Platelet-Activating Factor). Ειδικότερα, τα άρθρα που ακολουθούν εστιάζονται κυρίως στην εμπλοκή/ρόλο του PAF στην αθηροσκλήρωση που αποτελεί το πιο κοινό αίτιο καρδιαγγειακών νοσημάτων. Μετά την αποδοχή της θεωρίας γνωστής ως «απόκριση στον τραυματισμό», η φλεγμονή είναι σε θέση να εξηγήσει - με τον πλέον αποδεκτό σήμερα τρόπο - μέσα από τους μηχανισμούς που τη διέπουν την παθολογία της αθηροσκλήρωσης. Με βάση τα δεδομένα των δικών μας πειραμάτων και εκείνων της διεθνούς βιβλιογραφίας, έχουμε επιχειρήσει μια νέα προσέγγιση στο θέμα και προτείνουμε την «*νέα θεωρία της αθηρογένεσης με εμπλοκή του PAF*» με συγκεκριμένο μηχανισμό, σύμφωνα με τον οποίο ο PAF φαίνεται να παίζει κεντρικό ρόλο στην πρόκληση της αθηρογένεσης.

Έτσι, γίνεται κατ' αρχήν μια συνοπτική ανασκόπηση για τον PAF ώστε να ενημερωθεί ο αναγνώστης και να γίνουν πιο εύκολα κατανοητά τα επόμενα άρθρα.

Στη συνέχεια παρουσιάζεται ο ρόλος του PAF ως πιθανός συνδετικός κρίκος ανάμεσα στη δυσλιπιδαιμία και τη φλεγμονή μέσα από μοριακούς μηχανισμούς κατά την αθηροσκλήρωση.

Ακολουθεί η πρώτη μελέτη παρατήρησης όπου παρουσιάζονται βιοχημικές παράμετροι και παράμετροι του τρόπου ζωής (όπως η διατροφή), που επηρεάζουν τον PAF και τα μεταβολικά του ένζυμα σε φαινομενικά υγιή πληθυσμό.

Στο επόμενο άρθρο, παρουσιάζονται και παράλληλα σχολιάζονται, σε σχέση με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας, τα ερευνητικά δεδομένα της ομάδας μας, σύμφωνα με τα οποία είναι πιθανόν να εμπλέκεται ο PAF και στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου που παρατηρείται σε HIV ασθενείς κατά τη θεραπεία τους με κάποιες αντιρετροϊκές θεραπείες υψηλής δραστηριότητας (HAART).

Στο τελευταίο άρθρο που σχετίζεται με την εμπλοκή του PAF στους μηχανισμούς αθηρογένεσης, ανασκοπείται και σχολιάζεται η μεταγευματική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων ως πιθανός μηχανισμός σχηματισμού της αθηρωματικής πλάκας και η εμπλοκή του PAF στην αντιαιμοπεταλιακή δράση της ινσουλίνης.

Η θεωρία μας αυτή, όπως παρουσιάζεται στα προηγούμενα άρθρα, εξηγεί επίσης - με βιοχημικό τρόπο - και τη γνωστή επιδημιολογική παρατήρηση ότι η διατροφή και ειδικά η μεσογειακή διαίτα, λόγω της ύπαρξης ανταγωνιστών του PAF σε τρόφιμα αυτής, προστατεύει από το σχηματισμό αθηρωματικών πλακών, την αρτηριοσκλήρυνση και τις καρδιαγγειακές παθήσεις.

Ένα θέμα που αναπτύσσεται γιατί παρουσιάζει επιστημονικό ενδιαφέρον είναι η αντιφλεγμονώδης, η αντιοξειδωτική και η αντιθρομβωτική δράση της μεσογειακής διαίτας, διότι οι μηχανισμοί αυτοί εμπλέκονται στο σχηματισμό και την εξέλιξη των αθηρωματικών πλακών και εν τέλει στις καρδιαγγειακές παθήσεις.

Στα επόμενα δύο άρθρα σχολιάζεται η ύπαρξη και η πιστοποίηση ισχυρών αναστολέων του PAF - φυσικής προέλευσης - που συνήθως προσλαμβάνονται μέσω της τροφής (και κυρίως της μεσογειακής διαίτας) και είναι καθοριστικής σημασίας βήμα για την πρόληψη της εμφάνισης και της ανάπτυξης, αλλά και της θεραπείας (υποστροφής) της αθηρωματικής νόσου. Συγχρόνως βάζουν και τις βάσεις για την ανάπτυξη νέων λειτουργικών τροφίμων με προστατευτικές ή/και θεραπευτικές ιδιότητες έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Δηλαδή, τη δημιουργία νέων λειτουργικών τροφίμων, βάσει της ισχύουσας ευρωπαϊκής νομοθεσίας, ώστε αφ' ενός μεν να ενισχυθεί η προστατευτική δράση στα υπάρχοντα υγιεινά μεσογειακά τρόφιμα, αφ' ετέρου δε να γίνει αξιοποίηση διαφόρων παραπροϊόντων (π.χ. ελαιουργίας) με υψηλό ρυπαντικό φορτίο, για την προστασία του περιβάλλοντος.

Τέλος, συνοψίζονται και παρουσιάζονται οι μεταγευματικές μελέτες που αφορούν την επίδραση της κατανάλωσης κρασιού παράλληλα με ένα γεύμα, στους καρδιαγγειακούς δείκτες, σε μια προσπάθεια προσέγγισης - σύμφωνα με τα προηγούμενα άρθρα - του βιοχημικού μηχανισμού που αφορά τη γνωστή επιδημιολογική παρατήρηση του «Γαλλικού Παράδοξου».

Κωνσταντίνος Α. Δημόπουλος,

Καθηγητής Βιοχημείας &
Χημείας Τροφίμων, ΕΚΠΑ



OMACOR[®]



84% EPA/DHA



410004

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την πλήρη Περιήγησι Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία

ABBOTT LABORATORIES (ΕΛΛΑΣ) Α.Β.Ε.Ε.

Αθήνα: Α. Βουλιαγμένης 512, 174 56 Άλιμος, Τηλ. 210 99 85 222
Θεσ/νίκη: 12ο χλμ Νέος Εθνικός Οδός Θεσσαλονίκης-Ν. Μουδωνιών,
Μέγαρο Θερμαίς, Τ.Θ. 60682 - 570 01 Θεσσαλονίκη, Τηλ. 2310 810 470

 **Abbott**
A Promise for Life

Παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (Platelet-Activating Factor, PAF)

Κωνσταντίνος Α. Δημόπουλος

Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Λέξεις ευρετηρίου:

Platelet Activating Factor, PAF, Φλεγμονή, Μεσολαβητής, Αναστολείς του PAF

Με την παρούσα ανασκόπηση γίνεται προσπάθεια να ενημερωθεί ο αναγνώστης για τον Παράγοντα Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (Platelet Activating Factor, PAF), ώστε να γίνουν πιο εύκολα κατανοητά τα επόμενα άρθρα που αναφέρονται σε αυτόν. Ξεκινώντας με μια ιστορική αναδρομή των ιατρικών θεμάτων (αθηροσκλήρωση και ασθένειες που σχετίζονται με τις λιπαρές ύλες) που προκάλεσαν την μελέτη των λιποειδών και συνεχίζοντας με τον τρόπο διαπίστωσης της ύπαρξης και της διαλεύκανσης της δομής του PAF, στη συνέχεια δίνονται περιληπτικά με μορφή πινάκων και σχημάτων το πού βιοσυντίθεται, οι βιολογικές του δράσεις και ο κεντρικός του ρόλος στην έναρξη και εξέλιξη διαφόρων παθολογικών καταστάσεων. Ακόμα περιγράφεται δι'ολίγων ο τρόπος ποιοτικού και ποσοτικού προσδιορισμού του PAF. Τέλος, αναφέρονται μερικά και μόνο παραδείγματα από την εμπλοκή του σε παθολογικές καταστάσεις. Η ανακάλυψη του PAF, που είναι ίσως ο ισχυρότερος γνωστός λιποειδικής φύσης φλεγμονώδης παράγοντας, άνοιξε νέους ορίζοντες στην μελέτη των λιποειδών και την κατανόηση πολλών παθοφυσιολογικών καταστάσεων στις οποίες εμπλέκεται η φλεγμονή. Η μελέτη των αναστολέων του υπόσχεται πολλά, αν και μέχρι τώρα έχει κυκλοφορήσει μόνο ένα φάρμακο-αναστολέας του PAF.

Ιστορική αναδρομή

Η μελέτη των λιποειδών ξεκίνησε τις δεκαετίες του 50 και 60 με κύριο θέμα μελέτης την πρόκληση και θεραπεία της αθηροσκλήρωσης, αλλά και άλλων ασθενειών που σχετίζονται με τις λιπαρές ύλες¹. Αρχικά δηλαδή η έρευνα των λιποειδών ήταν εστιασμένη στη χημεία των Τροφίμων και την Οργανική, δεδομένου ότι το λίπος αποτελεί ένα από τα βασικά μακροθρεπτικά συστατικά των τροφίμων. Όταν όμως αποκτήθηκαν γνώσεις για την βιοχημεία και βιολογία των μεμβρανών, τη δράση της ακετυλο-χολίνης² και της φωσφατιδυλο-ινοσιτόλης³, διεφάνει ο ρόλος των λιποειδών στην μεταγωγή του σήματος. Σήμερα είναι πλέον αποδεκτός ο πολύ σημαντικός ρόλος των λιποειδών όχι μόνο στο βασικό μεταβολισμό του κυττάρου αλλά και στο σύνολο των διεργασιών/αποκρίσεων του κυττάρου. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι εκτός από τους σημαντικούς ρόλους των λιποειδών που βρίσκονται σε μεγάλη ποσότητα στο κύτταρο,

υπάρχουν και λιποειδή σε πολύ μικρές ποσότητες (που συνήθως σχηματίζονται κατά την ενεργοποίηση των κυττάρων), που δρουν ως χημικοί μεσολαβητές αυτού.

Ένα από τα κομβικά σημεία στην έρευνα των λιποειδών ήταν η ανακάλυψη το 1979 ενός λιποειδικού μορίου (του πρώτους φωσφολιποειδούς) που δρούσε μέσω υποδοχέα και συμμετείχε στην συστηματική IgE-αναφυλαξία. Η ύπαρξη ενός φωσφολιποειδούς ικανού να δρα μέσω διαμεμβρανικού υποδοχέα, άλλαξε τις μέχρι τότε επιστημονικές απόψεις και άνοιξε νέους ορίζοντες στην ιστορία των φωσφολιποειδών και κατ'επέκταση της έρευνας των λιποειδών. Η ιστορία ξεκίνησε όταν οι Barbaro and Zvaifler⁴ διεπίστωσαν ότι τα λευκοκύτταρα όταν ενεργοποιηθούν από αντιγόνο, προκαλούν την έκλυση ισταμίνης από τα αιμοπετάλια. Ο Henson⁵ βρήκε ότι η έκλυση ισταμίνης συμβαίνει όταν το ειδικό αντιγόνο ενεργοποιήσει ευαισθητοποιημένα σε αυτό λευκοκύτταρα, οπότε εκλύεται από αυτά ένας διαλυτός παράγοντας που επιδρά στα αιμοπετάλια και τον οποίο οι Benveniste, Henson, Cochrane ονόμασαν Platelet Activating Factor (PAF)⁶. Οι Siraganian και Olser⁷ διαπίστωσαν ότι η παραπάνω διεργασία περιλαμβάνει συγκεκριμένα τα βασεόφιλα. Το 1977 η ομάδα του Pinckard^{8,9} βρήκε ότι η πρόκληση υπερευαισθησίας τύπου I γίνεται μέσω του PAF, αλλά και ότι τα αυξημένα επίπεδα PAF στο αίμα προκαλούν υπερευαισθησία τύπου I. Δηλαδή όταν

* Διεύθυνση Επικοινωνίας: Κωνσταντίνος Α. Δημόπουλος, Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιούπολη, ΤΚ 15771, Αθήνα
E-mail: demopoulos@chem.uoa.gr

Πίνακας 1. Παγκόσμια και Πανελλήνια συνέδρια για τον PAF.**ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΜΕ ΘΕΜΑ ΤΟΝ PAF**

- 1st International Symposium on Platelet-Activating Factor and structurally related ether-lipids. 26-29 June, 1983, Paris, France.
- 2nd International Conference on Platelet-Activating Factor and structurally related alkyl ether-lipids. 26-29 October, 1986, Gatlinburg, Tennessee, USA.
- 3th International Conference on Platelet-Activating Factor and structurally related alkyl ether-lipids. 8-12 May, 1989, Tokyo, Japan.
- 4th International Congress on Platelet-Activating Factor and related lipid mediators. 22-25 September, 1992, Snowbird, Utah, USA.
- 5th International Congress on Platelet-Activating Factor and related lipid mediators. 12-16 September, 1995, Berlin, Germany.
- 6th International Congress on Platelet-Activating Factor and related lipid mediators. 21-24 September, 1998, New Orleans, Louisiana, USA.
- 7th International Congress on Platelet-Activating Factor and related lipid mediators. 24-27 September, 2001, Tokyo, Japan.
- 8th International Congress on Platelet-Activating Factor and related lipid mediators. 6-9 October, 2004, Berlin, Germany.

ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΜΕ ΘΕΜΑ ΤΟΝ PAF

- 1^ο Πανελλήνια Ημερίδα για τον Παράγοντα Ενεργοποίησης των Αιμοπεταλίων (PAF). 28 Νοεμβρίου 1987, Ιωάννινα.
- 2^ο Πανελλήνιο Συμπόσιο για τον Παράγοντα Ενεργοποίησης των Αιμοπεταλίων (PAF). 5-6 Μαΐου 1990, Αθήνα.
- 3^ο Πανελλήνιο Συμπόσιο για τον Παράγοντα Ενεργοποίησης των Αιμοπεταλίων (PAF). 3 Δεκεμβρίου 1994, Ιωάννινα



Σχήμα 1. Χημικός τύπος της δομής του PAF και δομή του μορίου στο χώρο. Με βέλη φαίνεται η αντιστοιχία της αλκυλο-ανθρακικής αλυσίδας, της ακετυλο-ομάδας και της ομάδας της φωσφο-χολίνης μεταξύ του χημικού τύπου και της δομής του μορίου στο χώρο.

το αντιγόνο εισέρχεται για 2^η φορά στον ευαισθητοποιημένο σε αυτό οργανισμό και δεσμεύει/γεφυρώνει δύο μόρια από τα IgE-αντισώματα στην επιφάνεια του κυττάρου (βασεόφιλα/μακροφάγα) και εκλύεται PAF, τότε γίνονται και «άλλα έργα» (εξού και αλλεργία), εκτός από τη δέσμευση των αντιγόνων από τα αντισώματα. Συγχρόνως, εκλύονται ισταμίνη και αυτακοειδή. Σήμερα, παρ' ότι είναι γνωστό ότι η ισταμίνη προκαλεί έκλυση PAF και το αντίθετο, τα πειραματικά αποτελέσματα από μελέτες ενισχύουν την άποψη ότι ο PAF είναι εκείνος που κυρίως προκαλεί έκλυση ισταμίνης.

Ο PAF αποτελεί ένα δομικό ανάλογο της φωσφατιδυλο-χολίνης (Σχήμα 1) και έχει χαρακτηριστεί ως 1-Ο-αλκυλο-2-ακετυλο-3η-γλυκερο-3-φωσφο-χολίνη, με αιθερικό δεσμό στην sn-1 θέση του γλυκερινικού σκελετού (με 16-18 άτομα άνθρακα) και οξικό οξύ στην sn-2 θέση που είναι υπεύθυνο για την βιολογική του δράση¹⁰. Στην πραγματικότητα, πρόκειται για μια οικογένεια φωσφολιπιδίων με παρόμοιες δομές (PAF-

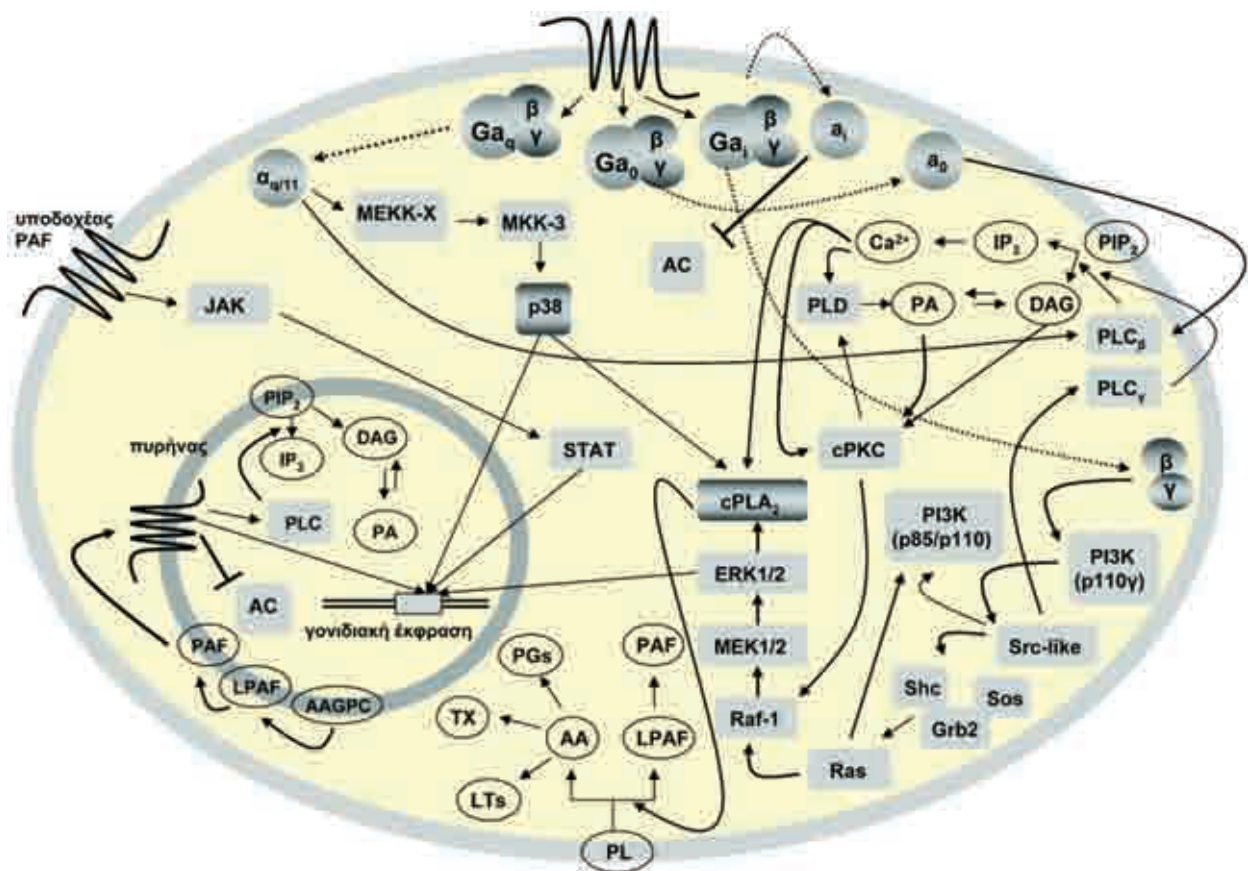
like molecules) όπου ο PAF αποτελεί το δραστικότερο μόριο, άποψη που διατυπώθηκε για πρώτη φορά στο 2nd International Conference on Platelet-Activating Factor and structurally related alkyl ether-lipids. October 26-29, 1986, Tennessee, USA (Novel agents with PAF-like activity and aspects on their physiological implication. C.A. Demopoulos). Υπάρχουν όμως και διαφορετικής δομής μόρια, που επίσης παρουσιάζουν δραστικότητα παρόμοια με τον PAF (PAF-like activity molecules). Όλα αυτά τα δραστικά μόρια έχουν προφανώς διαφορετικούς παθολογικούς ρόλους στα ζώα, στα φυτά και στους μονοκύτταρους οργανισμούς. Ο όρος platelet-activating factor (PAF) που χρησιμοποιήθηκε αρχικά για την ικανότητά του να ενεργοποιεί και να συσσωρεύει τα αιμοπετάλια, μετά τη διαπίστωση του ευρέως φάσματος των βιολογικών ιδιοτήτων του, δεν αποδίδει πια την πραγματικότητα. Μετά την ανακάλυψη της δομής του PAF και της σύνθεσής του χημικά, υπήρξε μεγάλη ώθηση στην έρευνά του και για 20 χρόνια διοργανώνονταν κάθε 3 χρόνια Παγκόσμια Συνέδρια σε διάφορες ηπείρους (Πίνακας 1) με αποκλειστικό και μόνο θέμα τον PAF. Έγιναν ακόμα και 3 Πανελλήνια Συνέδρια. Σήμερα η έρευνα του PAF έχει εμπλακεί σε τόσα πεδία της επιστήμης, ώστε τα αποτελέσματα της έρευνάς του παρουσιάζονται στα επιμέρους ειδικά Συνέδρια.

Δράσεις του PAF

Οι πρώτες ενδείξεις που είχαμε για την εμπλοκή του PAF σε αλλεργικές καταστάσεις, προέκυψαν από την χορήγηση του σε μοντέλα πειραματοζώων. Η χορήγηση τόσο φυσικού PAF όσο και συνθετικού PAF σε μη ευαισθητοποιημένα κουνέλια είχε ως αποτέλεσμα πλήρες αλλεργικό σοκ, θάνατο σε 2 λεπτά (με χορήγηση 4 μg PAF) και συσσωρευση αιμοπεταλίων κυρίως στους πνεύμονες. Τα ίδια δηλαδή αποτελέσματα που προέκυπταν στις αλλεργικές διαδικασίες κατά

Πίνακας 2. Τα κύτταρα που βιοσυνθέτουν PAF.

Κύτταρα που παράγουν PAF	
Βασεόφιλα	(κουνελιού, ανθρώπου)
Πολυμορφοπύρρηνα, ουδετερόφιλα	(κουνελιού, ανθρώπου, χοίρου)
Μακροφάγα	Περιτοναϊκά (ποντικού, ανθρώπου) Κυψελιδικά (αρουραίου, κουνελιού, πιθήκου, ανθρώπου)
Μονοκύτταρα	(ανθρώπου)
Μαστοκύτταρα	Μυελού οστών (ποντικού) Πνεύμονα (ανθρώπου)
Ηωσινόφιλα	(κουνελιού, ανθρώπου)
Αιμοπετάλια	(κουνελιού, ανθρώπου)
Ενδοθηλιακά κύτταρα	Καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων (κουνελιού, ανθρώπου)
Νεφρικά κύτταρα	Απομονωμένα κύτταρα μυελού του νεφρού (αρουραίου) Απομονωμένα σπειράματα (αρουραίου)
	Μεσαγγειακά κύτταρα
	Καλλιέργειες μεσαγγειακών κυττάρων
Πρωτόζωα	(<i>Tetrahymena pyriformis</i>)
Μύκητες	(<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)
Προκαρυωτικά κύτταρα	(βακτήρια)
Φυτικά κύτταρα	(<i>Urtica dioica</i>)



Σχήμα 2. Οι πορείες μεταγωγή σήματος του PAF. Γίνονται μέσω του διαμεμβρανικού υποδοχέα του στην περικυτταρική μεμβράνη και στη μεμβράνη του κυτταρικού πυρήνα.

Πίνακας 3. Οι δράσεις του PAF σε διάφορα κύτταρα στόχους.

Πολυμορφοπύρνα Ουδετερόφιλα	Αποκοκκίωση Συσώρευση (απαιτείται εξωκυττάριο Ca^{2+} και Mg^{2+}) Χημειοταξία Παραγωγή προϊόντων υπεροξειδίου (μόνο σε κύτταρα που επεξεργάστηκαν πρώτα με κυτοχλασίνη Β) Αύξηση της προσκολλητικής ικανότητας (στα ενδοθηλιακά κύτταρα και σε ξένες επιφάνειες) Ενεργοποίηση της παραγωγής προϊόντων μεταβολισμού του αραχιδονικού
Ηωσινόφιλα	Χημειοταξία Έκκριση κατιονικών πρωτεϊνών Αύξηση κυτταροτοξικότητας Σύνθεση LT-C4 Παραγωγή προϊόντων υπεροξειδίου Αύξηση συγκέντρωσης ελευθέρων ιόντων Ca^{2+}
Μονοκύτταρα- Μακροφάγα	Συσώρευση Έκκριση άλλων μεσολαβητών Αύξηση παραγωγής προστακυκλίνης I_2 και TxB_2 Παραγωγή υπεροξειδίων Παραγωγή IL-1 Επίδραση στα επίπεδα c-AMP Ενεργοποίηση κύκλου φωσφατιδυλοϊνοσίτη
Ενδοθηλιακά	Αύξηση ενδοκυττάριου Ca^{2+} Ανακατανομή κυτταροσκελετού Σύνθεση προστακυκλίνης
Λεμφοκύτταρα	Βλαστική τροποποίηση Καταστολή παραγωγής IL-2 Συμμετοχή στην κυτταροτοξική δράση
Αιμοπετάλια	Αποκοκκίωση Συσώρευση Αλλαγή σχήματος Αύξηση της εισροής Ca^{2+} Ενεργοποίηση του κύκλου του φωσφατιδυλοϊνοσίτη και της παραγωγής προϊόντων μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος Φωσφορυλίωση πρωτεϊνών
Πρωτόζωα (<i>Tetrahymena</i> <i>pyriformis</i>) Φυτά	Ενεργοποίηση της παραγωγής προϊόντων μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος Αύξηση της γλυκογονόλυσης Μεταβολισμός – μεταβολές της σύστασης των λιπιδίων Επίδραση στο σύστημα των μικροσωμάτων Επίδραση στη μεμβράνη των θυλακοειδών των κλωροπλαστών

την χορήγηση ειδικού αντιγόνου σε ευαισθητοποιημένα στο αντιγόνο αυτό κουνέλια¹¹. Επιπλέον φάνηκε ότι ο συνθετικός PAF προκαλεί ίδια αγγειακά–καρδιαγγειακά – αναπνευστικά προβλήματα με την αναφυλαξία¹² σε φυσιολογικά κουνέλια και κυνοπίθηκους¹³. Η δράση του PAF στον οργανισμό δεν ασκείται μόνο μέσα από αιμοπετάλια άλλα και μέσα από άλλα προ-φλεγμονώδη κύτταρα, αφού όταν ενεθεί συνθετικός PAF προκαλεί τα ίδια φαινόμενα και σε κουνέλια, στα οποία έχουν απομακρυνθεί τα αιμοπετάλια¹⁴. Υποδόρια ένεση 52 μ g συνθετικού PAF σε άνθρωπο, προκαλεί άμεσα (σε 5 min) δερματική αντίδραση με τοπικό πόνο, κνησμό και οίδημα με ερύθημα. Τα παραπάνω φαινόμενα δεν αναστέλλονται αν έχει χορηγηθεί πριν H1, H2 αντισταμινικά, υδροξυζίνη, πρεδνιζόνη, ασπιρίνη και ινδομεθακίνη¹⁵. Τα επίπεδα του PAF σχετίζονται στατιστικά με την βαρύτητα των συμπτωμάτων σε οξείες αλλεργικές αντιδράσεις, κάτι που δεν

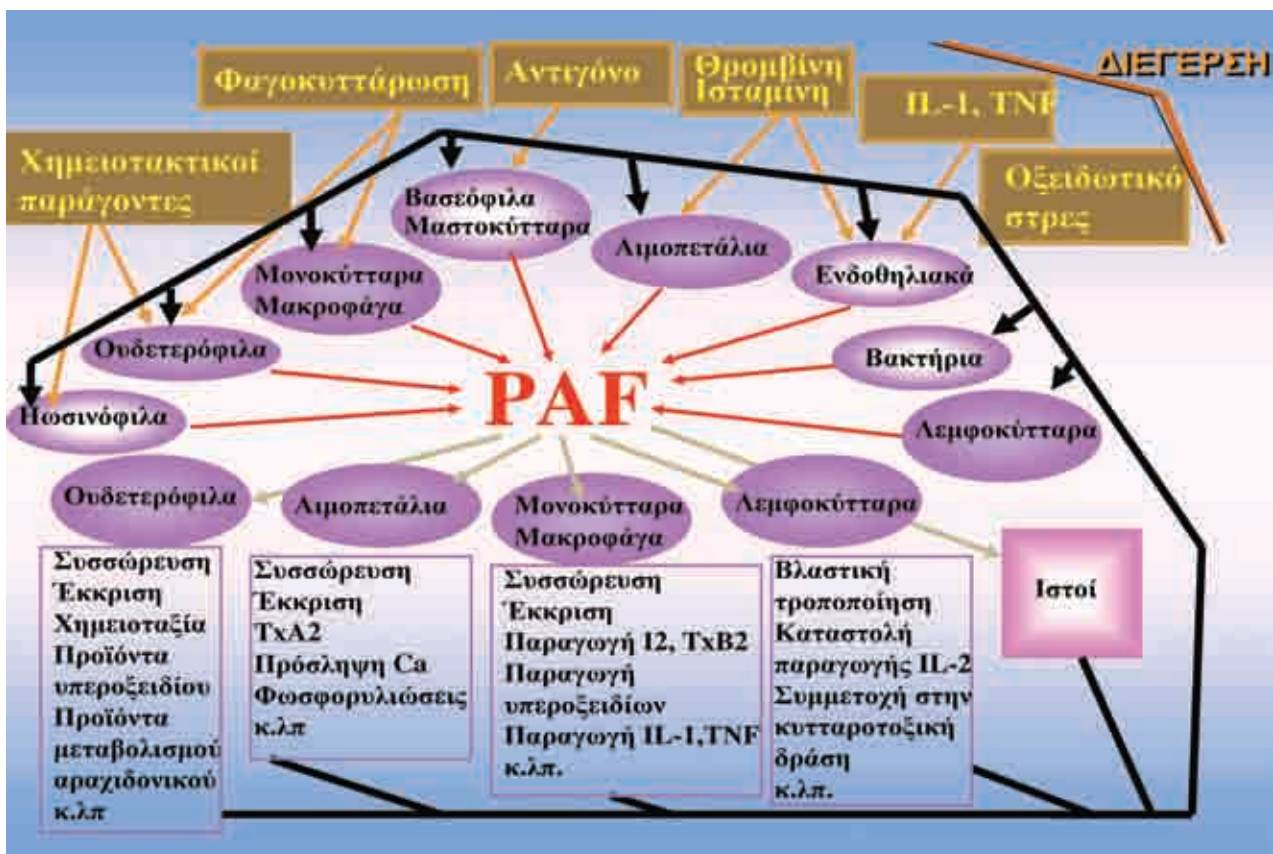
συμβαίνει με την ισταμίνη¹⁶. Τέλος, κυρίως ο PAF και όχι η ισταμίνη συμμετέχει στην αναφυλαξία στα ποντίκια¹⁷.

Συνοψίζοντας αξίζει να αναφερθεί ότι: α) *in vitro*, σε πλυμένα αιμοπετάλια κουνελιού, για συσώρευση (με 50% έκκριση) απαιτούνται: 10^{-5} μ g PAF, 10^{-2} μ g ADP (δηλαδή x 1.000), 10^{-2} μ g θρομβίνη (δηλαδή x 1.000), 4 μ g αραχιδονικό οξύ (δηλαδή x 100.000) και 10 μ g κολλαγόνο (δηλαδή x 1.000.000), β) *in vivo* σε κουνέλια η δραστική δόση για αναφυλακτικό σοκ είναι της τάξης των 10^{-10} M και δόση της τάξης 10^{-8} M επιφέρει τον θάνατο, γ) υποδόρια ένεση 52 μ g PAF σε άνθρωπο, προκαλεί άμεσα (σε 5 λεπτά) δερματική αντίδραση με τοπικό πόνο, κνησμό και οίδημα με ερύθημα.

Σήμερα είναι γνωστό ότι βιοσυντίθεται από πολλούς τύπους κυττάρων (Πίνακας 2) (προκαρυωτικά, ευκαρυωτικά και φυτικά κύτταρα) και παρουσιάζει πληθώρα δράσεων (Πίνακας 3, 4).

Πίνακας 4. Οι δράσεις του PAF σε διάφορα παρασκευάσματα ιστών και σε απομονωμένα όργανα.

Ήπαρ	Αυξάνει την ηπατική γλυκογονόλυση (δεν αναστέλλεται από α και β ανταγωνιστές σε συγκεντρώσεις που αναστέλλουν τον αδρενεργικό ερεθισμό της)
Λείες μυϊκές ίνες Πνευμονικός ιστός	Προκαλεί σύσπαση των λείων μυϊκών ινών σε απομονωμένο ειλεό μέσω ειδικού υποδοχέα Προκαλεί μείωση της επιφάνειας των τριχοειδών, σύσπαση του απομονωμένου πνευμονικού ιστού (με άμεση δράση στα συστατικά κύτταρα) και μείωση της διατασιμότητας αυτού, καθώς επίσης και αγγειοσύσπαση
Καρδιά	Σε απομονωμένη καρδιά προκαλεί μείωση της συσταλτικής ικανότητας της κοιλίας, σύσπαση των στεφανιαίων (άμεση δράση) με αποτέλεσμα τη μεγάλη μείωση της ροής του αίματος και την πρόκληση αρρυθμίας αγωγιμότητας Σε απομονωμένο θηλοειδή μυ καρδιάς προκαλεί παροδική θετική ινότροπη και σημαντική αρνητική δρομότροπη δράση
Νεφρός	Σε κυτταροκαλλιέργειες μεσαγγειακών κυττάρων προκαλεί σύσπαση και αλλαγή σχήματος (με αποτέλεσμα τη μείωση του μεγέθους των σπειραμάτων) Έκκριση ελευθέρων ριζών και ενεργοποίηση σύνθεσης προσταγλανδινών Σε απομονωμένα σπειράματα προκαλεί μείωση της διατομής τους (με αποτέλεσμα την τροποποίηση της σπειραματικής διήθησης)



Σχήμα 3. Ο κεντρικός ρόλος του PAF στον βρόγχο των διεργασιών. Μετά από σχετική διέγερση προκαλείται η έκκριση του PAF από διάφορα κύτταρα. Εν συνεχεία ο PAF επιδρά στα (εν πολλοίς ίδια) κύτταρα και στους ιστούς από τους οποίους εκκρίθηκε και – μεταξύ των άλλων δράσεών του - προκαλεί δευτερογενή έκκριση PAF και άλλων προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών.



Σχήμα 4. Αντιπροσωπευτικοί φυσικοί και συνθετικοί αναστολείς του PAF.

Οι δράσεις αυτές είναι γνωστό ότι εκδηλώνονται μέσω διαμεμβρανικού υποδοχέα, που συνδέεται με G-πρωτεΐνες (Σχήμα 2) και έχει εντοπιστεί τόσο στην περικυτταρική μεμβράνη όσο και στον πυρήνα. Τα μέχρι στιγμής επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν την εμπλοκή του σε πληθώρα παθοφυσιολογικών καταστάσεων (Πίνακας 5). Φαίνεται ότι ο PAF συμμετέχει σε ένα βρόγχο διεργασιών μέσα στον οργανισμό (Σχήμα 3), όπου η διέγερση διαφόρων κυττάρων από διάφορους παράγοντες προκαλεί την έκκριση PAF, ο οποίος επιδρά στα κύτταρα και τους ιστούς προκαλώντας την δευτερογενή παραγωγή PAF και άλλων προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών. Αποτελεί δηλαδή, τον συνδετικό κρίκο των μεσολαβητών που εμπλέκονται σε παθοφυσιολογικές φλεγμονώδεις καταστάσεις, λόγω της ικανότητάς του να ενεργοποιεί φλεγμονώδη κύτταρα και να συμμετέχει στην μεταγωγή σήματος μέσα στο κύτταρο αλλά και από κύτταρο σε κύτταρο, με δράση συνδεοκρινή (juxtacrine), παρακρινή (paracrine), ενδοκρινή (endocrine), αυτοκρινή ή αυτακοειδή (autocrine).

Τελικά, ο PAF μπορεί να χαρακτηριστεί ως μήνυμα, σήμα, μεσολαβητής, ορμόνη, αρχέγονος-καθολικός κυτταρικός βιολογικός ρυθμιστής (universal cellular biological regulator), με ανεπιθύμητες δράσεις (π.χ σε ασθένειες) ή ευμενείς δράσεις π.χ. στην αναπαραγωγή, όπου είναι από τα πρώτα μόρια που βιοσυντίθενται μετά λίγες ώρες από την γονιμοποίηση του ωαρίου από το σπερματοζώαριο, παίζει θετικό ρόλο στην εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου στην μήτρα, αυξάνει την κινητικότητα του σπέρματος, σηματοδοτεί την έναρξη του τοκετού κ.λπ.

Μερικά παραδείγματα από την εμπλοκή του σε παθολογικές καταστάσεις είναι τα ακόλουθα:

- Ο υποδοχέας του εμπλέκεται στην ενεργοποίηση της απόπτωσης σε κύτταρα¹⁸.
- Προκαλεί αθηρογένεση και εμπλέκεται στις διαδικασίες της φλεγμονής, θρόμβωσης και οξειδωσης¹⁸.
- Οι φυσικές και συνθετικές προέλευσης αναστολείς του υποδοχέα του επιδρούν ευεργετικά στον διαβήτη¹⁸.
- Σχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο, τα επίπεδα ινσουλίνης, την ινσουλινοαντίσταση, την πίεση του αίματος και το πάχος του μέσου χιτώνα της καρωτίδας¹⁸.
- Εμπλέκεται σε πολλές μορφές καρκίνων, αλλά και στην αγγειογένεση και μετάσταση¹⁹.
- Αποτελεί μεσολαβητή στην παθοφυσιολογία του νεφρού και εμπλέκεται στην παθογένεση της νεφρικής βλάβης¹⁸.
- Παράγεται από την Tat πρωτεΐνη και εμπλέκεται σε διάφορες εκδηλώσεις του AIDS¹⁸.
- Υψηλά επίπεδα ενός αναλόγου του PAF (του υδροξυ- PAF) έχουν βρεθεί στο ουλικό υγρό αλλά και στο αίμα σε ασθενείς με περιοδοντίτιδα¹⁸.
- Ο PAF υπάρχει στον εγκέφαλο, μπορεί να τροποποιήσει τη δράση των νευρώνων και να επάγει την αύξηση των νευροπεπτιδίων¹⁸.

Αναστολείς του PAF

Είναι μεγάλη και η σημασία των αναστολέων του PAF (Σχήμα 4), γιατί αν δεν μπορεί κανείς να αποφύγει ένα δυσμενές αίτιο ή δεν μπορεί να θεραπεύσει ένα ανεπιθύ-

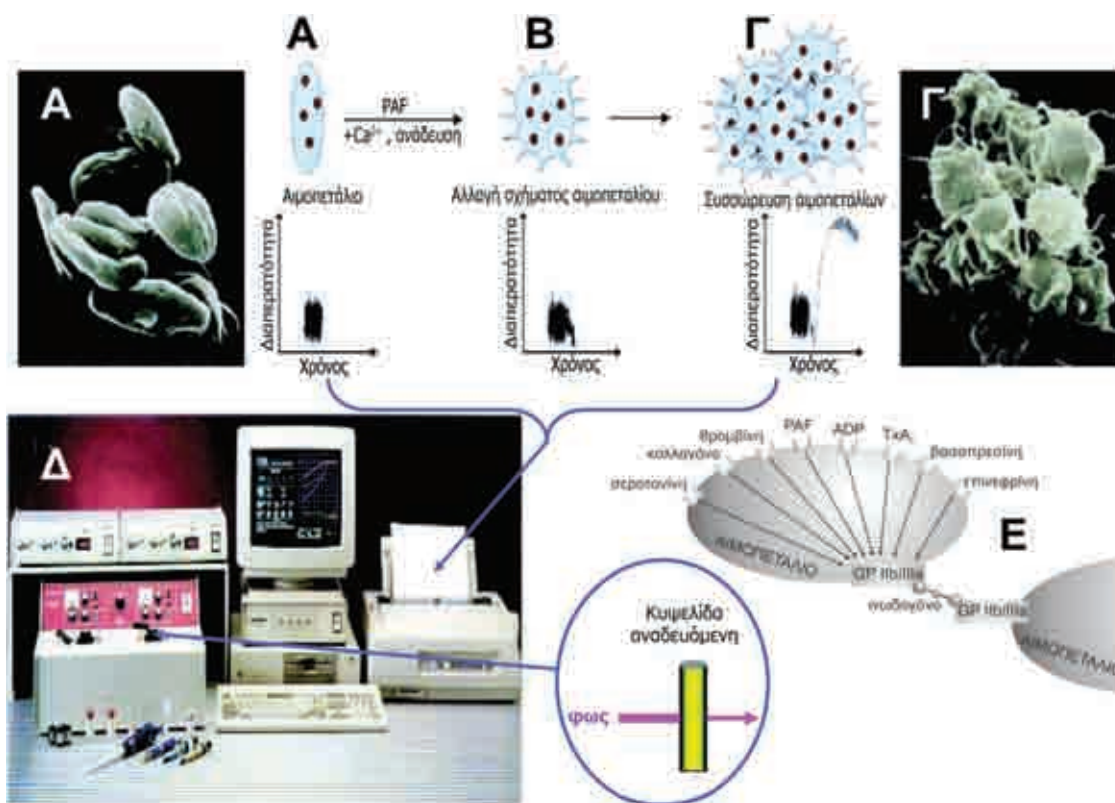
Πίνακας 5. Οι διάφορες *in vivo* δράσεις του PAF.

Βρογχόσπασμος Θρομβοπενία Ουδετεροπενία Βασεοφιλοπενία Αναφυλακτικές αντιδράσεις	(χωρίς μεσολάβηση ισταμίνης ή σεροτονίνης) Στο αναπνευστικό Μείωση αναπνευστικής συχνότητας (με περιόδους άπνοιας λόγω καταστολής του αντίστοιχου κέντρου) Βρογχόσπασμο Αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων Μείωση της ενδοτικότητας του πνεύμονα Αύξηση της πίεσης στις πνευμονικές αρτηρίες με αποτέλεσμα πρόκληση πνευμονικού οιδήματος
Επίδραση στη συστηματική κυκλοφορία	Στο κυκλοφορικό Άμεση, σχεδόν αλλαγή του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (αρχικά παροδική βραδυκαρδία και μετά ταχυκαρδία με αρρυθμία αγωγιμότητας και πτώση της ανάσπασης) Αιμοδυναμικές αλλαγές: 1) μείωση της συστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας, 2) μείωση της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στις μπριαίες, που στη συνέχεια παροδικά αυξάνουν και μειώνονται, 3) αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης, 4) αύξηση της πίεσης στο δεξιό κόλπο, 5) μείωση της τελοδιαστολικής πίεσης στη δεξιά κοιλία (με αποτέλεσμα τη μείωση της πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και μείωση του καρδιακού παλμού) Μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης (με αποτέλεσμα την πρόκληση shock, λόγω της μείωσης του κυκλοφορούντος όγκου αίματος εξαιτίας της εξαγγείωσης και της αύξησης της περιφερειακής αποθήκης) Μείωση του κατά λεπτό όγκου αίματος Μείωση των περιφερειακών αντιστάσεων
Επίδραση στο πεπτικό σύστημα	Βλάβη γαστρικού βλεννογόνου (μέσω υπεραιμίας και παραγωγής ελευθέρων ριζών) Ισχαιμική νέκρωση εντέρου (σχετίζεται με σππτικό shock) Μορφολογικές αλλοιώσεις στην άνω παγκρεατοδωδεκα-δακτυλική αρτηρία
Επίδραση στο νεφρικό σύστημα	Μείωση νεφρικής ροής αίματος Μείωση σπειραματικής διήθησης Ελάττωση ποσού ούρων, αύξηση επαναρρόφησης Na^{2+} , K^{+} Συμμετοχή στη νεφρική ανοσολογική βλάβη Πρόκληση ιστολογικών αλλοιώσεων Εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στα σπειράματα
Επίδραση στο σύστημα αναπαραγωγής	Συμμετοχή στην κινητοποίηση του σπέρματος, Στην ωορρηξία, Στη εμφύτευση ωαρίου και Στην υπέρταση της εγκυμοσύνης
Επίδραση στην εγκεφαλική λειτουργία	Παίζει ρόλο στην έναρξη και διατήρηση του τοκετού Καταστροφή νευρώνων, Συμμετοχή στην ανάπτυξη και στην αναγέννηση των νευρώνων Ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση επινεφρίδια και έκκριση ορμονών Αλλαγές φαινοτύπων στο κεντρικό νευρικό σύστημα Αύξηση διαπερατότητας εγκεφαλικών αγγείων και Συμμετοχή στη σκλήρυνση κατά πλάκας

μπο αποτέλεσμα αυτού του αιτίου, μπορεί να παρέμβει και να διακόψει το σήμα για να συμβεί το ανεπιθύμητο αποτέλεσμα, δηλαδή να «μπλοκάρει» τον υποδοχέα του PAF και να αναστείλει την δράση του ή/και να παρεμποδίσει την βιοσύνθεσή του ή/και να ενεργοποιήσει την αποικοδόμησή του.

Υπάρχουν πολλοί φυσικοί αναστολείς του PAF, με κυριότερο ειδικό αναστολέα του υποδοχέα του το γκινγκολίδιο BN-52021 (από το φυτό *Ginkgo biloba*) ή ακόμα και

πολικά λιποειδή και συστατικά από τα τρόφιμα της μεσογειακής δίαιτας, τα οποία θα αναλυθούν εκτενέστερα σε άλλο άρθρο. Ακόμα υπάρχουν πολλοί συνθετικής προέλευσης ειδικοί αναστολείς του υποδοχέα του PAF όπως το WEB 2086, το CV-3988 και το CV-6209 (δομικό ανάλογο) ή το Rupatadine (με διαφορετική δομή) που αποτελεί και το πρώτο φάρμακο του PAF για κνησμό και αλλεργική ρινίτιδα²⁰.



Σχήμα 5. Ανίχνευση και προσδιορισμός του PAF με βιολογική δοκιμασία. Γίνεται σε τροποποιημένο φωτόμετρο το συσσωρευματομέτρο (Δ). **A:** Μη ενεργοποιημένα αιμοπετάλια στη φυσιολογική τους κατάσταση, όπως φαίνονται στο μικροσκόπιο και σχηματικά. **B:** Η αλλαγή σχήματος και η διόγκωση των αιμοπεταλίων. **Γ:** Θρόμβοι από συσσωρευμένα αιμοπετάλια, όπως φαίνονται στο μικροσκόπιο και σχηματικά. **E:** Οι υποδοχείς των συσσωρευτικών παραγόντων που υπάρχουν στην περικυτταρική μεμβράνη των αιμοπεταλίων και ο τρόπος σύνδεσης των αιμοπεταλίων στον σχηματιζόμενο θρόμβο μέσω του ινωδογόνου και των ιντεγκρινών (GPIIb/IIIa) που εκτίθενται στην περικυτταρική τους μεμβράνη κατά την ενεργοποίησή τους από κάποιον από τους συσσωρευτικούς παράγοντες.

Ποσοτικός προσδιορισμός και πιστοποίηση της ύπαρξης του PAF

Επειδή ο PAF είναι πολύ δραστικό μόριο και υπάρχει στα κύτταρα και στα βιολογικά υγρά σε ελάχιστες ποσότητες, τα δείγματα που πρέπει να αναλυθούν περιέχουν συνήθως ποσότητες 10^{-9} g (ng) ή 10^{-12} g (pg) ή ακόμα και 10^{-15} g (fg), που καθιστά αδύνατο τον χημικό ποιοτικό και ποσοτικό προσδιορισμό του.

Για τον λόγο αυτό έχουν αναπτυχθεί βιολογικές μέθοδοι ανίχνευσης και προσδιορισμού του, που κυρίως βασίζονται στην ιδιότητά του να προκαλεί συσώρευση σε αιμοπετάλια που παρακολουθείται φωτομετρικά σε ειδικό όργανο το συσσωρευματομέτρο (aggregometer). Είναι ένα τροποποιημένο φωτόμετρο (Σχήμα 5Δ), με κυψελίδα χωρητικότητας 0,5 ή 0,25 mL, θερμοστατούμενη στους 37°C και αναδευόμενη από μικρό μαγνητικό αναδευτήρα στις 1200 rpm. Η τυπική διαδικασία μέτρησης περιγράφεται ως εξής: Αρχικά προστίθεται το εναιώρημα των αιμοπεταλίων (Σχήμα 5Α) και ρυθμίζεται το επίπεδο της % διαπερατότητας έναντι κυψελίδας χωρίς αιμοπετάλια (τυφλό δείγμα). Στη φάση αυτή

διέρχεται κάποιο ποσοστό της φωτεινής δέσμης και η διαπερατότητα αυτή καταγράφεται με τη μορφή σταθερής ταλάντωσης καμπύλης σε διάγραμμα % διαπερατότητας ως προς τον χρόνο. Όταν στη συνέχεια προστεθεί ο PAF, τότε κατά το πρώτο στάδιο του φαινομένου της συσώρευσης, όπου επέρχεται αλλαγή σχήματος και διόγκωση των αιμοπεταλίων (Σχήμα 5B), η διαπερατότητα μειώνεται και το καταγραφικό δίνει καμπύλη μικρότερης ταλάντωσης που κινείται προς τα κάτω. Στη συνέχεια, κατά το δεύτερο στάδιο του φαινομένου της συσώρευσης όπου σχηματίζονται θρόμβοι από συσσωρευμένα αιμοπετάλια (Σχήμα 5Γ), η διαπερατότητα αυξάνεται και το καταγραφικό δίνει καμπύλη που κινείται προς τα άνω, με συνεχώς μεγαλύτερη ταλάντωση (θόρυβο), ανάλογα με το μέγεθος των σχηματιζόμενων θρόμβων. Αν η συγκέντρωση του PAF είναι μεγάλη παραμένουν οι σχηματισθέντες θρόμβοι και η καμπύλη στο καταγραφικό κινείται σε ευθεία (μη αντιστρεπτή συσώρευση). Αν δεν είναι πολύ μεγάλη η συγκέντρωση του PAF, ακολουθεί και τρίτο στάδιο (αντιστρεπτή συσώρευση) κατά το οποίο επέρχεται «αποσυσώρευση» των αιμοπεταλίων και επαναφορά τους στην αρχική τους κατάσταση, οπότε η

καμπύλη στο καταγραφικό κινείται προς τα κάτω με συνεχώς μικρότερη ταλάντωση και καταλήγει στην αρχική της μορφή και περίπου στο αρχικό επίπεδο της % διαπερατότητας. Η τυπική μέτρηση διαρκεί από 3 έως 6 min.

Τα αιμοπετάλια στην κυψελίδα μπορεί να βρίσκονται μέσα στο πλάσμα (*ex vivo* δοκιμασία), οπότε έχουμε το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (Platelet Rich Plasma, PRP) χρησιμοποιώντας σαν τυφλό δείγμα στο συσσωρευματομέτρο το πλάσμα (Platelet Poor Plasma, PPP) ή να βρίσκονται μέσα σε κατάλληλο ρυθμιστικό διάλυμα (*in vitro* δοκιμασία), οπότε έχουμε τα πλυμένα αιμοπετάλια (washed platelets), χρησιμοποιώντας σαν τυφλό δείγμα στο συσσωρευματομέτρο το ρυθμιστικό διάλυμα. Τα πλυμένα αιμοπετάλια λαμβάνονται από το PRP με κατάλληλες εκκλύσεις και φυγοκεντρήσεις, οπότε μπορεί να μελετηθεί με το φαινόμενο της συσσώρευσης ή άμεση επίδραση του PAF στα αιμοπετάλια, χωρίς τις επιδράσεις των άλλων συστατικών που υπάρχουν στο πλάσμα, με επαναλήψιμα αποτελέσματα. Η πλέον δόκιμη και ευαίσθητη πιστοποίηση του PAF περιλαμβάνει *in vitro* δοκιμασία με πλυμένα αιμοπετάλια κουνελιού.

Μπορεί όμως να χρησιμοποιηθεί η εν λόγω δοκιμασία και για ποσοτικό προσδιορισμό του PAF ως εξής: γίνεται η καμπύλη του ύψους της συσσώρευσης σε συνάρτηση με γνωστές συγκεντρώσεις PAF και λαμβάνεται μια σιγμοειδούς μορφής καμπύλη με ένα ευθύγραμμο τμήμα. Από το ύψος της συσσώρευσης του άγνωστης συγκέντρωσης δείγματος, εφόσον βρίσκεται μέσα στο ευθύγραμμο τμήμα είναι δυνατόν να υπολογιστεί η περιεκτικότητα του δείγματος σε PAF. Είναι δυνατόν ακόμα να προσδιοριστεί και η ικανότητα μιας ένωσης να αναστέλλει την προκαλούμενη από τον PAF συσσώρευση, αν προστεθεί στα αιμοπετάλια πρώτα η μελετώμενη ένωση και στη συνέχεια ποσότητα PAF που προκαλεί γνωστού ύψους συσσώρευση.

Από το ύψος της εν λόγω συσσώρευσης σε σχέση με την γνωστού ύψους συσσώρευση που προκαλεί μόνος του ο PAF, είναι δυνατόν να υπολογισθεί η % αναστολή που προκαλεί η μελετώμενη ένωση. Η ποσότητα του μελετώμενου δείγματος για αναστολή κατά 50% της προκαλούμενης από τον PAF συσσώρευσης εκφράζεται ως IC₅₀ (half maximal Inhibitory Concentration for 50% aggregation), ενώ η ποσότητα του μελετώμενου δείγματος που προκαλεί το 50% της μέγιστης αντιστρεπτής συσσώρευσης εκφράζεται ως EC₅₀ (Equilibrium Concentration for 50% aggregation).

Για να είναι όμως αξιόπιστα τα αποτελέσματα της βιολογικής δοκιμασίας απαιτείται πολύ καλός χημικός διαχωρισμός του από τις άλλες ενώσεις με χρωματογραφικές μεθόδους δηλαδή, να απομονωθεί και να καθαριστεί ο PAF από κάθε άλλη ένωση πριν τη βιολογική δοκιμασία της συσσώρευσης, για να μην τροποποιηθεί η δράση του στα αιμοπετάλια λόγω της επίδρασης άλλων ενώσεων. Αυτό μπορεί να γίνει με μια απλή σχετικά χρωματογραφική μέθοδο (π.χ. χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας, TLC) αν δεν υπάρχουν πολλές σε ποσότητα άλλες ενώσεις (π.χ. εκχύλισμα PAF από μικρό δείγμα κυτταροκαλλιέργειας) ή σε αντίθετη περίπτωση

απαιτείται συνδυασμός πολλών και πολύπλοκων χρωματογραφικών μεθόδων (π.χ. χρωματογραφία στήλης και μετά χρωματογραφία υψηλής απόδοσης - HPLC). Έχουν κυκλοφορήσει διάφορα kit προσδιορισμού του PAF, ακριβά αλλά χωρίς αποδεκτά αποτελέσματα. Εμείς έχουμε αναπτύξει μια μέθοδο προσδιορισμού του PAF²¹ που περιλαμβάνει παραλαβή του PAF με κατάλληλη για κάθε βιολογικό δείγμα εκχύλιση, καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης, μετά με χρωματογραφία υψηλής απόδοσης - HPLC και τέλος *in vitro* δοκιμασία σε πλυμένα αιμοπετάλια κουνελιού. Η μέθοδος αυτή θεωρείται η πλέον δόκιμη, αλλά είναι χρονοβόρα και απαιτεί εξειδικευμένο προσωπικό.

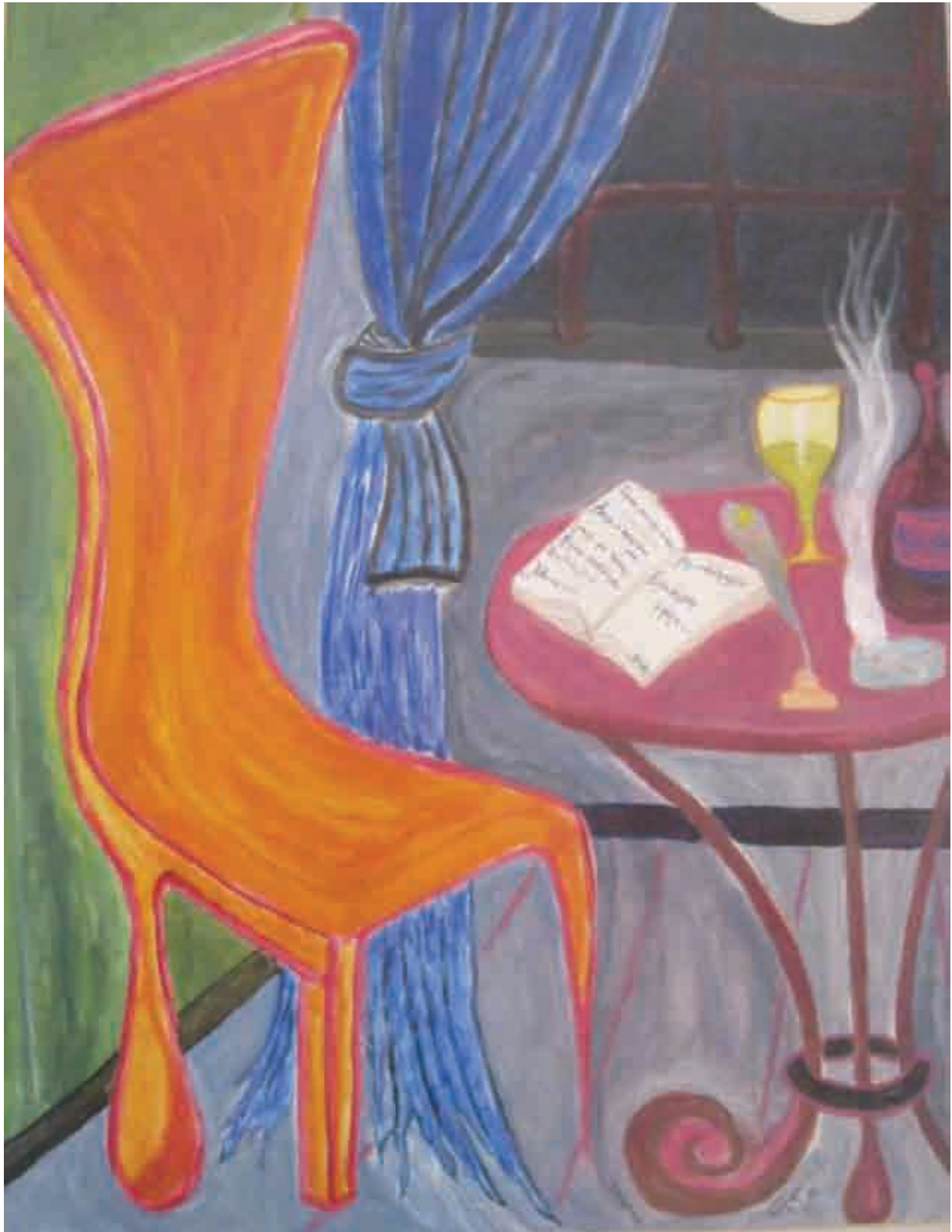
Συμπεράσματα

Ο κεντρικός ρόλος του PAF στην φλεγμονή και σε πολλές παθοφυσιολογικές καταστάσεις κάνουν την έρευνά του όλο και περισσότερο ενδιαφέρουσα όχι μόνο στους βιοχημικούς και στους βιολόγους αλλά και στους ιατρούς.

Βιβλιογραφία

1. Hanahan DJ, Lipid Chemistry. John Wiley & Sons, 1960.
2. Hokin LE, Hokin MR. Effects of acetylcholine on the turnover of phosphoryl units in individual phospholipids of pancreas slices and brain cortex slices. *BBA - Biochimica et Biophysica Acta* 1955; 18(C):102-110.
3. Michell RH. Inositol phospholipids and cell surface receptor function. *Biochimica et Biophysica Acta* 1975; 415(1):81-147.
4. Barbaro JF, Zvaifler NJ. Antigen induced histamine release from platelets of rabbits producing homologous PCA antibody. *Proc Soc Exp Biol Med* 1966; 122(4):1245-1247.
5. Henson PM. Release of vasoactive amines from rabbit platelets induced by sensitized mononuclear leukocytes and antigen. *J Exp Med* 1970; 131(2):287-306.
6. Benveniste J, Henson PM, Cochrane CG. Leukocyte-dependent histamine release from rabbit platelets. The role of IgE, basophils, and a platelet-activating factor. *J Exp Med* 1972; 136(6):1356-1377.
7. Siraganian R, Posler AG. Destruction of rabbit platelets in the allergic response of sensitized leukocytes. II. Evidence for basophil involvement. *Journal of Immunology* 1971; 106(5):1252-1259.
8. Henson PM, Pinckard RN. Basophil-derived platelet-activating factor (PAF) as an *in vivo* mediator of acute allergic reactions: Demonstration of specific desensitization of platelets to PAF during IgE-induced anaphylaxis in the rabbit. *Journal of Immunology* 1977; 119(6):2179-2184.
9. Pinckard RN, Halonen M, Palmer JD. Intravascular aggregation and pulmonary sequestration of platelets during IgE-induced systemic anaphylaxis in the rabbit: Abrogation of lethal anaphylactic shock by platelet depletion. *Journal of Immunology* 1977; 119(6):2185-2193.
10. Demopoulos CA, Pinckard RN, Hanahan DJ. Platelet-activating factor. Evidence for 1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphorylcholine as the active component (a new class of lipid chemical mediators). *J Biol Chem* 1979; 254(19):9355-8.
11. McManus LM, Hanahan DJ, Demopoulos CA, et al. Pathobiology of the intravenous infusion of acetyl glyceryl ether phosphorylcholine (AGEPC), a synthetic platelet-activating factor (PAF), in the rabbit. *Journal of Immunology* 1980; 124(6):2919-2924.
12. Halonen M, Palmer JD, Lohman IC. Respiratory and circulatory alterations induced by acetyl glyceryl ether phosphorylcholine, a mediator of IgE anaphylaxis in the rabbit. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122(6):915-924.
13. Pinckard RN, McManus LM, O'Rourke RA, et al. Intravascular and Car-

- diovascular Effects of Acetyl Glyceryl Ether Phosphorylcholine (Agepc) Infusion in the Baboon. *Clin Res* 1980; 28(2):A358-A358.
14. Halonen M, Palmer JD, Lohman IC, et al. Differential-Effects of Platelet Depletion on the Physiologic Alterations of Ige Anaphylaxis and Acetyl Glyceryl Ether Phosphorylcholine Infusion in the Rabbit. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124(4):416-421.
 15. Pinckard RN, Kniker WT, Lee L, et al. Vasoactive Effects of 1-0-Alkyl-2-Acetyl-Sn-Glyceryl-3-Phosphorycholine (Acgepc) in Human-Skin. *J Allergy Clin Immunol* 1980, 65(3):196-196.
 16. Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet Activating Factor, Histamine and Tryptase Levels in Human Anaphylaxis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2008; 121(2):S148.
 17. Shibamoto T, Liu W, Cui S, et al. PAF, rather than histamine, participates in mouse anaphylactic hypotension. *Pharmacology* 2008; 82(2):114-120.
 18. Antonopoulou S, Nomikos T, Karantonis HC, et al. PAF, a potent lipid mediator, in Bioactive Phospholipids. Role in inflammation and Atherosclerosis, A.D. Tselepis, Editor. 2008, Transworld Research Network: Kerala, India. p. 85-134.
 19. Tsoupras AB, Iatrou C, Frangia C, et al. The implication of platelet activating factor in cancer growth and metastasis: Potent beneficial role of PAF-inhibitors and antioxidants. *Infectious Disorders - Drug Targets* 2009; 9(4):390-399.
 20. Izquierdo I, Merlos M, Garcia-Rafanell J. Rupatadine - A new selective histamine H-1 receptor and platelet-activating factor (PAF) antagonist - A review of pharmacological profile and clinical management of allergic rhinitis. *Drugs of Today* 2003; 39(6):451-468.
 21. Demopoulos CA, Andrikopoulos NK, Antonopoulou S. A simple and precise method for the routine determination of platelet-activating factor in blood and urine. *Lipids* 1994; 29(4):305-309.



Στο τετράδιο του πίνακα αναγράφεται το ποίημα: «Ανούσιος ο μαζοχισμός σου ακόμα κρατάει πίσω κάθε εναλλακτική απόλαυση απεξάρτησης». Ο **Διονύσης Φραγκόπουλος** γεννήθηκε το 1968 στον Πειραιά. Σπούδασε Οικονομικά και Διοίκηση Επιχειρήσεων. Έχει εκδώσει δύο βιβλία για εφήβους στο χώρο της φανταστικής λογοτεχνίας τα οποία κυκλοφορούν από τις εκδόσεις Ψυχογιός («Το Κόκκινο Ρόδο» και «Τα Αυγά των Δράκων»). Επίσης γράφει και ποίηση τόσο στην Ελληνική όσο και στην Αγγλική γλώσσα (Ποιητικός Λαβύρινθος <http://dionysisfragopoulos.psichogios.gr/>). Με την ζωγραφική ασχολείται ανά περιόδους ανάμεσα στις επαγγελματικές του υποχρεώσεις και το γράψιμο αντλώντας έμπνευση κυρίως από την ποίηση του, δουλεύει τόσο σε καμβά όσο και σε ξύλο τα έργα του με ακρυλικά και ενίοτε με λάδι. Τα σχέδια του είναι μια αναδρομική έκθεση με έργα εμπνευσμένα από την ποίηση του σε ένα συνδυασμό εικαστικού και λογοτεχνικού πειραματισμού. Τα καλοκαίρια τα περνάει στο νησί του στις μικρές Κυκλάδες στη Δονούσα, όπου λειτουργεί το beach bar “Corona Borealis”.

Δυσλιπιδαιμία, φλεγμονή και αθηρογένεση – Ο ρόλος του Παράγοντα Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων

Χαράλαμπος Χ. Καραντώνης¹, Σμαραγδή Αντωνοπούλου², Κωνσταντίνος Α. Δημόπουλος³

¹ Τμήμα Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής, Πανεπιστήμιο Αιγαίου

² Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

³ Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Λέξεις ευρετηρίου:

Δυσλιπιδαιμία,
Φλεγμονή,
Αθηρογένεση,
PAF,
Μεσογειακή Δίαιτα

Τα υψηλά επίπεδα της χοληστερόλης του ορού, ως ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά της δυσλιπιδαιμίας, είναι πλέον κοινά αποδεκτό ότι σχετίζονται με την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νόσων. Εντούτοις, ερευνητικές προσπάθειες δείχνουν ότι σε μοριακό επίπεδο υπάρχουν αλληλεπιδράσεις και συσχετίσεις πολύ πιο περίπλοκες από αυτές που θεωρήθηκαν αρχικά. Μετά την αποδοχή της θεωρίας γνωστής ως «απόκριση στον τραυματισμό», η φλεγμονή είναι σε θέση να εξηγήσει μέσα από τους μηχανισμούς που τη διέπουν την παθολογία της αθηροσκλήρωσης. Η συσχέτιση της δυσλιπιδαιμίας με τη φλεγμονή μέσα από μοριακούς μηχανισμούς κατά την αθηροσκλήρωση καθίσταται σήμερα μια πρόκληση. Ο Παράγοντας Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (Platelet Activating Factor, PAF) ως λιπιδικός φλεγμονώδης παράγοντας φαίνεται να έχει ένα σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη διαδικασία κατά την πρόκληση αθηρογένεσης είτε μετά από πρόκληση δυσλιπιδαιμίας μέσω διατροφής, είτε λόγω τρόπου ζωής. Πειραματικά αποτελέσματα φανερώνουν ότι η δυσλιπιδαιμία οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων του PAF στο αίμα, η οποία οδηγεί σε πρώιμες αθηρωματικές βλάβες. Η αύξηση των επιπέδων του PAF στο αίμα φαίνεται να γίνεται λόγω αλλαγής της δραστηριότητας των κύριων μεταβολικών ενζύμων του PAF σε κύτταρα του αίματος. Η αναστολή του PAF από στατίνες και συστατικά της μεσογειακής δίαιτας παρέχουν πιθανές εξηγήσεις για την προστατευτική τους δράση έναντι των καρδιαγγειακών παθήσεων.

Εισαγωγή

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί μία δυσμενή κατάσταση των αγγείων που είναι κοινή σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως η στεφανιαία νόσος, οι οποίες ευθύνονται για το μεγαλύτερο ποσοστό νοσηρότητας και θνησιμότητας στο δυτικό κόσμο. Επιδημιολογικές μελέτες φανερώνουν ότι η υιοθέτηση του δυτικού τρόπου ζωής έχει οδηγήσει στην επικράτηση και τη συνεχή αύξηση της αθηροσκλήρωσης σε παγκόσμια κλίμακα έχοντας αποκτήσει διαστάσεις επιδημίας¹.

Οι πρώιμες βλάβες που είναι ορατές κατά την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης γνωστές ως λιπαρές ραβδώσεις (fatty streak), που αφορούν την πάχυνση του έσω χιτώνα λόγω της συγκέντρωσης κυρίως κυττάρων και λιποπρωτεϊνικών

σωματιδίων. Οι πρώιμες αυτές βλάβες είναι σε θέση να εξελιχθούν σε αθηροσκληρωτικές πλάκες. Οι αθηροσκληρωτικές πλάκες αναπτύσσονται πρακτικά ως αποτέλεσμα διεργασιών στον υποενδοθηλιακό χώρο. Οι διεργασίες αυτές περιλαμβάνουν τη συσσώρευση λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων, τη μετανάστευση λευκοκυττάρων, τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων, τον πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών κυττάρων και την παραγωγή συνδετικού ιστού.

Η δυσλιπιδαιμία συσχετίστηκε με την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης από τις αρχές του 20^{ου} αιώνα χωρίς να υπάρχουν ιδιαίτερες γνώσεις επί του μηχανισμού πρόκλησης. Η φλεγμονή με τις διεργασίες που τη διέπουν έκανε την εμφάνισή της στα τέλη του 20^{ου} αιώνα προσφέροντας εξηγήσεις επί του μηχανισμού πρόκλησης της αθηροσκλήρωσης. Τα τελευταία χρόνια είναι σαφές ότι μια σημαντική παράμετρος όσον αφορά τη δυσλιπιδαιμία, πέρα από την ποσότητα των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων στο αίμα, αποτελεί η ποιότητα αυτών καθώς επηρεάζει τη λειτουργικότητά τους σε μοριακό επίπεδο. Η λειτουργικότητα των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων φαίνεται να εμπλέκεται στις

* Διεύθυνση Επικοινωνίας: Χαράλαμπος Χ. Καραντώνης, Τμήμα Επιστήμης Τροφίμων και Διατροφής, Πανεπιστήμιο Αιγαίου, Μητροπολίτη Ιωακείμ 2, ΤΚ 81400, Μύρινα, Λήμνος
E-mail: chkarantonis@aegean.gr

διαδικασίες της ανοσοφλεγμονής μέσω της δράσης συγκεκριμένων μορίων που απαντούν σε αυτά τα σωματίδια. Το γεγονός αυτό εξηγεί και την ύπαρξη κοινών παραγόντων κινδύνου που παρατηρούνται σε καταστάσεις εκτός της αθηροσκλήρωσης, όπως για παράδειγμα ο διαβήτης τύπου II, η παχυσαρκία ή ακόμα και το μεταβολικό σύνδρομο και γενικότερα παθολογικές καταστάσεις που έχουν φλεγμονώδη αιτιολογία.

Δυσλιπιδαιμία

Ως δυσλιπιδαιμία από κλινική άποψη θεωρείται η διαταραχή στα επίπεδα των λιποειδών και των λιποπρωτεϊνών του αίματος. Αν και η δυσλιπιδαιμία διακρίνεται σε υπολιπιδαιμία και υπερλιπιδαιμία, τα περισσότερα περιστατικά δυσλιπιδαιμίας, και ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες, αφορούν καταστάσεις υπερλιπιδαιμίας συχνά λόγω της διατροφής και του τρόπου ζωής του ανθρώπου. Η αύξηση των επιπέδων των μικρών πυκνών λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (small dense Low Density Lipoprotein, sd LDL) και των τριακυλογλυκερολών (Triacylglycerols, TAG) και η ταυτόχρονη μείωση των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (High Density Lipoprotein, HDL) που παρατηρείται στο αίμα, ορίζεται ως αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία².

Η δυσλιπιδαιμία θεωρείται ως ο πιο σημαντικός παράγοντας επικινδυνότητας για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Σωματίδια όπως οι λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (Low Density Lipoprotein, LDL), τα υπολείμματα των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (Very Low Density Lipoprotein remnants, VLDL remnants), τα χυλομικρά, οι μικρές πυκνές LDL (sd LDL), η λιποπρωτεΐνη (α) (Lp(a)) και οι οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (Oxidized LDL, Ox-LDL) έχουν δράσεις προαθηρογόνες, ενώ τα σωματίδια των λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (High Density Lipoprotein, HDL) έχουν αντιαθηρογόνο δράση. Αυτό που έχει παρατηρηθεί είναι ότι οι Ox-LDLs, και όχι οι ενδογενείς LDLs, είναι τα σωματίδια που οδηγούν στο σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων, που αποτελούν τα πρώτα ορατά ευρήματα στις αρτηρίες κατά την αθηρογένεση. Μεταξύ των σωματιδίων των LDLs, οι sdLDLs είναι πιο επιρρεπείς στην οξείδωση, έχουν μεγαλύτερο χρόνο ζωής και υψηλότερου βαθμού συγγένεια με μόρια της εξωκυττάριας ύλης. Σημειώτεον ότι η καθυστέρηση της εκκαθάρισης των λιποπρωτεϊνών, των πλούσιων σε τριακυλογλυκερόρες όπως οι VLDL και τα υπολείμματα αυτών που συσχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερλιπιδαιμία, ευοδώνουν το σχηματισμό των sd LDL. Τα μειωμένα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης (HDL-C) αποτελούν και αυτά ένα χαρακτηριστικό της μεταβολικής δυσλιπιδαιμίας. Τα σωματίδια των HDL διαδραματίζουν ένα πρωτεύοντα ρόλο στην διαδικασία της αντίστροφης μεταφοράς της χοληστερόλης, ενώ παράλληλα έχουν αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές δράσεις. Για το λόγο αυτό η δυσλειτουργία των HDL θεωρείται ένας ανεξάρτητος προαθηρογόνος παράγοντας³.

Φλεγμονή

Η φλεγμονή αποτελεί ένα σύνολο αλληλεπιδράσεων μεταξύ διαλυτών παραγόντων και κυττάρων, που λαμβάνουν χώρα σε κάθε ιστό ως απόκριση σε κάκωση που μπορεί να προέρχεται από έναν τραυματισμό, μία λοίμωξη, μία ισχαιμική κατάσταση, έναν τοξικό παράγοντα ή μία αυτοάνοση κατάσταση⁴. Πλήθος μελετών φανερώνουν ότι οι αλληλεπιδράσεις αυτές που χαρακτηρίζουν τη φλεγμονή εμφανίζονται σε όλα τα στάδια ανάπτυξης της αθηροσκλήρωσης. Εμπλέκεται στο σχηματισμό των πρώιμων βλαβών (γνωστών ως λιπαρές ραβδώσεις), μετά από ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και έκφραση χημειοκινών, όπως της χημειοτακτικής πρωτεΐνης 1 των μονοκυττάρων (Monocyte Chemoattractant Protein 1, MCP-1) και της ιντελευκίνης-8 (IL-8) και μορίων προσκόλλησης όπως το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1 (Intercellular Adhesion Molecule 1, ICAM-1), το μόριο προσκόλλησης των αγγείων -1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1, VCAM-1) και την P-σελεκτίνη.

Το αποτέλεσμα αυτής της ενεργοποίησης είναι η προσέλκυση στο ενδοθήλιο μονοκυττάρων/λεμφοκυττάρων και η ακόλουθη μετανάστευσή τους στον υποενδοθηλιακό χώρο⁵. Οι φλεγμονώδεις διεργασίες συμμετέχουν επίσης στην έναρξη δυσμενών κλινικών αγγειακών συμβάντων, κατά την έκκριση πρωτεασών της εξωκυττάριας ύλης από ενεργοποιημένα κύτταρα μέσα στην αθηρωματική πλάκα, οι οποίες αποικοδομούν τις πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ύλης, καθιστώντας εύθραυστο το ινώδες κάλυμμα της αθηρωματικής πλάκας και οδηγώντας στη ρήξη της και στη δημιουργία θρόμβων⁶. Τα κύτταρα που εμπλέκονται στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης είναι τα αγγειακά κύτταρα όπως τα ενδοθηλιακά και τα λεία μυϊκά, τα μονοκύτταρα/μακροφάγα, τα λεμφοκύτταρα όπως τα T-λεμφοκύτταρα, τα B-λεμφοκύτταρα και τα T-φυσικά κυτταροκτόνα κύτταρα (Natural Killer T-cells), τα δενδριτικά κύτταρα και τα σιτευτικά κύτταρα των ιστών γνωστά και ως μαστοκύτταρα ή ιστιοκύτταρα. Τα κύτταρα αυτά εκκρίνουν διαλυτούς παράγοντες γνωστούς ως κυτταροκίνες. Οι κυτταροκίνες είναι σε θέση να διεγείρουν τα ίδια τα κύτταρα από τα οποία εκκρίθηκαν και να προκαλέσουν το πλήθος των αντιδράσεων που διέπουν τη φλεγμονώδη διαδικασία. Μηχανιστικά, η μεταγωγή σήματος από τις κυτταροκίνες γίνεται μέσα από συγκεκριμένες οδούς. Οι οδοί αυτοί που σήμερα είναι γνωστοί είναι: 1) η οδός του πυρηνικού παράγοντα κΒ (Nuclear Factor - KappaB, NF-κΒ), 2) η οδός της κινάσης του αμινοτελικού άκρου της c-Jun/ενεργοποιού πρωτεΐνης-1 (c-Jun N-terminal kinase/Activator Protein-1, JNK/AP-1), 3) η οδός της κινάσης του Ιανού/μεταγωγέα σήματος και ενεργοποιητή της μεταγραφής (Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription, JAK/STAT), 4) η οδός των smad πρωτεϊνών και 5) η οδός των TL υποδοχέων (Toll-like receptors, TLR)/πρωτεΐνης Myd88 (TLR/Myd88)⁷.

Μεταξύ των πέντε αυτών οδών η οδός του NF-κΒ απο-

τελεί μία από τις κυριότερες οδούς μεταγωγής σήματος που ενεργοποιείται ως απόκριση σε προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως ο νεκρωτικός παράγοντας όγκων-α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α), οι ιντερλευκίνες-1 και -8 (IL-1 and IL-8), καθώς και μέσω της ενεργοποίησης των TL υποδοχέων⁸.

Αθηροσκλήρωση

Στα μέσα της δεκαετίας του 1970, η θεωρία των λιπιδίων (Lipid theory) για την αθηρογένεση έδωσε τη θέση της στη θεωρία της απόκρισης στον τραυματισμό (response to injury hypothesis) που αναπτύχθηκε από τον Russel Ross. Η θεωρία αυτή δεχόταν ως αξίωμα ότι οι αθηροσκληρωτικές βλάβες αναπτύσσονται ως αποτέλεσμα τοπικού τραυματισμού στο αρτηριακό ενδοθήλιο, που ακολουθείται από προσκόλληση και συσσώρευση αμοπεταλίων⁹.

Αργότερα διαπιστώθηκε ότι και η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου αρκούσε ώστε να λάβουν χώρα οι ανοσοφλεγμονώδεις αποκρίσεις που διέπουν την αθηροσκληρωτική διαδικασία. Η παρατήρηση από τους Poole και Florey ότι η χορήγηση χοληστερόλης στην τροφή κουνελιών¹⁰ οδηγεί σε προσκόλληση μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο τα οποία στη συνέχεια μεταναστεύουν, μέσω του μορφολογικά άθικτου ενδοθηλίου, στον υποενδοθηλιακό χώρο, οδήγησε τον Michael Gimbrone να προτείνει ότι κατά την αθηροσκλήρωση συμβαίνει μία τροποποίηση του φυσιολογικού ενδοθηλίου σε ένα δυσλειτουργικό ενδοθήλιο, με αποτέλεσμα την απώλεια της προστατευτικής επίδρασής του¹¹. Σήμερα είναι αποδεκτό ότι η αθηροσκλήρωση είναι μία χρόνια φλεγμονώδης ασθένεια κατά την έναρξη της οποίας παρατηρείται προσκόλληση μονοκυττάρων/λεμφοκυττάρων στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο¹².

Ο ρόλος του Παράγοντα Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων

Ένας αριθμός βιοδραστικών λιποειδικών μεσολαβητών έχουν χαρακτηριστεί ως πρωταρχικοί ενεργοποιητές της αθηρογένεσης. Ανάμεσα σε αυτούς ο Παράγοντας Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (Platelet Activating Factor, PAF) και τα ανάλογά του αποτελούν τους ισχυρότερους λιποειδικούς φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Ο PAF είναι σε θέση να επάγει την παραγωγή TNF- α από τα μονοκύτταρα με μηχανισμό ίδιο με των Ox-LDLs¹³. Επιπλέον, μετά την αντίχνευση από την ερευνητική μας ομάδα παραγόμενου PAF στα σωματίδια των ox-LDLs¹⁴ η δραστηριότητα των σωματιδίων αυτών αποδόθηκε στα μόρια του PAF¹⁵. Μία από τις σημαντικότερες δράσεις του PAF κατά την έναρξη της αθηρογένεσης είναι η μεσολάβησή του για προσκόλληση των μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο σε συνέργεια με την P-σελεκτίνη¹⁶. Ο PAF ενισχύει τη μεταφορά του πυρηνικού παράγοντα κB (NF- κ B) στον πυρήνα των ανθρώπινων μονοκυττάρων που είναι προσδεμένα στην P-σελεκτίνη και

κατά τον τρόπο αυτό αυξάνεται δραματικά η βιοσύνθεση της MCP-1, της IL-8, του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF- α), και άλλων προϊόντων γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή¹⁷.

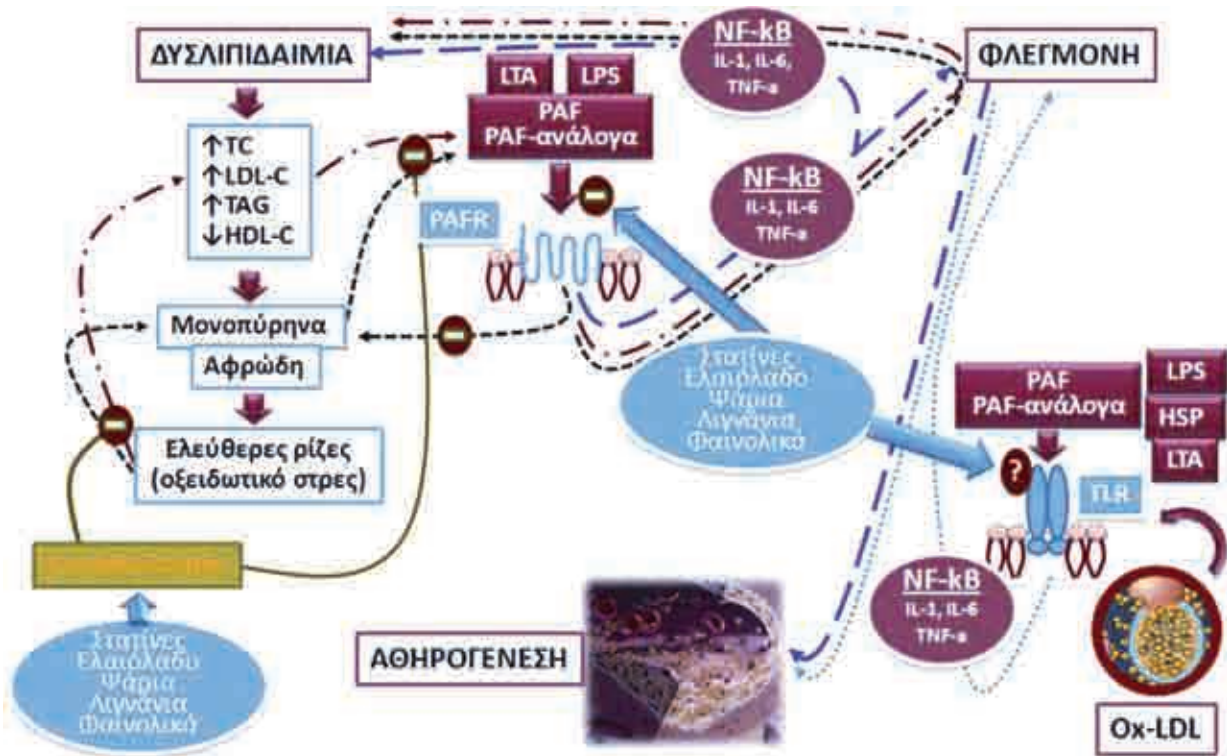
Η οξειδωμένη μορφή της 1-παλμιτοϋλο-2-αραχιδοϋλο-*s* *n*-γλυκερο-3-φωσφορυλοχολίνης (Oxidized 1-palmitoyl-2-arachidonoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine, OxPAPC), αποτελεί ένα από τα ανάλογα του PAF που έχει ανιχνευθεί στις τροποποιημένες LDL αλλά και στις αθηρωματικές βλάβες. Η OxPAPC ενεργοποιεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα και προωθεί την προσκόλληση μονοκυττάρων και την έκκριση της MCP-1, και της IL-8¹⁸. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η OxPAPC αναστέλλει τη δέσμευση των LPS στις πρωτεΐνες δέσμευσής τους (LPS-binding protein) που απαιτείται ώστε να εκθέσουν τους LPS για να γίνει η σύνδεσή τους στους TLR-4. Αυτό υποδεικνύει έναν διπλό ρόλο για τη δράση του PAF και των αναλόγων του καθώς φαίνεται ότι σε καταστάσεις οξείας φλεγμονής από βακτηριακούς παράγοντες δρουν ως αντιφλεγμονώδεις παράγοντες αναστέλλοντας την οδό του NF- κ B¹⁹, ενώ σε καταστάσεις χρόνιας φλεγμονής, η δραστηριότητά τους καθίσταται υπεύθυνη για ανάπτυξη παθολογικών καταστάσεων¹⁸.

Η παραγωγή του PAF

Τόσο οι ενδογενείς όσο και οι τροποποιημένες, μέσω οξειδωσης ή γλυκοζυλίωσης, λιποπρωτεΐνες του αίματος αποτελούν συστατικά των αθηρωματικών πλακών και των αφρωδών κυττάρων. Οι τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες είναι σε θέση να προκαλέσουν οξειδωτικό στρες με αποτέλεσμα τόσο την παραγωγή ελευθέρων ριζών όσο και του Παράγοντα Ενεργοποίησης των Αιμοπεταλίων (PAF) και των αναλόγων του (PAF-like) (Σχήμα 1)^{14,20-22}. Συγχρόνως ο PAF δεσμεύεται στους υποδοχείς σε κύτταρα του αίματος σηματοδοτώντας την εκ νέου παραγωγή τόσο ελευθέρων ριζών όσο και νέας ποσότητας PAF^{23,24}.

Πολλές μελέτες *in vitro* και *ex vivo* σε πειραματόζωα και ανθρώπους αποδεικνύουν τα παραπάνω επιμέρους μηχανιστικά στάδια²⁵. Επιπλέον, *in vivo* μελέτες που διενήργησε η ερευνητική μας ομάδα σε πειραματόζωα που τράφηκαν με τροφή πλούσια σε χοληστερόλη (αθηρογόνο δίαιτα, ΟΜΑΔΑ Γ) δείχνουν αύξηση των επιπέδων του PAF στο αίμα των πειραματόζωων (Σχήμα 2). Η αύξηση αυτή των επιπέδων του PAF αφορά τόσο τον PAF που κυκλοφορεί συνδεδεμένος με λιποπρωτεΐνες (free PAF) όσο και τον PAF που είναι δεσμευμένος στα έμμορφα συστατικά του αίματος (bound PAF)^{26,27}.

Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται και ενισχύονται από μελέτες που αφορούν τη δραστηριότητα των μεταβολικών ενζύμων του PAF στο αίμα. Οι μελέτες αυτές αφορούν το ένζυμο της φωσφο-χολινο-τρανσφεράσης του PAF (PAF-cholinephosphotransferase; PAF-CPT, EC 2.7.8.16) που αποτελεί ρυθμιστικό ένζυμο της *de novo* βιοσυνθετικής



Σχήμα 1. Σχηματική υπεραπλοποιημένη απόδοση της συσχέτισης της δυσλιπιδαιμίας με τη φλεγμονή και την αθηρογένεση. Η φλεγμονή, για την πρόκληση της αθηρογένεσης, μπορεί να προέλθει όχι μόνο από την χοληστερόλη αλλά και από άλλες αιτίες, όπως προϊόντα οξειδωσης (οξειδωτικό στρες), φλεγμονώδεις καταστάσεις και μολυσματικούς παράγοντες και μικροοργανισμούς. Η προστασία μπορεί να ασκείται από τον περιορισμό της οξειδωσης (μείωση οξειδωτικού στρες), αναστολή επιπέδων χοληστερόλης, παρεμπόδιση ενεργοποίησης υποδοχέων φλεγμονωδών ενώσεων, αναστολή βιολογικών δράσεων φλεγμονωδών ενώσεων, καθώς επίσης και παρέμβαση στο μεταβολισμό των φλεγμονωδών ενώσεων, με αναστολή της βιοσύνθεσής τους. Η προστασία αυτή ασκείται είτε από φάρμακα είτε από τρόφιμα.

του οδού, το ένζυμο της ακετυλο-τρανσφεράσης του lyso-PAF (Lyso-PAF-acetyltransferase; Lyso-PAFAT, EC 2.3.1.67), που αποτελεί το ρυθμιστικό ένζυμο της βιοσυνθετικής του οδού αναδιαμόρφωσης, (Σχήμα 3) καθώς και το ένζυμο της PAF ακετυλο-υδρολάσης (PAF-AH, EC 3.1.1.47), όπου ανήκει και η ισομορφή που υπάρχει στο πλάσμα του αίματος, γνωστή ως λιποπρωτεϊνική φωσφολιπάση A₂ (Lp-PLA₂), που αποτελεί το ρυθμιστικό ένζυμο της οδού αποικοδόμησης του PAF²⁸.

Στις παραπάνω μελέτες μας η δραστηριότητα των βιοσυνθετικών ενζύμων (PAF-CPT και lyso-PAF-AT) αυξάνεται σε έμμορφα συστατικά του αίματος, όπως τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια. Η αύξηση αυτή συνοδεύεται με μείωση της δραστηριότητας του αποικοδομητικού ενζύμου (PAF-AH) στα ίδια κύτταρα, ενώ η δραστηριότητα της Lp-PLA₂ μετά από παροδική αύξηση στο πλάσμα των πειραματόζων, επανέρχεται στα αρχικά της επίπεδα²⁸.

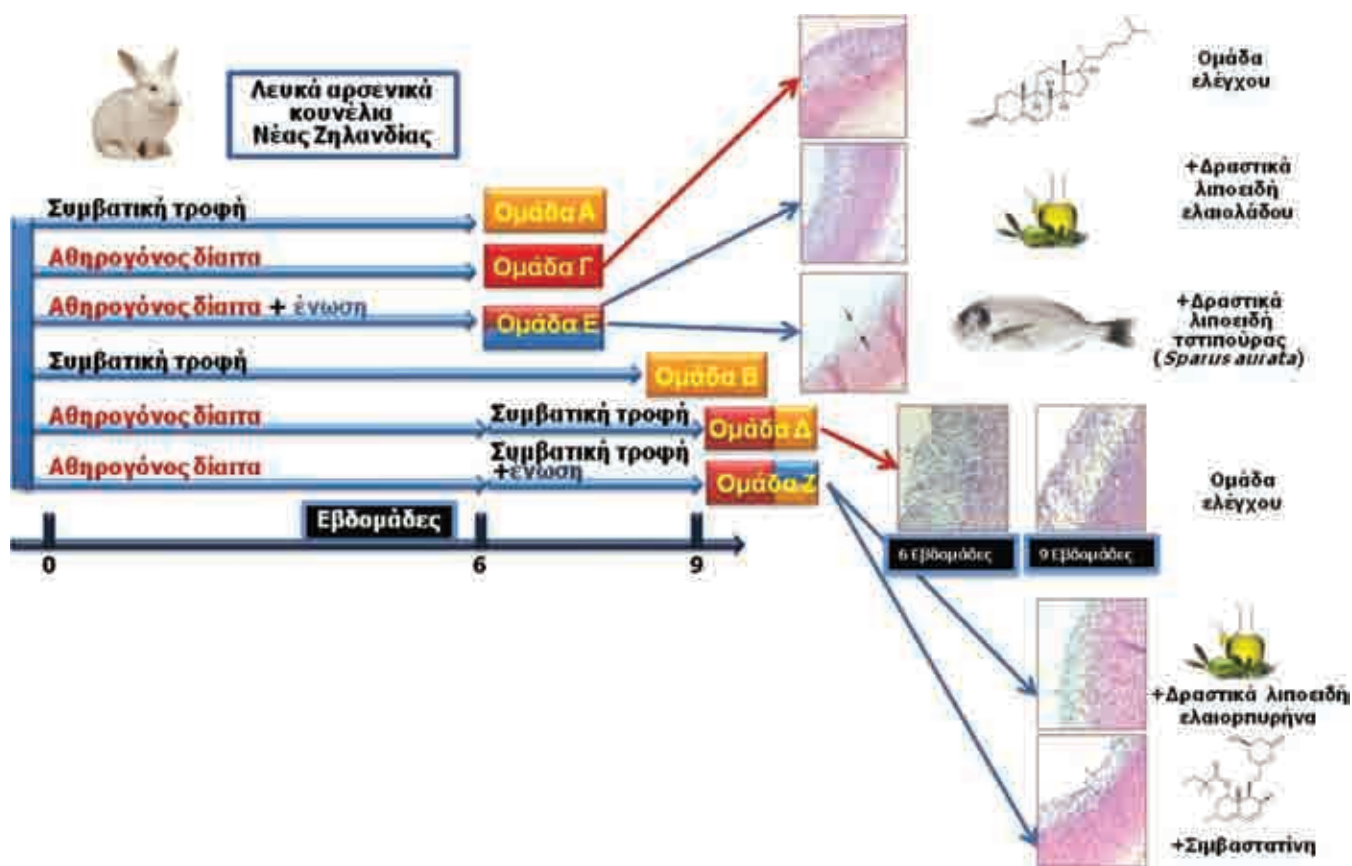
Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την αύξηση των επιπέδων του PAF στο αίμα των πειραματόζων, στα οποία προκλήθηκε δυσλιπιδαιμία μέσω διατροφικής παρέμβασης με παροχή χοληστερόλης και συγχρόνως φανερώ-

νουν ως κύρια πηγή προέλευσης του PAF τα λευκοκύτταρα του αίματος²⁸. Αξίζει δε να σημειωθεί ότι ο PAF που υπάρχει στο αίμα μπορεί - ανάλογα με την κατάσταση των οργανισμών - να προέρχεται και από άλλες πηγές, καθώς παράγεται από πληθώρα κυττάρων και ιστών.

Η πρόκληση της φλεγμονής

Ο PAF και τα ανάλογά του που παράγονται κατά το οξειδωτικό στρες απαντώνται είτε στις Ox-LDL, είτε σε κύτταρα του αίματος και του ενδοθηλίου είτε ελευθερώνονται στην κυκλοφορία του αίματος. Μετά την παραγωγή τους προσδένονται στους υποδοχείς του PAF, που υπάρχουν στα κύτταρα του αίματος και του ενδοθηλίου σηματοδοτώντας την πρόκληση φλεγμονής^{21,24}.

Καταστάσεις στις οποίες δεν μπορεί να ρυθμιστεί η διαδικασία της φλεγμονής από τον οργανισμό, λόγω ανεξέλεγκτης και παρατεταμένης σηματοδότησης, οδηγεί σε χρόνια φλεγμονή προκαλώντας την έναρξη της αθηρογένεσης. Σύμφωνα με την «νέα θεωρία της αθηρογένεσης με εμπλοκή του PAF» προτείνουμε συγκεκριμένο μηχανισμό, σύμφωνα



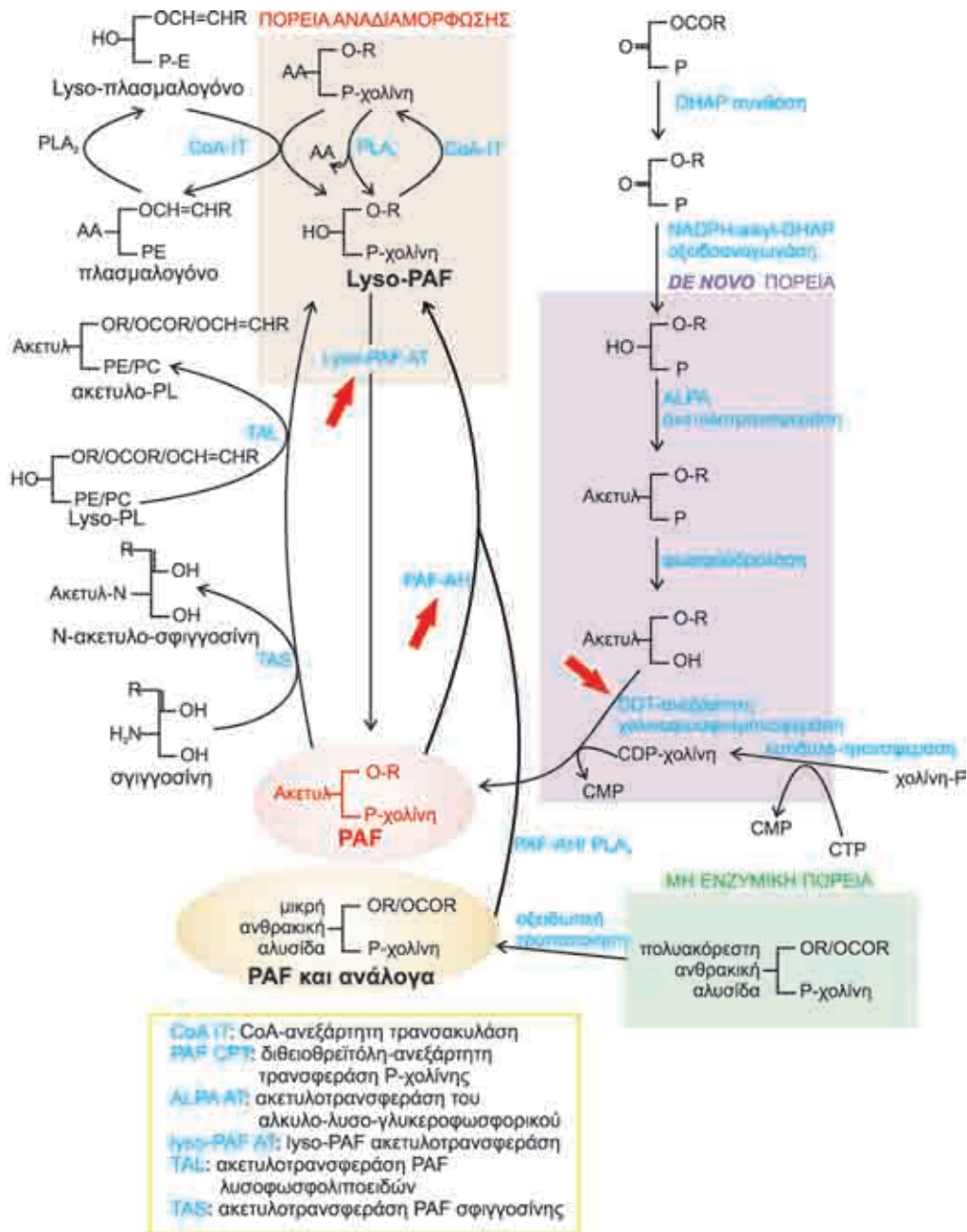
Σχήμα 2. Αποτελέσματα, με μορφομετρική ανάλυση, *in vivo* πειραμάτων αναστολής/υποστροφής αθηρωματικών πλακών. Μελετάται η αναστολή των αθηρωματικών πλακών με την συχορήγηση αθηρογόνου διαίτας και της προς μελέτη ένωσης, σε σύγκριση με την χορήγηση μόνο αθηρογόνου διαίτας. Στα πειράματα υποστροφής, σχηματίζονται οι αθηρωματικές πλάκες με χορήγηση αθηρογόνου διαίτας και συγκρίνεται η εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας μετά τη χορήγηση μόνο κανονικής διαίτας ή συχορήγησης με την κανονική διαίτα της προς μελέτη ένωσης.

με τον οποίο ο PAF φαίνεται να παίζει κεντρικό ρόλο στην πρόκληση της αθηρογένεσης^{29,30}, με τα επιμέρους στάδια του προτεινόμενου μηχανισμού να έχουν αποδειχθεί από *in vitro* και *ex vivo* μελέτες²⁵.

Ο υποδοχέας του PAF φαίνεται να έχει έναν ιδιαίτερο ρόλο στη διαδικασία της πρόκλησης της φλεγμονής καθώς μπορεί να ενεργοποιηθεί και να προκαλέσει σηματοδότηση της φλεγμονής και μέσω άλλων μορίων εκτός του PAF και των αναλόγων του. Τέτοια μόρια αποτελούν το λιποτειχοϊκό οξύ (LTA) και διάφοροι λιποπολυσακχαρίτες που αποτελούν συστατικά μολυσματικών παραγόντων και μικροοργανισμών. Τα μόρια αυτά όταν αναγνωριστούν από τον υποδοχέα του PAF προκαλούν την έναρξη της διαδικασίας της φλεγμονής η οποία - αν δεν ρυθμιστεί έγκαιρα - είναι σε θέση να οδηγήσει στην έναρξη της αθηρογένεσης.

Ο PAF και τα ανάλογά του φαίνεται να έχουν επίσης έναν ιδιαίτερο ρόλο στη διαδικασία της έναρξης της φλεγμονώδους αθηρογένεσης, καθώς αποτελούν μόρια πρόσδεσης των TLR, των οποίων η σηματοδότηση σχετίζεται με την πρόκληση αθηρογένεσης αλλά και την εκ νέου παραγωγή PAF^{31,32}.

Οι TLR ανήκουν στους λεγόμενους υποδοχείς αναγνώρισης δομικών περιοχών (PPRs; Pattern Recognition Receptors) και αποτελούν μέρος του έμφυτου ανοσολογικού συστήματος. Έως σήμερα έχουν κλωνοποιηθεί 13 από αυτούς, με τους 10 να αφορούν τον άνθρωπο και τους 12 το ποντίκι. Ανήκουν στις διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες τύπου I με εξωκυτταρικό διαμεμβρανικό και ενδοκυτταρικό τμήμα. Εκφράζονται στα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος αλλά και σε άλλους ιστούς, όπως αυτούς του καρδιαγγειακού συστήματος. Οι TLR1, TLR2, TLR4-TLR6 και TLR11 εκφράζονται στις περικυτταρικές μεμβράνες ενώ οι TLR3, TLR7-TLR9 εκφράζονται ενδολυσσοσωματικά. Ενεργοποιούνται μετά την αναγνώριση συγκεκριμένων δομικών περιοχών (PAMPs; pathogen-associated molecular patterns) είτε των μικροοργανισμών (εξωγενή προσδεδεμένα μόρια) είτε μορίων που απελευθερώνονται μετά από κάποια προκληθείσα βλάβη στον οργανισμό (ενδογενή προσδεδεμένα μόρια). Τα προσδεδεμένα μόρια για τους TLR που εκφράζονται ενδολυσσοσωματικά είναι τμήματα γενετικού υλικού όπως dsRNA, ssRNA, dsDNA. Ενώ για



Σχήμα 3. Μεταβολισμός PAF. Περιλαμβάνει δύο βιοσυνθετικές πορείες. Την *de novo* (εξ υπ' αρχής) πορεία βιοσύνθεσης και την πορεία βιοσύνθεσης με αναδιαμόρφωση της χημικής δομής. Υπάρχει και μία τρίτη, μη ενζυμική πορεία, με οξειδωτική τροποποίηση και αναδιαμόρφωση της χημικής δομής, που γίνεται με το οξειδωτικό στρες. Τα ρυθμιστικά ένζυμο-κλειδιά των ενζυμικών πορειών δείχνονται με βέλη. Η αποικοδόμηση γίνεται με μία πορεία, με ρυθμιστικό ένζυμο-κλειδί που δείχνεται με βέλος.

τους TLR, που εκφράζονται στην περικυτταρική μεμβράνη των κυττάρων, τα προσδεδεμένα μόρια είναι διάφορες ενώσεις, όπως το λιποτεichoϊκό οξύ (Lipoteichoic acid, LTA), οι λιποπολυσακχαρίτες (Lipopolysaccharides, LPS), τροποποιημένες LDL, και PAF-ανάλογα. Η ενεργοποίησή τους περνά μέσα από την οδό του NF-κΒ και οδηγεί στην παραγωγή μορίων με προ φλεγμονώδη δράση όπως οι κυταροκίνες, που με τη σειρά τους οδηγούν στην έκφραση μορίων προσκόλλησης, χημειοκινών, NO και ιντερφερονών

(I και II) με άλλοτε ευεργετικές και άλλοτε επιβλαβείς δράσεις στον οργανισμό⁷.

Ο TLR-4 του ανθρώπου είναι ο πρώτος TLR που χαρακτηρίστηκε σε θηλαστικό. Ο TLR-4 μαζί με τον TLR-2 εμφανίζονται να παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην αθηροσκλήρωση ως ενεργοποιητές του έμφυτου ανοσολογικού συστήματος και σημαντικό τμήμα της κατάστασης χρόνιας φλεγμονής. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι TLR1, 2 και 4 εκφράζονται σε αθηροσκληρωτικές πλάκες στον άνθρωπο.

Χορήγηση εξωγενών μορίων πρόσδεσης ή των ίδιων των παθογόνων, οδηγεί σε επιτάχυνση της διαδικασίας της αθηροσκλήρωσης, ενώ εξωγενή μόρια πρόσδεσης όπως τα ανάλογα του PAF, οδηγούν σε αύξηση της αθηροσκλήρωσης. Κατά την σύνδεση αυτών των μορίων πρόσδεσης διεγείρεται η έκφραση διαφόρων φλεγμονωδών μορίων όπως IL-6, IL-1 β , TNF- α . Με την ενεργοποίηση των TLR γίνεται στρατολόγηση πρωτεϊνών γνωστών ως πρωτεΐνες προσαρμογής (adaptor proteins) όπως η myD88 (Myeloid differentiation protein 88), nTRIF (Toll-interleukin-1-receptor domain-containing adaptor inducing interferon- β), η TRAM (TRIF related adaptor molecule), και η TIRAP (TIR domain-containing adaptor protein) μέσω αλληλεπίδρασης με την δομική περιοχή TIR. Το αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίηση MAP κινασών (JNK, ERK, p38 α) και προφλεγμονωδών μεταγραφικών παραγόντων (NF- κ B, AP1, Elk1)⁷.

Αν και παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον το πως οι TLR ανταποκρίνονται σε συστατικά των τροφίμων, λίγες μελέτες έχουν γίνει επί του παρόντος. Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα διεγείρουν τη φλεγμονώδη διαδικασία ενεργοποιώντας τον NF- κ B μέσω του TLR-4. Αντίθετα τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και κυρίως τα ω -3 που υπάρχουν σε λιπαρά ψάρια αναστέλλουν την πρόσδεση των κορεσμένων λιπαρών οξέων στους TLR και κατά συνέπεια αναστέλλουν την ενεργοποίηση των TLR και έμμεσα την ενεργοποίηση του NF- κ B³³. Τρόφιμα φαινομενικά μη αλλοιωμένα, πιστεύεται ότι περιέχουν LPS που - ως ανθεκτικό μόριο στις συνθήκες μαγειρέματος - οδηγεί σε μαγειρεμένα τρόφιμα με συστατικά που διεγείρουν τους TLR. Σε πρόσφατη μελέτη αυτά τα μόρια ανιχνεύθηκαν σε προϊόντα κρέατος και επεξεργασμένα τρόφιμα, χαρακτηριστικά του δυτικού τρόπου διατροφής, ενώ ήταν ελάχιστα ή μη ανιχνεύσιμα σε φρούτα και λαχανικά που χαρακτηρίζουν πρότυπα διατροφής όπως αυτό της μεσογειακής δίαιτας³⁴. Αν και αναστολείς του PAF δεν έχουν μελετηθεί κατά πόσο επιδρούν στην ενεργοποίηση των TLR, το γεγονός ότι οι Ox-LDLs (που περιέχουν PAF) καθώς ο PAF και τα ανάλογα του PAF αποτελούν μόρια πρόσδεσης στους TLR-4, αποτελεί ισχυρή ένδειξη ότι οι αναστολείς του PAF, όπως αυτοί που έχουν βρεθεί σε τρόφιμα της μεσογειακής δίαιτας, θα μπορούσαν να δρουν και ως αναστολείς της ενεργοποίησης των TLR³².

Πρόσφατη μελέτη έχει παρουσιάσει νέα δεδομένα για την αναστολή της διέγερσης των TLR από τις στατίνες, σύμφωνα με τα οποία οι στατίνες ασκούν την αντιφλεγμονώδη δράση τους (στο πλαίσιο των πλειοτροπικών δράσεών τους) και μέσω επίδρασής τους στη μεταβίβαση του σήματος των TLR, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των RhoA³⁵. Σημειώνεται ότι - όπως θα αναφερθεί πιο κάτω - οι στατίνες αποτελούν και αναστολείς του PAF.

Αναστολή και υποστροφή της αθηρογένεσης

Τα παραπάνω δεδομένα, που διέπουν τους μηχανισμούς μίας ανοσοφλεγμονώδους κατάστασης, υποδεικνύουν ότι

φάρμακα που έχει φανεί να αναστέλλουν την αθηρογένεση, πιθανώς να δρουν μηχανιστικά μειώνοντας τα επίπεδα του PAF στο αίμα και έτσι να αναστέλλουν και τη δράση ή/και βιοσύνθεσή του, ενώ αντίστροφα συστατικά που έχει φανεί να αναστέλλουν τη δράση ή/και βιοσύνθεση του PAF και μειώνουν τα επίπεδα του PAF στο αίμα, πιθανώς να αναστέλλουν και την αθηρογένεση.

Φάρμακα που αναστέλλουν την αθηρογένεση

Με την εμφάνιση της λοβαστατίνης το 1987, οι στατίνες αποτέλεσαν μία πολύ ισχυρή ομάδα φαρμακευτικών σκευασμάτων για την αντιμετώπιση των διαταραχών του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών και της μείωσης της LDL-χοληστερόλης (LDL-C) στο αίμα, ενώ ταυτόχρονα έχει φανεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο για όλες τις αθηροσκληρωτικές κλινικές καταστάσεις. Οι στατίνες αποτελούν αυτή τη στιγμή την κυριότερη ομάδα φαρμάκων που αναστέλλει και υποστρέφει την αθηρογένεση (Σχήμα 2, ΟΜΑΔΑ Ζ). Πέρα από την πλέον γνωστή δράση των στατινών που είναι η αναστολή της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης, πλήθος μελετών καταδεικνύουν και άλλες δράσεις που έχουν αυτά τα μόρια και γίνεται λόγος για πλειοτροπικές δράσεις των στατινών. Η αντιφλεγμονώδης δράση είναι μία από τις πολλές δράσεις των στατινών. Η διερεύνηση της σχέσης της αντιφλεγμονώδους δράσης των στατινών με τον PAF σε πειράματα *in vitro*, *ex vivo* και *in vivo* με χρήση κυτταροκαλλιεργειών, πειραματόζωα και ανθρώπους, έδειξε ότι οι στατίνες είναι αναστολείς τόσο των δράσεων του PAF, όσο και της βιοσύνθεσής του^{36,37}. Μπορούν όμως να επιδρούν ανασταλτικά στον PAF και δευτερογενώς, αφού αναστέλλουν και τη δράση των TLR, που δευτερογενώς προκαλούν βιοσύνθεση PAF.

Συστατικά που αναστέλλουν τη δράση ή/και βιοσύνθεση του PAF

Πολλά φυσικά συστατικά, που έχουν απομονωθεί από τρόφιμα, αποτελούν ειδικούς αναστολείς του υποδοχέα του PAF²⁷ ή γενικά αναστολείς των δράσεων και της βιοσύνθεσης του PAF^{38,39}. Οι δράσεις αυτές των συστατικών των τροφίμων, σύμφωνα με τα όσα αναπτύχθηκαν παραπάνω είναι σε θέση να μειώσουν τα επίπεδα του PAF στο αίμα και να αναστείλουν με αυτό τον τρόπο την αθηρογένεση.

Πειράματα της ερευνητικής μας ομάδας, αλλά και άλλων ερευνητών, σε κουνέλια, στα οποία πραγματοποιήθηκε διατροφική παρέμβαση με συγχορήγηση αφ' ενός μεν αθηρογόνου δίαιτας και πρόκληση δυσλιπιδαιμίας, αφ' ετέρου δε φυσικών συστατικών από τα οποία πολλά προέρχονται από τρόφιμα της μεσογειακής δίαιτας, όπως λινάρι, σκόρδο, ελαιόλαδο, ψάρια, κρασί, φαινολικά, βιταμίνη E, βιταμίνη D, αλλά και εκχύλισμα από *Ginkgo biloba*, έδειξαν ότι ο σχηματισμός πρώιμων αθηρωματικών βλαβών αναστέλλεται (Σχήμα 2, ΟΜΑΔΑ Ε) και υποστρέφεται (Σχήμα 2, ΟΜΑΔΑ Ζ) με ταυτόχρονη μείωση των επιπέδων του PAF στο αίμα των πειραματόζωων (Σχήμα 2, ΟΜΑΔΑ Ε)^{26,27}. Η μείωση

αυτή των επιπέδων του PAF συμβαδίζει με μείωση της δραστηριότητας των βιοσυνθετικών ενζύμων του PAF στα έμμορφα συστατικά του αίματος των πειραματόζωων. Αντίθετα σε ομάδα ελέγχου στην οποία χορηγήθηκε μόνο αθηρογόνο διαίτα (Σχήμα 2, ΟΜΑΔΑ Γ) παρατηρήθηκαν αυξημένη δραστηριότητα βιοσυνθετικών ενζύμων και επιπέδων για τον PAF και αυξημένες πρώιμες αθηρωματικές βλάβες²⁸.

Συμπεράσματα

Πειραματικά δεδομένα φανερώνουν ότι η υπερλιπιδαιμία οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων του PAF στο αίμα, πρόκληση φλεγμονής και αθηρογένεσης προς πρώιμες αθηρωματικές βλάβες. Μία τέτοια αύξηση επιπέδων PAF στο αίμα είναι δυνατόν να προέλθει και από χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις που παρατηρούνται σε διάφορες ασθένειες, ή προκαλούνται από μολυσματικούς παράγοντες και μικροοργανισμούς λόγω της ανεπάρκειας κατάλληλων μηχανισμών ρύθμισης των μηχανισμών της φλεγμονής.

Οι στατίνες, πέρα από τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης, μέσω της αντιφλεγμονώδους δράσης τους (με τις πλειοτροπικές ιδιότητές τους) αναστέλλουν άμεσα αφ' ενός μεν τη βιοσύνθεση του PAF αφ' ετέρου δε τις βιολογικές δράσεις του, αλλά αναστέλλουν και έμμεσα την παραγωγή PAF μέσω της αναστολής των TLR. Καθώς η επίδραση του PAF στην καρδιακή λειτουργία αποτελεί γνωστή και μελετημένη βιολογική δράση⁴⁰ αποκτά ιδιαίτερη σημασία η μελέτη των δράσεων των στατινών, ως αναστολέων του PAF, στη γνωστή επίδραση του PAF και στην καρδιακή λειτουργία.

Διάφορα φυσικά συστατικά, τα περισσότερα από τα οποία απαντώνται σε τρόφιμα της μεσογειακής διαίτας, αναστέλλουν τη δέσμευση του PAF στον υποδοχέα του ή γενικά αναστέλλουν τις βιολογικές δράσεις του PAF, ενώ μειώνουν και τα επίπεδα του PAF, αναστέλλοντας την βιοσύνθεσή του. Συγχρόνως δε, συντείνουν στην μείωση των επιπέδων του PAF, μέσα από την αντιοξειδωτική τους δράση και την μείωση του οξειδωτικού στρες.

Βιβλιογραφία

- Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease 1990-2020. *Nat Med* 1998; 4:1241-1243.
- Musunuru K. Atherogenic dyslipidemia: Cardiovascular risk and dietary intervention. *Lipids* 2010; 45:907-914.
- Koba S, Hirano T. Dyslipidemia and atherosclerosis. *Nihon Rinsho* 2011; 69:138-143.
- Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 2002; 420:846-52.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1685-1695.
- Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111:3481-3488.
- Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: Pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006; 86:515-581.
- Janssens S, Beyaert RA. Universal role for MyD88 in TLR/IL-1R-mediated signaling. *Trends Biochem Sci* 2002; 27:474-482.
- Ross R, Glomset J, Harker L. Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol* 1977; 86:675-684.
- Poole JC, Florey HW. Changes in the endothelium of the aorta and the behaviour of macrophages in experimental atheroma of rabbits. *J Pathol Bacteriol* 1958; 75:245-251.
- Gimbrone Jr MA, Buchanan MR. Interactions of platelets and leukocytes with vascular endothelium: in vitro studies. *Ann NY Acad Sci* 1982; 401:171-183.
- Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
- Frostegard J, Huang YH, Ronnelid J, Schafer-Elinder L. Platelet-activating factor and oxidized LDL induce immune activation by a common mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1977; 17:963-968.
- Liapikos TA, Antonopoulou S, Karabina SA, et al. Platelet-Activating Factor formation during oxidative modification of low-density lipoprotein when PAF-acetylhydrolase has been inactivated. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1212:353-360.
- Marathe GK, Davies SS, Harrison KA, et al. Inflammatory platelet-activating factor-like phospholipids in oxidized low density lipoproteins are fragmented alkyl phosphatidylcholines. *J Biol Chem* 1999; 274:28395-404.
- Prescott SM, McIntyre TM, Zimmerman GA, Stafforini DM. Inflammation as an early component of atherosclerosis and vascular damage - a role for P-selectin and platelet-activating factor. *Jpn Circ J* 1996; 60:137-41.
- Weyrich AS, McIntyre TM, McEver RP, et al. Monocyte tethering by P-selectin regulates monocyte chemotactic protein-1 and tumor necrosis factor-alpha secretion. Signal integration and NF-kappa B translocation. *J Clin Invest* 1995; 95:2297-303.
- Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14:421-430.
- Bochkov VN, Kadl A, Huber J, et al. Protective role of phospholipid oxidation products in endotoxin-induced tissue damage. *Nature* 2002; 419:77-81.
- Kotani K, Yamada S, Uurtuya S, et al. The association between blood glucose and oxidized lipoprotein(a) in healthy young women. *Lipids Health Dis* 2010; 9:103.
- Mehta JL, Saldeen TGP, Rand K. Interactive Role of Infection, Inflammation and Traditional Risk Factors in Atherosclerosis and Coronary Artery Disease *JACC* 1998; 31:1217-1225.
- Parul Lakhanpal, Deepak Kumar Rai. Role of quercetin in cardiovascular diseases. *Internet J Med Update* 2008; 3:31-49.
- Dentan C, Lesnik P, Chapman MJ, Ninio E. Phagocytic activation induces formation of platelet-activating factor in human monocyte-derived macrophages and in macrophage-derived foam cells-relevance to the inflammatory reaction in atherogenesis. *Eur J Biochem* 1996; 236:48-55.
- Antonopoulou S, Nomikos T, Karantonis HC, et al. PAF, a potent lipid mediator. In: *Bioactive Phospholipids: Role in Inflammation and Atherosclerosis*. 1st Edition. TselepisAD; Transworld Research Network 2008; 85-134.
- Αντωνοπούλου Σ, Δημόπουλος ΚΑ. Αθηρογένεση. Αναστολή σχηματισμού και υποστρόφι αθηρωματικών πλάκων. *Καρδιολογική Γνώμη* 2007; 2:158.
- Karantonis HC, Antonopoulou S, Perrea DN, et al. In vivo antiatherogenic properties of olive oil and its constituent lipid classes in hyperlipidemic rabbits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16:174-185.
- Tsantila N, Karantonis HC, Perrea DN, et al. Antithrombotic and antiatherosclerotic properties of olive oil and olive pomace polar extracts in rabbits. *Mediators Inflamm* 2007; 36204:1-11.
- Nasopoulou C, Tsoupras AB, Karantonis HC, et al. Fish polar lipids retard atherosclerosis in rabbits by down-regulating PAF biosynthesis and up-regulating PAF catabolism. *Lipids Health Dis* 2011; 10:213.
- Demopoulos CA, Karantonis HC, Antonopoulou S. Platelet activating factor-a molecular link between atherosclerosis theories. *Eur J Lipid Sci Technol* 2003; 150:705-716.
- http://www.chem.uoa.gr/research/PAF_mechanism.htm
- Shimizu T. Lipid Mediators in Health and Disease: Enzymes and Re-

- ceptors as Therapeutic Targets for the Regulation of Immunity and Inflammation. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2009; 49:123-150.
32. <http://www.athero.org/commentaries/COMM1004.ASP>
33. Lee JY, Zhao L, Youn HS, et al. Saturated fatty acid activates but polyunsaturated fatty acid inhibits Toll-like receptor 2 dimerized with Toll-like receptor 6 or 1. *J Biol Chem* 2004; 279:16971-16979.
34. Erridge C. The capacity of foodstuffs to induce innate immune activation of human monocytes in vitro is dependent on food content of stimulants of Toll-like receptors 2 and 4. *Br J Nutr* 2011; 105:15-23.
35. Haobo L, Youjun X, Guoqiang C, et al. HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin suppresses Toll-like receptor 2 ligand-induced activation of nuclear factor kappa B by preventing RhoA activation in monocytes from rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int* 2011; 31:1451-1458.
36. Tsantila N, Tsoupras AB, Fragopoulou E, et al. In vitro and in vivo effects of statins on platelet activating factor and its metabolism. *Angiology* 2011; 62:209-218.
37. Tsoupras AB, Fragopoulou E, Nomikos T, et al. Characterization of the de novo biosynthetic enzyme of platelet activating factor, DDT-insensitive cholinephosphotransferase of human mesangial cells. *Med of Inflammation* 2007; 27683.
38. Tzeng SH, Ko WC, Ko FN, Teng CM. Inhibition of platelet aggregation by some flavonoids. *Thromb Res* 1991; 64:91-100.
39. Nomikos T, Fragopoulou E, Antonopoulou S. Food ingredients and lipid mediators. *Curr Nutr Food Sci* 2007; 3: 255-276.
40. Tselepis AD, Evangelou A, Tsoukatos D, et al. Electrocardiographic alterations induced by AGEPC in Wistar rats in relation to its hypotensive and hematologic effects. *Comp Biochem Physiol* 1987; 87:41-46.

Βιοχημικοί και διατροφικοί παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα PAF και τα ένζυμα μεταβολισμού του στον άνθρωπο

Παρασκευή Ντετοπούλου¹, Ελισάβετ Φραγκοπούλου², Τζώρτζης Νομικός², Γεώργιος Σταματάκης³, Σμαραγδή Αντωνοπούλου²

¹ Τμήμα Διατροφής, ΓΝΑ Κοργιαλένειο-Μπενάκειο

² Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

³ Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Λέξεις ευρετηρίου:

Δίαιτα,
Παράγοντας Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (PAF),
Lp-PLA₂,
DTT-ανεξάρτητη φωσφοχολινοτρανσφεράση,
Λυσο-PAF ακετυλοτρανσφεράση

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση των βιοχημικών παραμέτρων και παραμέτρων του τρόπου ζωής, όπως η διατροφή, που επηρεάζουν τον PAF και τα ένζυμά του στον άνθρωπο. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από μία μελέτη 106 υγιών ατόμων, όπου μετρήθηκαν τα επίπεδα PAF, οι δραστηκότερες των βιοσυνθετικών του ενζύμων λυσο-PAF:ακετυλο-CoA ακετυλοτρανσφεράση (λυσο-PAF-AT) και DTT ανεξάρτητη CDP-χολίνη:αλκυλοακετυλογλυκερόλη φωσφοχολινοτρανσφεράση (PAF-CPT) σε ομογενοποίηση λευκοκυττάρων, η δραστηκότητα του αποικοδομητικού του ενζύμου Lp-PLA₂ (ισομορφή πλάσματος) και η δραστηκότητα της PAF-AH των λευκοκυττάρων και συζητούνται με βάση τα βιβλιογραφικά δεδομένα. Βρέθηκε ότι τα δύο βιοσυνθετικά ένζυμα του PAF συσχετίστηκαν θετικά μεταξύ τους γεγονός που υποστηρίζει ότι οι δύο βιοσυνθετικοί οδοί του PAF δεν είναι τόσο ανεξάρτητες όσο αρχικά πιστευόταν. Μάλιστα, τα αποικοδομητικά ένζυμα του PAF δεν φάνηκε να επηρεάζουν σημαντικά τα επίπεδά του. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασε η θετική συσχέτιση της εναπόθεσης κοιλιακού λίπους με την Lp-PLA₂ στους άνδρες, που συνηγορεί υπέρ της ενεργοποίησης του ενζύμου στο περιβάλλον της υποκλινικής φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες που συνοδεύουν την παχυσαρκία. Από τις πιο σημαντικές συνεισφορές της μελέτης είναι η αντίθετη σχέση της αντιοξειδωτικής ικανότητας της δίαιτας με τον PAF, που για πρώτη φορά διαπιστώνεται και υποδεικνύει έναν πρόσθετο μηχανισμό με τον οποίο μία δίαιτα πλούσια σε αντιοξειδωτικές ουσίες μπορεί να ασκήσει αθηροπροστατευτική δράση.

Εισαγωγή

Ο Παράγοντας Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (Platelet-Activating Factor, PAF) ή 1-O-αλκυλο-2-ακετυλο-sn-γλυκερο-3-φωσφοχολίνη αποτελεί έναν πλειοτροπικό χημικό διαμεσολαβητή που εμπλέκεται στη φλεγμονή¹ και την αθηροσκλήρωση². Συντίθεται εξ' υπαρχής (*de novo*) ή μέσω ανασηματισμού (*remodeling*) από μεμβρανικά φωσφολιπιδιό^{3,4}. Η *de novo* πορεία σύνθεσης του PAF πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνη για τη συνεχή παραγωγή του PAF διατηρώντας τα επίπεδά του στο αίμα και τους διάφορους ιστούς. Κέντρικό

ένζυμο στην πορεία αυτή είναι η DTT ανεξάρτητη CDP-χολίνη:αλκυλοακετυλογλυκερόλη φωσφοχολινοτρανσφεράση (PAF-CPT, EC 2.7.8.16)⁵. Η *remodeling* πορεία πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνη για την παραγωγή PAF σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Κεντρικό ένζυμό της είναι η λυσο-PAF:ακετυλο-CoA ακετυλοτρανσφεράση (λυσο-PAF-AT, EC 2.3.1.67)⁶. Όσον αφορά στον καταβολισμό του PAF, το σημαντικότερο εμπλεκόμενο ένζυμο είναι η PAF-ακετυλοϋδρολάση (PAF-AH, EC 3.1.1.47) που υδρολύει ακυλομάδες μικρής αλύσου από την sn-2 θέση του PAF προς σχηματισμό λυσο-PAF⁷. Η ισομορφή της PAF-AH στο πλάσμα είναι γνωστή και ως συνδεόμενη με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπιδάση A₂ (lipoprotein-associated phospholipase A₂, Lp-PLA₂) καθώς κυκλοφορεί συνδεδεμένη κυρίως με τις LDL λιποπρωτεΐνες⁸.

Ο μεταβολισμός του PAF και οι παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα αυτού και των ενζύμων του έχουν μελε-

* Διεύθυνση Επικοινωνίας: Σμαραγδή Αντωνοπούλου, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Ελευθερίου Βενιζέλου 70, ΤΚ 17671, Καλλιθέα
E-mail: antonop@hua.gr

Πίνακας 1. Επίπεδα PAF και δραστικότητα των ενζύμων μεταβολισμού του σε δείγμα 106 υγιών ατόμων¹⁰.

Παράμετροι που αξιολογήθηκαν	Σύνολο (n=106)	Άνδρες (n=48)	Γυναίκες (n=58)	P
Ελεύθερος- PAF (fmol/mL)†	19 (9-91)	19 (9-38)	19 (9-115)	0,2
Δεσμευμένος- PAF (fmol/mL)†	36 (10-410)	20 (8-313)	53 (16-651)	0,03
Total-PAF (fmol/mL)†	119 (34-578)	82 (29-372)	152 (43-944)	0,01
Λυσο-PAF-AT (nmol/min/mg)	8,18±5,44	9.39±6.28	7.21±4.46	0,04
PAF-CPT (pmol/min/mg)	120±830	140±100	120±670	0,1
Lp-PLA ₂ (nmol/min/mL)	22±6	25±4	20±5	<0,001
PAF-AH (pmol/min/mg)	334±118	386±127	292±91	<0,001

Οι τιμές που παρουσιάζονται στον πίνακα είναι μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση.

† Για τις παραμέτρους αυτές έγινε λογαριθμοποίηση πριν τη διεξαγωγή του t-test.

τηθεί ελάχιστα στον άνθρωπο με εξαίρεση την Lp-PLA₂ που έχει συγκεντρώσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας ως υποψήφιος δείκτης καρδιαγγειακών νοσημάτων⁹.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ταυτοποίηση βιοχημικών παραμέτρων και παραμέτρων του τρόπου ζωής, όπως η διατροφή, που επηρεάζουν τα επίπεδα του PAF και τη δραστικότητα των ενζύμων του. Θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματα από μία μελέτη 106 φαινομενικά υγιών ατόμων. Στη μελέτη αυτή μετρήθηκαν τα επίπεδα του PAF στο αίμα και συγκεκριμένα του ελεύθερου-PAF (free-PAF), δηλαδή του PAF που είναι χαλαρά συνδεδεμένος με λιποπρωτεΐνες και εκκρίνεται λόγω ποικίλων αιτιών από τα διάφορα είδη κυττάρων καθώς και του δεσμευμένου PAF (bound PAF), που βρίσκεται μέσα στα κύτταρα. Επίσης, προσδιορίστηκε η δραστικότητα των ενζύμων μεταβολισμού του στα λευκοκύτταρα (PAF-CPT, λυσο-PAF-AT και PAF-AH) και η Lp-PLA₂ στον ορό.

Επίπεδα PAF και δραστικότητα των κυριότερων ενζύμων μεταβολισμού του σε υγιείς εθελοντές

Στον Πίνακα 1 φαίνονται τα επίπεδα του PAF και η δραστικότητα των κυριότερων ενζύμων μεταβολισμού του¹⁰. Όσον αφορά στα επίπεδα PAF, πρέπει να τονιστεί ότι κυκλοφορεί σε μικρές συγκεντρώσεις στο αίμα, έχει μικρό χρόνο ημιζωής και δύσκολο προσδιορισμό. Στην παραπάνω μελέτη¹⁰ ο PAF μετρήθηκε με μία πολύ ευαίσθητη βιολογική δοκιμασία¹¹ και τα μέσα επίπεδά του βρέθηκαν ίσα με 490±850 fmol/mL (256±445 pg/mL). Για λόγους σύγκρισης αναφέρεται ότι άλλες μελέτες σε μικρό αριθμό εθελοντών έχουν βρει υψηλότερα¹²⁻¹⁷ ή χαμηλότερα εύρη τιμών^{18,19} PAF χρησιμοποιώντας την ίδια ή διαφορετική μεθοδολογία μέτρησης.

Για τα ένζυμα μεταβολισμού του PAF δεν υπάρχουν δεδομένα σε ανθρώπους με την εξαίρεση της Lp-PLA₂. Η δραστικότητα της Lp-PLA₂ στους εθελοντές που μελετήθηκαν¹⁰ είναι χαμηλότερη από αυτή της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ (22±5 έναντι 39±10 nmol/min/mL)²⁰ και άλλες μελέτες⁹, μία διαφορά που μπορεί να ερμηνευθεί από το γεγονός ότι στην παρού-

σιαζόμενη μελέτη¹⁰ αποκλείστηκαν εθελοντές υπό φαρμακευτική αγωγή. Για τα υπόλοιπα ένζυμα μεταβολισμού του PAF δεν μπορεί να γίνει απευθείας σύγκριση καθώς τα διαθέσιμα δεδομένα αφορούν καλλιέργειες κυττάρων^{21,22}. Από μελέτη της ομάδας μας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια φάνηκε ότι τα ένζυμα βιοσύνθεσης του PAF είναι κατεσταλμένα²³ πιθανότατα λόγω της σύγχρονης λήψης φαρμακευτικής αγωγής. Πράγματι, η συμβαστατίνη έχει φανεί ότι μειώνει τη δραστικότητα της PAF-CPT *in vitro*²⁴ και *in vivo*²⁵.

Αλληλοσυσχέτιση PAF και ενζύμων του

Χρησιμοποιώντας τη στατιστική μέθοδο της ανάλυσης σε κύριες συνιστώσες βρέθηκαν τρία μεταβολικά πρότυπα του PAF: (i) υψηλή δραστικότητα PAF-CPT και PAF-AH (ii) υψηλή δραστικότητα PAF-CPT και λυσο-PAF-AT και (iii) υψηλή δραστικότητα Lp-PLA₂¹⁰. Σημειώνεται ότι η συσχέτιση των δύο βιοσυνθετικών ενζύμων του PAF έχει διαπιστωθεί και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια²³. Η αλληλοσυσχέτιση αυτή αναφέρεται για πρώτη φορά από την ομάδα μας και πιθανώς σημαίνει ότι κοινά ερεθίσματα ενεργοποιούν και τα δύο μονοπάτια βιοσύνθεσης του PAF. Από μελέτες σε κυτταρικό επίπεδο φαίνεται ότι φλεγμονώδεις και οξειδωτικοί παράγοντες (όπως ο TNF-α, η IL-8 και το H₂O₂) ενεργοποιούν τη λυσο-PAF-AT²⁶⁻²⁸. Παράλληλα, η υποξία και οι εστέρες φορβόλης (που ενεργοποιούν την PKC) ενεργοποιούν την PAF-CPT²⁹⁻³¹. Από μελέτες του εργαστηρίου μας φάνηκε ότι η IL-1β ενεργοποίησε και τα δύο ένζυμα βιοσύνθεσης του PAF που μελετήθηκαν σε μεσαγγειακά κύτταρα³² και σε μονοκύτταρα U937³³. Το γεγονός ότι η PAF-CPT συσχετίστηκε με τη δραστικότητα του αποικοδομτικού ενζύμου στα λευκοκύτταρα, υποδηλώνει έναν ενδοκυττάριο μηχανισμό ρύθμισης των επιπέδων PAF.

Σχέση του PAF και των ενζύμων του με το φύλο και την ηλικία

Οι άνδρες είχαν χαμηλότερα επίπεδα PAF και υψηλότερη λυσο-PAF-AT, PAF-AH στα λευκοκύτταρα και Lp-PLA₂ (Πί-

νακας 1)¹⁰. Στη βιβλιογραφία είναι γνωστό ότι οι άνδρες έχουν υψηλότερη δραστηριότητα της Lp-PLA₂^{9,20}. Ο υψηλός βαθμός αποικοδόμησης του PAF μπορεί να ερμηνεύει τα χαμηλότερα επίπεδα PAF στους άνδρες. Όσον αφορά στην ηλικία, η Lp-PLA₂ σχετίστηκε θετικά με την ηλικία των εθελοντών ($r=0,201$, $P=0,04$), εύρημα που έχει επιβεβαιωθεί από αρκετές μελέτες^{9,34}. Επιπλέον, η ηλικία σχετίστηκε αρνητικά με τον ελεύθερο-PAF στους άνδρες ($r=-0,279$, $P=0,06$) και τη λυσο-PAF-AT στις γυναίκες ($r=-0,280$, $P=0,05$). Η σχέση του PAF με την ηλικία δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως καθώς μία μόνο ακόμα μελέτη που έχει γίνει στο πεδίο αυτό δείχνει θετική συσχέτισή του με την ηλικία³⁵. Δεν υπάρχει κανένα δεδομένο για τη σχέση της λυσο-PAF-AT με την ηλικία. Το γεγονός ότι η PAF-CPT δεν παρουσίασε κάποια σχέση με την ηλικία ίσως να συμβαδίζει με το γεγονός ότι ευθύνεται για τη βασική παραγωγή και ομοιοστάση του PAF.

Σχέση του PAF και των ενζύμων του με το λιπιδαιμικό, γλυκαιμικό και αιματολογικό προφίλ

Το ένζυμο που σχετίζεται περισσότερο με τα επίπεδα λιποειδών είναι η Lp-PLA₂. Πιο συγκεκριμένα, η δραστηριότητα της Lp-PLA₂ συσχετίστηκε θετικά με τα τριγλυκερίδια ($r=0,384$, $P<0,001$), την ολική χοληστερόλη ($r=0,620$, $P<0,001$) και την LDL-χοληστερόλη ($r=0,609$, $P<0,001$) τόσο στο σύνολο του δείγματος, όσο και στους άνδρες και τις γυναίκες όταν μελετήθηκαν χωριστά (συσχετίσεις σταθμισμένες για την ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος)¹⁰. Η συσχέτιση της Lp-PLA₂ με τα λιποειδή είναι αναμενόμενη καθώς το ένζυμο κυκλοφορεί συνδεδεμένο με λιποπρωτεΐνες⁸. Στους άνδρες ο PAF σχετίστηκε με τον αριθμό των λευκοκυττάρων μετά από στάθμιση για την ηλικία και το δείκτη μάζας σώματος¹⁰, γεγονός που συνηγορεί για τη συμμετοχή του PAF και των λευκοκυττάρων στη διαδικασία της φλεγμονής¹. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση της PAF-CPT με τα επίπεδα γλυκόζης στο σύνολο του δείγματος ($r=-0,197$, $P=0,05$) και τις γυναίκες¹⁰. Ο ελεύθερος-PAF και η λυσο-PAF-AT συσχετίστηκαν επίσης αρνητικά με τα επίπεδα γλυκόζης στο σύνολο του πληθυσμού και τις γυναίκες. Η σχέση του μεταβολισμού του PAF με τα επίπεδα γλυκόζης δεν έχει μελετηθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία. Υπάρχουν ορισμένες αναφορές ότι η υπερινσουλιναμία εμποδίζει τη βιοσύνθεση του PAF *in vitro*³⁶, ότι ο PAF προκαλεί γλυκογονόλυση (αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα)³⁷ και ότι αυξάνεται στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1¹². Οι παρατηρούμενες σχέσεις επομένως απαιτούν περισσότερη διερεύνηση.

Σχέση του PAF και των ενζύμων του με δείκτες οξειδωτικού στρες και φλεγμονής

Έχει διερευνηθεί η σχέση του PAF και των ενζύμων του με τη CRP, την οξειδωμένη LDL, τα TBARs (δείκτης υπερο-

ξειδωσης λιποειδών) και τη γ-GT. Οι δραστηριότητες των Lp-PLA₂ και PAF-AH σχετίστηκαν θετικά με τη CRP ($r=0,235$, $P=0,021$ και $r=0,261$, $P=0,009$, αντίστοιχα) ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο. Η σχέση της Lp-PLA₂ με τη CRP δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη. Πιο συγκεκριμένα, η ποσότητα του ενζύμου έχει συσχετιστεί θετικά³⁸⁻⁴², αρνητικά⁴¹ ή καθόλου⁴³⁻⁴⁹ με τη CRP. Η δραστηριότητα του ενζύμου έχει συσχετιστεί θετικά⁵⁰ ή καθόλου^{45,47,48,51,52} με τη CRP. Μάλιστα, έχει προταθεί ότι η Lp-PLA₂ και η CRP μπορούν αθροιστικά να προβλέψουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο⁴⁶, γεγονός που συνηγορεί υπέρ του διαφορετικού τρόπου δράσης και σύνθεσης των δύο πρωτεϊνών. Επιπλέον, η δραστηριότητα της Lp-PLA₂ σχετίστηκε αντίθετα με την οξειδωμένη LDL (στο σύνολο του δείγματος και στις γυναίκες). Η σχέση της Lp-PLA₂ με την οξειδωση είναι σχετικά περίπλοκη. Από τη μία πλευρά η Lp-PLA₂ υδρολύει εκτός από τον PAF και οξειδωτικά τροποποιημένα φωσφολιποειδή⁸. Η δράση της έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή προοξειδωτικών μορίων, όπως τα ισοπροστανία και η λυσο-PC⁸. Επιπλέον, η Lp-PLA₂ αδρανοποιείται κατά την οξειδωση της LDL σύμφωνα με *in vitro* δεδομένα⁵³. Οι δραστηριότητες των Lp-PLA₂ και PAF-AH σχετίστηκαν τέλος θετικά με τη γ-GT ($r=0,323$, $P=0,001$ και $r=0,351$, $P=0,001$, αντίστοιχα) ανεξάρτητα από την ηλικία και το φύλο. Η θετική συσχέτιση της Lp-PLA₂ με τη γ-GT εντοπίστηκε κυρίως στους άνδρες και πιθανώς να σχετίζεται με την παρουσία κοιλιακού λίπους που επίσης επηρεάζει τα εν λόγω ένζυμα⁵⁴.

Η δραστηριότητα της λυσο-PAF-AT σχετίστηκε αρνητικά με τη CRP και θετικά με τη γ-GT ανεξάρτητα από το φύλο και την ηλικία. Ωστόσο, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η δραστηριότητα της λυσο-PAF-AT έχει σχετιστεί θετικά με δείκτες φλεγμονής²³. Η αντίστροφη σχέση του ενζύμου με τη CRP στους υγιείς εθελοντές μπορεί να ερμηνευθεί από το γεγονός ότι το ένζυμο έχει δύο ισομορφές: μία που ενεργοποιείται σε καταστάσεις φλεγμονής και μία που δεν εξαρτάται από φλεγμονώδη ερεθίσματα⁶.

Τέλος, παρατηρήθηκε μία θετική σχέση του δεσμευμένου-PAF με τη γ-GT. Πιθανή εξήγηση της παρατηρηθείσας αυτής σχέσης είναι η εμπλοκή της γ-GT στην οξειδωτική διαδικασία, ιδιαίτερα αν ληφθεί υπόψη η μεταφορά της μέσω των LDL λιποπρωτεϊνών. Δεν είναι άλλωστε τυχαίο το γεγονός ότι η γ-GT έχει αναδειχθεί σε έναν από τους καινούργιους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, σχετίζεται με την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης⁵⁵ και πιστεύεται ότι μέσω των LDL σωματιδίων υπεισέρχεται στο ενδοθήλιο όπου συνεχίζει την οξειδωτική δράση της⁵⁶. Η σχέση ωστόσο της γ-GT με τον PAF είναι αμφίδρομη καθώς και ο δεσμευμένος PAF αποτελεί σημαντική ανεξάρτητη μεταβλητή της γ-GT μετά από στάθμιση για την ηλικία, το κοιλιακό λίπος και την κατανάλωση αλκοόλ. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι οι δράσεις του PAF (π.χ. ενεργοποίηση μονοπατιών φλεγμονής και οξειδωσης)⁵⁷ μπορεί να πυροδοτούν την αύξηση της δραστηριότητας της γ-GT⁵⁸.

Σχέση του PAF και των ενζύμων του με ανθρωπομετρικούς δείκτες

Δεδομένης της έντονης εξάρτησης της κατανομής του λίπους από το φύλο τα αποτελέσματα θα αναφερθούν για το κάθε φύλο ξεχωριστά. Στους άνδρες δεν εντοπίστηκε κάποια σχέση του PAF με παραμέτρους της σύστασης σώματος ενώ βρέθηκαν ισχυρές συσχετίσεις με τα ένζυμα μεταβολισμού του. Σημαντική σχέση βρέθηκε μεταξύ της Lp-PLA₂ με παραμέτρους κοιλιακής εναπόθεσης λίπους και το λίπος άνω άκρων, η οποία ήταν ανεξάρτητη της ηλικίας και της LDL-χοληστερόλης⁵⁴. Η σχέση αυτή συνηγορεί υπέρ της ενεργοποίησης του ενζύμου στο περιβάλλον της υποκλινικής φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες που συνοδεύουν την παχυσαρκία. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μία αρνητική σχέση της ισχνής μάζας σώματος (ολική, άνω και κάτω άκρων) με την PAF-CPT, η οποία ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία και που απαιτεί περισσότερη διερεύνηση.

Σχέση του PAF και των ενζύμων του με διατροφικούς παράγοντες

Η σχέση διαιτητικών παραγόντων με τον PAF και τις δράσεις του έχει μελετηθεί εκτενώς *in vitro*: εκχυλίσματα από τρόφιμα της μεσογειακής διαίτας έχουν δράση ανταγωνιστών του PAF, όπως το πολικό εκχύλισμα ελαιολάδου⁵⁹, το κρασί⁶⁰, τα ψάρια^{61,62}, το μέλι⁶³, το γάλα και το γιαούρτι⁶⁴, το σκόρδο⁶⁵ και το κρεμμύδι⁶⁶. Ανταγωνιστές PAF έχουν εντοπιστεί και σε εκχυλίσματα ολόκληρων μεσογειακών γευμάτων⁶⁷. Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο για την επίδραση της διατροφής στα επίπεδα του PAF και των ενζύμων του αυτά καθ' αυτά.

Από τη μελέτη των 106 υγιών εθελοντών προέκυψαν τα εξής:

- Ο ελεύθερος- PAF συσχετίστηκε αρνητικά με την κατανάλωση φυτικών ροφημάτων στο σύνολο του πληθυσμού και τις γυναίκες. Επιπλέον, στις γυναίκες σχετίστηκε αντίθετα η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα της διαίτας με τα επίπεδά του.
- Ο δεσμευμένος-PAF σχετίστηκε αρνητικά με την ολική αντιοξειδωτική ικανότητα της διαίτας στο σύνολο του πληθυσμού και τους άνδρες.
- Ο total-PAF συσχετίστηκε αρνητικά με την κατανάλωση καφέ, σχέση που εντοπίστηκε στην ομάδα των γυναικών.

Οι αρνητικές συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν επίσης μεταξύ τροφίμων πλούσιων σε αντιοξειδωτικά, όπως ο καφές και τα φυτικά ροφήματα, της αντιοξειδωτικής ικανότητας της διαίτας, όπως αυτή εκφράζεται από τιμές της βιβλιογραφίας για τα FRAP, TRAP, TEAC⁶⁸ και του PAF έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Αντικατοπτρίζουν την ευεργετική δράση των αντιοξειδωτικών ουσιών στον καταρράκτη της φλεγμονής. Πράγματι, η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα της διαίτας έχει συσχετιστεί αρνητικά με τα επίπεδα της CRP⁶⁹ και θετικά με την αντιπνεκτίνη⁷⁰ ενώ φυτικά ροφήματα, όπως το τσάι

μειώνουν τους δείκτες φλεγμονής, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τη δημιουργία συσσωματωμάτων λευκών αιμοσφαιρίων-αιμοπεταλίων⁷¹.

Παρατηρήθηκαν επίσης αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης φυτικών ροφημάτων και της Lp-PLA₂ καθώς και μεταξύ της αντιοξειδωτικής ικανότητας της διαίτας και της PAF-AH. Οι σχέσεις αυτές μπορούν να επεξηγηθούν ως εξής: (i) τα φυτικά ροφήματα και τα αντιοξειδωτικά της διαίτας μειώνουν τον PAF που κυκλοφορεί και στη συνέχεια μειώνεται η δραστηριότητα των ισομορφών των ενζύμων καταβολισμού του εφόσον δεν υπάρχει το κατάλληλο ερέθισμα για την παραγωγή του⁷² και (ii) πιθανότατα οι φυτοχημικές ουσίες δρουν στην παραγωγή ή στην τροποποίηση της δραστηριότητας του ενζύμου. Από τα παραπάνω φαίνεται ότι δίαιτες που μειώνουν τους μεσολαβτές της φλεγμονής φαίνεται να μειώνουν και τα επίπεδα του PAF. Επιπρόσθετα, η PAF-CPT σχετίστηκε αρνητικά με το γλυκαιμικό δείκτη της διαίτας μετά από στάθμιση για το φύλο, την ηλικία και το λόγο ΕΠ/ΒΜΡ, σχέση που απαιτεί περισσότερη διερεύνηση.

Συμπέρασμα

Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη εργασία που διερευνά τη σχέση τόσο του PAF όσο και των ενζύμων του με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (ηλικία, σύσταση σώματος, λιπιδαιμικοί δείκτες, γλυκαιμικοί δείκτες, δείκτες οξειδωσης και φλεγμονής, διατροφή). Τα δύο βιοσυνθετικά ένζυμα του PAF συσχετίστηκαν θετικά μεταξύ τους γεγονός που υποστηρίζει ότι οι δύο οδοί βιοσύνθεσης του PAF δεν είναι τόσο ανεξάρτητες όσο αρχικά πιστευόταν. Ο μεταβολισμός του PAF είναι αρκετά περίπλοκος καθώς ανιχνεύθηκαν τρία μεταβολικά πρότυπα του PAF στα φαινομενικά υγιή άτομα. Ενδιαφέρον παρουσίασε το γεγονός ότι τα αποικοδομτικά ένζυμα του PAF δεν φάνηκε να επηρεάζουν σημαντικά τα επίπεδά του. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασε η θετική συσχέτιση της εναπόθεσης λίπους με την Lp-PLA₂ στους άνδρες, που συνηγορεί υπέρ της ενεργοποίησης του ενζύμου στο περιβάλλον της υποκλινικής φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες που συνοδεύουν την παχυσαρκία. Από τις πιο σημαντικές συνεισφορές της μελέτης είναι η αντίθετη σχέση της αντιοξειδωτικής ικανότητας της διαίτας με τον PAF, που για πρώτη φορά διαπιστώνεται και υποδεικνύει έναν πρόσθετο μηχανισμό με τον οποίο μία δίαιτα πλούσια σε αντιοξειδωτικές ουσίες μπορεί να ασκήσει αθηροπροστατευτική δράση.

Ευχαριστήρια

Οι συγγραφείς θα ήθελαν να ευχαριστήσουν τη Δρ. Ξανθοπούλου και τη Δρ. Λέτσιου για τη βοήθειά τους στην επεξεργασία των δειγμάτων, την κα Κουνάρη για τη βοήθειά της στη συλλογή των διατροφικών δεδομένων και την κα Χρηστέα για τη βοήθειά της στις αιμοληψίες.

Βιβλιογραφία

- Stafforini DM, McIntyre TM, Zimmermann GA, Prescott SM. Platelet-activating factor, a pleiotropic mediator of physiological and pathological processes. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003; 40:643-72.
- Demopoulos C, Karantonis H, Antonopoulou S. Platelet activating factor - a molecular link between atherosclerosis theories. *Eur J Lipid Sci Technol* 2003; 105:705-716.
- Snyder F. Platelet-activating factor and its analogs: metabolic pathways and related intracellular processes. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1254:231-49.
- Shindou H, Hishikawa D, Nakanishi H, et al. A single enzyme catalyzes both platelet-activating factor production and membrane biogenesis of inflammatory cells. Cloning and characterization of acetyl-CoA:lyso-PAF acetyltransferase. *J Biol Chem* 2007; 282:6532-9.
- Snyder F. CDP-choline:alkylacetyl-glycerol cholinephosphotransferase catalyzes the final step in the *de novo* synthesis of platelet-activating factor. *Biochim Biophys Acta* 1997; 4:111-6.
- Harayama T, Shindou H, Ogasawara R, Suwabe A, Shimizu T. Identification of a novel noninflammatory biosynthetic pathway of platelet-activating factor. *J Biol Chem* 2008; 283:11097-106.
- Stafforini DM. Biology of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH, lipoprotein-associated phospholipase A2). *Cardiovasc Drugs Ther* 2009; 23:73-83.
- Tellis CC, Tselepis AD. The role of lipoprotein-associated phospholipase A(2) in atherosclerosis may depend on its lipoprotein carrier in plasma. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1791:327-338.
- Thompson A, Gao P, Orfei L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet* 2007; 375:1536-44.
- Detopoulou P, Nomikos T, Fragopoulou E, Stamatakis G, Panagiotakos DB, Antonopoulou S. PAF and its metabolic enzymes in healthy volunteers: Interrelations and correlations with basic characteristics. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2012; 97:43-49.
- Demopoulos CA, Andrikopoulos NK, Antonopoulou S. A simple and precise method for the routine determination of platelet-activating factor in blood and urine. *Lipids* 1994; 29:305-9.
- Nathan N, Denizot Y, Huc MC, et al. Elevated levels of paf-acether in blood of patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabete Metab* 1992; 18:59-62.
- Izaki S, Yamamoto T, Goto Y, et al. Platelet-activating factor and arachidonic acid metabolites in psoriatic inflammation. *Br J Dermatol* 1996; 134:1060-4.
- Labrakis-Lazanas K, Lazanas M, Koussissis S, Tournis S, Demopoulos CA. PAF of biological fluids in disease: blood levels in allergic rhinitis. *Haematologica* 1988; 73:379-82.
- Denizot Y, Desplat V, Drouet M, Bertin F, Melloni B. Is there a role of platelet-activating factor in human lung cancer? *Lung Cancer* 2001; 33:195-202.
- Antonopoulou S, Tsoupras A, Baltas G, Kotsifaki H, Mantzavinos Z, Demopoulos CA. Hydroxyl-platelet-activating factor exists in blood of healthy volunteers and periodontal patients. *Mediators Inflamm* 2003; 12:221-7.
- Demopoulos CA, Lazanas M, Labrakis-Lazanas K. PAF of biological fluids in disease: I. Levels in blood and urine in cancer. *Clin Chem Enzym Comms* 1990; 3:41-47.
- Yang YM, Cao HC, Xu ZR, Chen XM. Creation of reversed phase high-performance liquid chromatographic technique to assay platelet-activating factor. *J Zhejiang Univ Sci* 2004; 5:738-42.
- Cao HC, Chen XM, Xu W. Determination of platelet-activating factor by reverse phase high-performance liquid chromatography and its application in viral hepatitis. *World J Gastroenterol* 2005; 11:7364-7.
- Tselepis AD, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Tellis CC, Chrysohoou C, Stefanadis C. Smoking induces lipoprotein-associated phospholipase A2 in cardiovascular disease free adults: the ATTICA Study. *Atherosclerosis* 2009; 206:303-8.
- Baker PR, Owen JS, Nixon AB, et al. Regulation of platelet-activating factor synthesis in human neutrophils by MAP kinases. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1592:175-84.
- Misso NL, Gillon RL, Stewart GA, Thompson PJ. Lyso-PAF acetyltransferase activity in neutrophils of patients during acute asthma and after recovery. *Eur Respir J* 1996; 9:2243-9.
- Detopoulou P, Nomikos T, Fragopoulou E, et al. Platelet activating factor (PAF) and activity of its biosynthetic and catabolic enzymes in blood and leukocytes of male patients with newly diagnosed heart failure. *Clin Biochem* 2009; 42:44-9.
- Tsoupras AB, Fragopoulou E, Nomikos T, Iatrou C, Antonopoulou S, Demopoulos CA. Characterization of the *de novo* biosynthetic enzyme of platelet activating factor, DDT-insensitive cholinephosphotransferase, of human mesangial cells. *Mediators Inflamm* 2007; 2007:27683.
- Tsantila N, Tsoupras AB, Fragopoulou E, Antonopoulou S, Iatrou C, Demopoulos CA. *In vitro* and *in vivo* effects of statins on platelet-activating factor and its metabolism. *Angiology* 2011; 62:209-18.
- Bussolino F, Sironi M, Bocchietto E, Mantovani A. Synthesis of platelet-activating factor by polymorphonuclear neutrophils stimulated with interleukin-8. *J Biol Chem* 1992; 267:14598-603.
- Valone FH, Epstein LB. Biphasic platelet-activating factor synthesis by human monocytes stimulated with IL-1-beta, tumor necrosis factor, or IFN-gamma. *J Immunol* 1988; 141:3945-50.
- Tosaki T, Sakamoto H, Kitahara J, Imai H, Nakagawa Y. Enhancement of acetyl-CoA: 1-O-alkyl-2-lyso-sn-glycero-3-phosphocholine acetyltransferase activity by hydrogen peroxide. *Biol Pharm Bull* 2007; 30:272-8.
- Heller R, Bussolino F, Ghigo D, Garbarino G, Pescarmona G, Till U. Stimulation of platelet-activating factor synthesis in human endothelial cells by activation of the *de novo* pathway. Phorbol 12-myristate 13-acetate activates 1-alkyl-2-lyso-sn-glycero-3-phosphate:Acetyl-CoA acetyltransferase and dithiothreitol-insensitive 1-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol:CDP-choline cholinephosphotransferase. *J Biol Chem* 1991; 266:21358-61.
- Ibe BO, Portugal AM, Usha Raj J. Metabolism of platelet activating factor by intrapulmonary vascular smooth muscle cells. Effect of oxygen on phospholipase A2 protein expression and activities of acetyl-CoA acetyltransferase and cholinephosphotransferase. *Mol Genet Metab* 2002; 77:237-48.
- Nieto ML, Velasco S, Sanchez Crespo M. Biosynthesis of platelet-activating factor in human polymorphonuclear leukocytes. Involvement of the cholinephosphotransferase pathway in response to the phorbol esters. *J Biol Chem* 1988; 263:2217-22.
- Ρεκλείτη Ε. Μεταπτυχιακή Διατριβή: Επίδραση μικροθρεπτικών συστατικών της μεσογειακής διαίτας στη σύνθεση του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF) από ανθρώπινα μεσαγγειακά κύτταρα. Τμήμα Επιστήμης Διατροφολογίας- Διατροφής. Αθήνα: Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, 2006.
- Βλαχογιάννη Ι. Ερευνητική εργασία διπλώματος ειδίκευσης: Μελέτη της επίδρασης εκχυλίσματος ελαιολάδου στην επαγόμενη από σύνθεση PAF σε κυτταρική σειρά μονοκυττάρων. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Αθήνα, 2009.
- Gomes MB, Cobas RA, Nunes E, Nery M, Castro-Faria-Neto HC, Tibirica E. Serum platelet-activating factor acetylhydrolase activity: a novel potential inflammatory marker in type 1 diabetes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2008; 87:42-6.
- Zhang X, Yuan CL, Zhang HZ, Huang RX. Age-related increase of plasma platelet-activating factor concentrations in Chinese. *Clin Chim Acta* 2003; 337:157-62.
- Kudolo GB, Koopmans SJ, Haywood JR, DeFronzo RA. Chronic hyperinsulinemia inhibits platelet-activating factor (PAF) biosynthesis in the rat kidney. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1997; 16:23-37.
- Hines KL, Braillon A, Fisher RA. PAF increases hepatic vascular resistance and glycogenolysis *in vivo*. *Am J Physiol* 1991; 260:G471-80.
- Daniels LB, Laughlin GA, Sarno MJ, Bettencourt R, Wolfert RL, Barrett-Connor E. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent predictor of incident coronary heart disease in an apparently

- healthy older population: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:913-9.
39. Sabatine MS, Morrow DA, O'Donoghue M, et al. Prognostic utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 for cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:2463-9.
 40. Mockel M, Muller R, Vollert JO, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 for early risk stratification in patients with suspected acute coronary syndrome: a multi-marker approach: the North Wuerttemberg and Berlin Infarction Study-II (NOBIS-II). *Clin Res Cardiol* 2007; 96:604-12.
 41. Brilakis ES, Khera A, McGuire DK, et al. Influence of race and sex on lipoprotein-associated phospholipase A2 levels: Observations from the Dallas Heart Study. *Atherosclerosis* 2007; 199:110-115.
 42. Oldgren J, James SK, Siegbahn A, Wallentin L. Lipoprotein-associated phospholipase A2 does not predict mortality or new ischaemic events in acute coronary syndrome patients. *Eur Heart J* 2007; 28:699-704.
 43. Raichlin E, McConnell JP, Bae JH, Kremers WK, Lerman A, Frantz RP. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicts progression of cardiac allograft vasculopathy and increased risk of cardiovascular events in heart transplant patients. *Transplantation* 2008; 85:963-8.
 44. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004; 109:837-42.
 45. Furberg CD, Nelson JJ, Solomon C, Cushman M, Jenny NS, Psaty BM. Distribution and correlates of lipoprotein-associated phospholipase A2 in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:792-9.
 46. Koenig W, Khuseynova N, Lowel H, Trischler G, Meisinger C. Lipoprotein-associated phospholipase A2 adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany. *Circulation* 2004; 110:1903-8.
 47. Persson M, Nilsson JA, Nelson JJ, Hedblad B, Berglund G. The epidemiology of Lp-PLA(2): distribution and correlation with cardiovascular risk factors in a population-based cohort. *Atherosclerosis* 2007; 190:388-96.
 48. Allison MA, Denenberg JO, Nelson JJ, Natarajan L, Criqui MH. The association between lipoprotein-associated phospholipase A2 and cardiovascular disease and total mortality in vascular medicine patients. *J Vasc Surg* 2007; 46:500-6.
 49. El-Saed A, Sekikawa A, Zaky RW, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 with coronary calcification among American and Japanese men. *J Epidemiol* 2007; 17:179-85.
 50. Rana JS, Arsenault BJ, Despres JP, et al. Inflammatory biomarkers, physical activity, waist circumference, and risk of future coronary heart disease in healthy men and women. *Eur Heart J* 2009.
 51. Kim JY, Hyun YJ, Jang Y, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with coronary artery disease and markers of oxidative stress: a case-control study. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:630-7.
 52. Tsimikas S, Willeit J, Knoflach M, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality: results from the Bruneck study. *Eur Heart J* 2009; 30:107-15.
 53. Liapikos TA, Antonopoulou S, Karabina SP, Tsoukatos DC, Demopoulos CA, Tselepis AD. Platelet-activating factor formation during oxidative modification of low-density lipoprotein when PAF-acetylhydrolase has been inactivated. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1212:353-60.
 54. Detopoulou P, Nomikos T, Fragopoulou E, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA₂) activity, platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) in leukocytes and body composition in healthy adults. *Lipids Health Dis* 2009; 8:19.
 55. Carallo C, Mancuso G, Mauro G, et al. Hepatic steatosis, carotid atherosclerosis and metabolic syndrome: the STEATO Study. *J Gastroenterol* 2009; 44:1156-61.
 56. Grundy SM. Gamma-glutamyl transferase: another biomarker for metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:4-7.
 57. Verouti SN, Fragopoulou E, Karantonis HC, et al. PAF effects on MCP-1 and IL-6 secretion in U-937 monocytes in comparison with oxLDL and IL-1beta effects. *Atherosclerosis* 2011; 219:519-25.
 58. Zhang H, Forman HJ. Redox regulation of gamma-glutamyl transpeptidase. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 41:509-15.
 59. Karantonis HC, Antonopoulou S, Demopoulos CA. Antithrombotic lipid minor constituents from vegetable oils. Comparison between olive oils and others. *J Agric Food Chem* 2002;50:1150-60.
 60. Fragopoulou E, Antonopoulou S, Nomikos T, Demopoulos CA. Structure elucidation of phenolic compounds from red/white wine with antiatherogenic properties. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1632:90-9.
 61. Panayiotou A, Samartzis D, Nomikos T, et al. Lipid fractions with aggregatory and antiaggregatory activity toward platelets in fresh and fried cod (*Gadus morhua*): correlation with platelet-activating factor and atherogenesis. *J Agric Food Chem* 2000; 48:6372-9.
 62. Rementzis J, Antonopoulou S, Argyropoulos D, Demopoulos CA. Biologically active lipids from *S. scombrus*. *Adv Exp Med Biol* 1996; 416:65-72.
 63. Koussissis S, Semidalas C, Hadzistavrou EC, Kalyvas V, Antonopoulou S, Demopoulos C. PAF antagonists in foods: Isolation and identification of PAF in honey and wax. *Rev Fr Corp Gras* 1994; 41:127-132.
 64. Antonopoulou S, Semidalas C, Koussissis S, Demopoulos C. Platelet-Activating Factor (PAF) antagonists in foods. A study of lipids, with PAF or anti-PAF like-activity, in cow's milk and yoghurt. *J Agric Food Chem* 1996; 44:3047-3051.
 65. Lim H, Kubota K, Kobayashi A, Seki T, Ariga T. Inhibitory effect of sulfur-containing compounds in *Scorodocarpus borneensis* Becc. on the aggregation of rabbit platelets. *Biosci Biotechnol Biochem* 1999; 63:298-301.
 66. Phillips C, Poyser NL. Inhibition of platelet aggregation by onion extracts. *Lancet* 1978; 1:1051-2.
 67. Karantonis HC, Fragopoulou E, Antonopoulou S, Rementzis J, Phenekos C, Demopoulos CA. Effect of fast-food Mediterranean-type diet on type 2 diabetics and healthy human subjects' platelet aggregation. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72:33-41.
 68. Pellegrini N, Serafini M, Colombi B, et al. Total antioxidant capacity of plant foods, beverages and oils consumed in Italy assessed by three different *in vitro* assays. *J Nutr* 2003; 133:2812-9.
 69. Brighenti F, Valtuena S, Pellegrini N, et al. Total antioxidant capacity of the diet is inversely and independently related to plasma concentration of high-sensitivity C-reactive protein in adult Italian subjects. *Br J Nutr* 2005; 93:619-25.
 70. Detopoulou P, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, et al. Dietary antioxidant capacity and concentration of adiponectin in apparently healthy adults: the ATTICA study. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64:161-8.
 71. Steptoe A, Gibson EL, Vuononvirta R, et al. The effects of chronic tea intake on platelet activation and inflammation: a double-blind placebo controlled trial. *Atherosclerosis* 2007; 193:277-82.
 72. Howard KM, Abdel-Al M, Ditymer M, Patel N. Lipopolysaccharide and platelet-activating factor stimulate expression of platelet-activating factor acetylhydrolase via distinct signaling pathways. *Inflamm Res* 2011; 60:735-44.

HIV λοίμωξη και καρδιαγγειακός κίνδυνος, ο ρόλος του Παράγοντα Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (PAF)

Μαρία Χίνη¹, Βασιλική Δ. Παπακωνσταντίνου², Κωνσταντίνος Α. Δημόπουλος²

¹ Γ' Παθολογικό Τμήμα – Μονάδα Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένειο-Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ.

² Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Λέξεις ευρετηρίου:

Παράγοντας
Ενεργοποίησης
Αιμοπεταλίων (PAF),
HIV λοίμωξη,
Καρδιαγγειακός
κίνδυνος,
Abacavir

Μετά την αύξηση του προσδόκιμου ζωής των ασθενών με τη χορήγηση αντιρετροϊκής θεραπείας υψηλής δραστηριότητας (HAART), η HIV λοίμωξη οδηγεί σε χρόνια ανοσολογική ενεργοποίηση και εμμένουσα φλεγμονή με αποτέλεσμα την εμφάνιση διαφόρων παθολογικών καταστάσεων. Δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί ο μηχανισμός παθογένεσης των καταστάσεων αυτών ανάμεσα στις οποίες είναι και η αύξηση καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιρετροϊκό σχήμα με abacavir. Στην παρούσα ανασκόπηση, παρουσιάζονται και παράλληλα σχολιάζονται, σε σχέση με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας, τα ερευνητικά δεδομένα της ομάδας μας που αφορούν στο αντιρετροϊκό σχήμα abacavir/lamivudine/efavirenz. Μετρήθηκαν τα επίπεδα του PAF στο αίμα και οι ειδικές δραστηριότητες των ρυθμιστικών μεταβολικών του ενζύμων στο πλάσμα και στα έμμορφα συστατικά του αίματος, σε διάφορες χρονικές στιγμές στη διάρκεια 12 μηνών θεραπείας. Παράλληλα προσδιορίστηκαν οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες TNFα, IL-12p70, IL-8, IL-6, IL-1β, η αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη IL-10 και ο αυξητικός παράγοντας VEGF, σε μια απόπειρα διερεύνησης του μηχανισμού αύξησης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με HIV λοίμωξη. Τα δεδομένα μας δείχνουν μειωμένη *in vitro* ικανότητα του σχήματος για αναστολή του PAF σε πλυμένα αιμοπετάλια κουνελιού, ενεργοποίηση του μεταβολισμού του PAF καθώς και αύξηση των επιπέδων του. Στα επίπεδα των κυτταροκινών δεν υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις. Δεδομένης της συσχέτισης του PAF με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, είναι πιθανόν να εμπλέκεται ο PAF στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς κατά τη διάρκεια θεραπείας τους με το εν λόγω σχήμα.

Εισαγωγή

Η δεκαετία του '80 συνδέθηκε εκτός πολλών άλλων με την ανακάλυψη του HIV, ως αιτίου του συνδρόμου επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (ΣΕΑΑ) το οποίο αποτελούσε νόσημα με θανατηφόρο κατάληξη μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα από την εκδήλωσή του. Μετά την εισαγωγή της HAART η HIV λοίμωξη μετατράπηκε σε χρόνια ασθένεια με σχεδόν φυσιολογικό προσδόκιμο επιβίωσης και καλή ποιότητα ζωής για τους ασθενείς. Η νέα αυτή κατάσταση είχε ως αποτέλεσμα να αναδυθούν μη καιροσκοπικά νοσήματα τα οποία αποτελούν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας αυτών των ασθενών.

Πλήθος ερευνών αναφέρουν αυξημένο καρδιαγγειακό

κίνδυνο για τους ασθενείς υπό HAART με εμφάνιση ισχαιμικών καρδιαγγειακών επεισοδίων και πρώιμης αθηροσκλήρωσης η οποία οδηγεί σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, στεφανιαία ή περιφερική αρτηριακή νόσο¹. Είναι γεγονός ότι η στεφανιαία νόσος είναι συχνότερη στους ασθενείς με HIV λοίμωξη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό², ενώ παρατηρείται αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος στους ασθενείς υπό HAART σε σχέση με μη θεραπευμένους (naïve) ασθενείς³. Τελικά, φάνηκε ότι η HIV λοίμωξη αποτελεί από μόνη της έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, παρόμοιας σημασίας με παράγοντες όπως το κάπνισμα και ο σακχαρώδης διαβήτης^{4,5}. Βρίσκεται ακόμα υπό έρευνα το κατά πόσο ο κίνδυνος αυτός σχετίζεται, εκτός από τον ίδιο τον ιό, με τη μακροχρόνια αντιρετροϊκή αγωγή ή με τον συνδυασμό και των δύο. Παρ' όλο που αρχικά το ενδιαφέρον είχε επικεντρωθεί κυρίως στους αναστολείς της πρωτεάσης (PI), αργότερα φάνηκε ότι η χρήση του abacavir, που ανήκει στους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αντίστροφης

* Διεύθυνση Επικοινωνίας: Μαρία Χίνη, Γ' Παθολογικό Τμήμα-Μονάδα Λοιμώξεων, Γ.Ν.Α. «Κοργιαλένειο-Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ., Ερυθρού Σταυρού και Αθανασάκη 1, Αμπελόκηποι, Αθήνα
E-mail: mariachini@gmail.com

μεταγραφάσης (NRTI), σχετίζεται πιθανόν με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο⁶. Αυτό το γεγονός δημιούργησε πολλά ερωτηματικά καθώς το abacavir δεν έχει συσχετιστεί με υπερλιπιδαιμία και ινσουλινοαντίσταση σε αντίθεση με τους αναστολείς πρωτεάσης⁷. Έτσι, πλήθος μελετών ανέλαβαν να αποσαφηνίσουν τη σχέση abacavir και αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι τέσσερις στις επτά έρευνες (D.A.D.⁶, SMART⁸, ANRS analysis⁹ και QPHID¹⁰) βρήκαν συσχέτιση ενώ οι άλλες τρεις όχι (ACTQ¹¹, GSK¹² και VA¹³). Τα ευρήματα της D.A.D υποστηρίζουν ότι ο κίνδυνος προέρχεται από τη συσσωρευτική αλλά και την πρόσφατη χρήση abacavir ενώ της ANRS υποστηρίζουν ότι ο κίνδυνος υφίσταται μόνο για τον πρώτο χρόνο λήψης του abacavir. Αξίζει να αναφερθεί ότι και οι δύο έρευνες συμφωνούν στην εξασθένιση του κινδύνου μετά από τη διακοπή χρήσης του φαρμάκου. Από την άλλη η μελέτη VA υποστηρίζει ότι ο κίνδυνος υπάρχει μεν αλλά σχετίζεται με τη χρόνια νεφρική νόσο των ασθενών παρά με τη χρήση abacavir. Η μελέτη STEAL¹⁴ η οποία απέκλεισε όσους εμφάνιζαν χρόνια νεφρική νόσο, επιβεβαίωσε τη σχέση καρδιαγγειακού κινδύνου και χρήσης abacavir. Το ζήτημα παραμένει υπό έρευνα όπως και η διευκρίνιση του ακριβούς μηχανισμού που φαίνεται να είναι πολυπαραγοντικός. Η αύξηση της βιοσύνθεσης προφλεγμονωδών κυτταροκινών και η προκαλούμενη ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων συνηγορούν υπέρ φλεγμονώδους αιτιολογίας¹⁵.

Ο Παράγοντας Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων

Ο Παράγοντας Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (Platelet Activating Factor, PAF) είναι ένα μόριο φωσφολιποειδικής φύσης με δομή 1-Ο-ακυλο-2-ακετυλο-sn-γλυκερο-3-φωσφο-χολίνη. Πρόκειται για τον ισχυρότερο φλεγμονώδη και αλλεργιογόνο λιποειδικό παράγοντα¹⁶⁻¹⁸. Έχει βρεθεί σε πλήθος οργανισμών, από ζωικούς ως φυτικούς αλλά και σε μικροοργανισμούς επιβεβαιώνοντας, έτσι, τη δράση του ως αρχέγονου βιολογικού ρυθμιστή. Συντίθεται και εκκρίνεται από πολλά είδη κυττάρων τόσο για να διατηρήσει τα φυσιολογικά του επίπεδα σε κάθε οργανισμό, όσο και ως απόκριση σε παθολογικές καταστάσεις στις οποίες εμπλέκεται. Αρχικά βρέθηκε σε ευκαρυωτικά κύτταρα τα οποία σχετίζονται με φλεγμονώδεις και αλλεργικές καταστάσεις, όπως αιμοπετάλια, ουδετερόφιλα, βασεόφιλα, πωσινόφιλα, μακροφάγα, μονοκύτταρα, μαστοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα. Αργότερα, βρέθηκε PAF στα κύτταρα των περισσότερων ιστών και γι' αυτό ανιχνεύεται και στα περισσότερα βιολογικά υγρά όπως πλάσμα, αμνιακό υγρό κ.ά.¹⁹⁻²⁴.

Πρόκειται για ένα μόριο-σήμα, που δρα μέσω υποδοχέα όχι μόνο τοπικά, αλλά και μακριά από το σημείο της βιοσύνθεσής του, υποστηρίζοντας έτσι τον χαρακτηρισμό του ως ορμόνη. Επισημαίνεται ότι έχουν προκύψει σημαντικά και πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα από την χορήγηση αναστολέων του PAF σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως η ρου-

παταδίνη για την αντιμετώπιση της αλλεργίας²⁵⁻²⁷.

Όσον αφορά στο μεταβολισμό του PAF φαίνεται να υπάρχουν πολλές μεταβολικές πορείες οι οποίες βρίσκονται κάτω από αυστηρό ενζυμικό έλεγχο και ρυθμίζονται από εξωκυτταρικά σήματα²⁸.

Η σύνθεση του PAF γίνεται με δύο διαφορετικές πορείες. Η πρώτη ονομάζεται εξ υπαρχής πορεία (*de novo*) και ξεκινά από το αρχικό πρόδρομο μόριο τη φωσφο-διυδροξυακετόνη με τελικό στάδιο τη μεταφορά φωσφοχολίνης σε 1-Ο-ακυλο-2-ακετυλογλυκερόλη. Ενζυμο κλειδί που ρυθμίζει την πορεία αυτή είναι η ανεξάρτητη από το DTT PAF-φωσφο-χολινοτρανσφεράση (PAF-CPT, EC 2.7.8.16) η οποία καταλύει το τελευταίο στάδιο της βιοσύνθεσης. Η PAF-CPT, όπως και τα άλλα ένζυμα της πορείας αυτής, δεν ενεργοποιούνται σε οξείες φλεγμονώδεις καταστάσεις αλλά από φυσιολογικούς παράγοντες και γι' αυτό θεωρείται ότι η *de novo* πορεία χρησιμοποιείται από το κύτταρο κατά κύριο λόγο για τη διατήρηση των βασικών επιπέδων PAF σε φυσιολογικές συνθήκες²⁹.

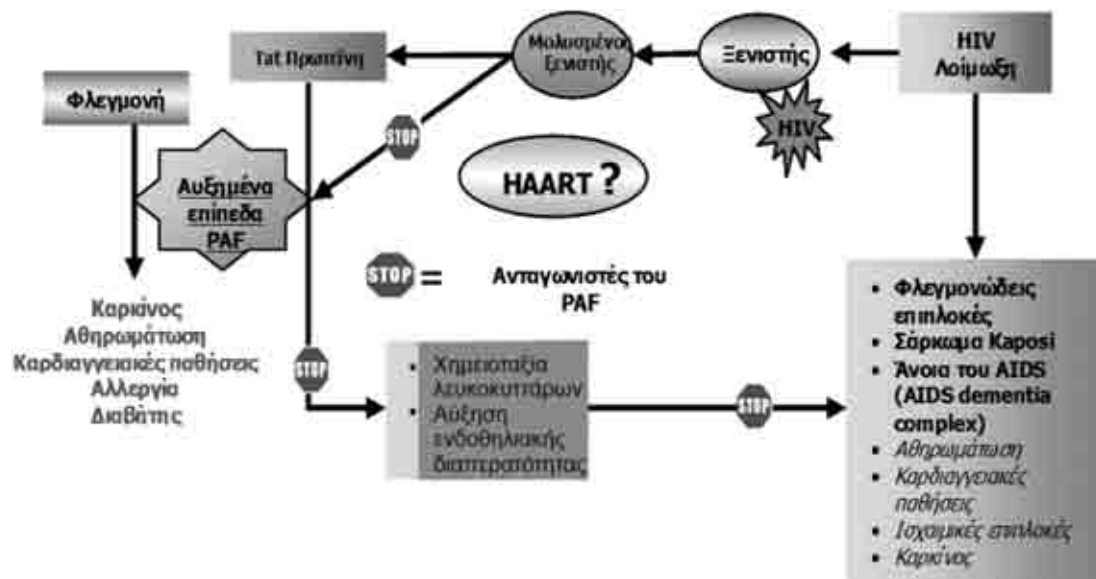
Η δεύτερη πορεία ονομάζεται αναδιαμόρφωσης (*remodeling*) και πραγματοποιείται με πιο άμεσο και γρήγορο τρόπο αναδιαμορφώνοντας ουσιαστικά τα γλυκεριναίθερικά φωσφολιποειδή, τα οποία προϋπάρχουν στις μεμβράνες των κυττάρων, και μετατρέποντάς τα σε PAF. Ένζυμο κλειδί που ρυθμίζει την πορεία αυτή είναι η ακετυλο-CoA:lyso-PAF ακετυλοτρανσφεράση (lyso-PAF-AT, EC 2.3.1.67). Η πορεία αναδιαμόρφωσης πιθανόν να εμπλέκεται περισσότερο στην παραγωγή PAF κατά τη διάρκεια οξείας φλεγμονώδους απόκρισης, κάτι που φαίνεται και από την οικονομία των αντιδράσεων σε σχέση με τις αντιδράσεις της *de novo* πορείας³⁰.

Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχει και μη ενζυμικός τρόπος σύνθεσης PAF σε περιπτώσεις οξειδωτικού stress.

Η αποικοδόμηση του PAF έγκειται ουσιαστικά στην απομάκρυνση της ακετυλομάδας από την sn-2 θέση του σκελετού της γλυκερόλης προς lyso-PAF, μιας βιολογικά αδρανούς ένωσης. Το κύριο ένζυμο που καταλύει την υδρόλυση αυτή είναι η PAF-ακετυλο-υδρολάση (PAF-AH, EC 3.1.1.47) ενώ η ισομορφή του ενζύμου που βρίσκεται στο πλάσμα, ονομάζεται λιποπρωτεϊνική φωσφολιπάση A₂ (LpPLA₂)³¹.

Παράγοντας Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων και HIV λοίμωξη

Κατά την HIV λοίμωξη παρατηρείται σε πρώιμη και ύστερη φάση της νόσου μια συστηματική φλεγμονώδη απόκριση του ξενιστή η οποία μπορεί να οδηγήσει σε διάφορες, καιροσκοπικές και μη, παθολογικές καταστάσεις όπως σάρκωμα Kaposi, άνοια του AIDS, νεφροπάθεια, καρδιαγγειακή νόσος, κ.ά.³². Ο HIV είναι ο κύριος υπεύθυνος των παθολογικών αυτών καταστάσεων καθώς τις προκαλεί, ενεργοποιώντας διάφορους μηχανισμούς. Οι έρευνες σχετικά με την πολυπαραγοντική ανοσοπαθγένεια αυτών των κα-



Εικόνα 1. Εμπλοκή του PAF στην προκαλούμενη από τον HIV πολύπλευρη παθοφυσιολογία του AIDS³⁵.

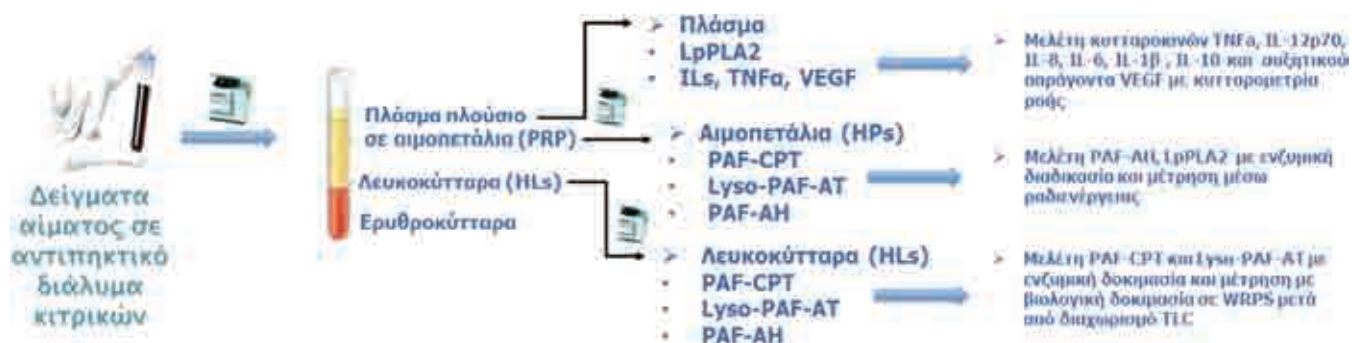
ταστάσεων συνεχίζονται. Εκτός από τα κύτταρα που προσβάλλει ο ιός με την είσοδο του, ασκεί επιδράσεις και σε άλλα μη προσβεβλημένα. Ένας τέτοιος παράγοντας που επιδρά σε προσβεβλημένα από τον ιό αλλά και υγιή κύτταρα, με αποτέλεσμα να εμπλέκεται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, είναι η ιική λειτουργική πρωτεΐνη Tat, η οποία αποτελεί έναν ενδοκυττάριο trans ενεργοποιητή της μεταγραφής και ρυθμιστή της αντίστροφης μεταγραφής. Η πρωτεΐνη αυτή μπορεί να εκκριθεί εκτός κυττάρου και να επιδράσει στα γειτονικά κύτταρα ή να μεταφερθεί αιματογενώς και να δράσει σε κύτταρα άλλων ιστών. Η εξωκυτταρική δράση της πρωτεΐνης Tat μπορεί να προκαλέσει την επέκταση της HIV λοίμωξης στον οργανισμό ενώ παράλληλα προκαλεί ανοσοκαταστολή και κατόπιν απόπτωση μη προσβεβλημένων κυττάρων, πλήττοντας έτσι το ανοσοποιητικό σύστημα και καθιστώντας τον οργανισμό επιρρεπή σε λοιμώξεις και νεοπλασμάτα.

Όλες οι παραπάνω δράσεις της Tat έχουν ως κοινό αποτέλεσμα την φλεγμονώδη απόκριση του ξενιστή, η οποία μάλιστα μπορεί να λάβει χώρα στην πρώιμη φάση, προκαλώντας οξεία φλεγμονή ή στην ύστερη φάση της λοίμωξης, καταλήγοντας σε χρόνια φλεγμονή. Γνωρίζοντας, λοιπόν, ότι ο PAF αποτελεί έναν βασικό και ισχυρό κυτταρικό μεσολαβητή της φλεγμονής, μπορούμε να υποθέσουμε την εμπλοκή του στην HIV λοίμωξη. Έρευνες έχουν επιβεβαιώσει ότι η εξωκυτταρική δράση της Tat επάγει την έκκριση κυταροκινών (TNFα) και αυξητικών παραγόντων (VEGF), ενεργοποιώντας μέσω αυτών τη βιοσύνθεση άλλων φλεγμονωδών παραγόντων όπως ο PAF. Ο παραγόμενος PAF συμμετέχει ενεργά σε διαδικασίες, όπως αυξημένη τοξικότητα έναντι των νευρικών κυττάρων, μείωση της λειτουργικότητας των κυττάρων του νευρικού σπειράματος, χημει-

σταξία των λευκοκυττάρων και έναν προφλεγμονώδη καταρράκτη στα ενδοθηλιακά κύτταρα, αυξάνοντας την αγγειακή ενδοθηλιακή διαπερατότητα, που τελικά οδηγούν στις προαναφερθείσες παθολογικές καταστάσεις. Σύμφωνα με τα παραπάνω, ο PAF φαίνεται να εμπλέκεται στην παθολογία διαφόρων παθήσεων σχετιζόμενων με την HIV λοίμωξη, όπως αποτυπώνεται και στην Εικόνα 1^{33,34}. Η ερευνητική μας ομάδα έχει διαπιστώσει ότι διάφορα σχήματα HAART έχουν διαφορετική *in vitro* ανασταλτική ικανότητα έναντι του PAF. Το συγκεκριμένο σχήμα με abacavir βρέθηκε ότι δεν ανήκει στους ισχυρούς αναστολείς του PAF³⁵. Παράλληλα μελετήθηκε η *in vitro* επίδραση ορισμένων σχημάτων HAART, ισχυρών αναστολέων του PAF, στη δραστηριότητα και το μεταβολισμό του³⁵. Τα *in vivo* αποτελέσματα δείχνουν την αυξημένη βιοσύνθεση του PAF στα λευκοκύτταρα και την αυξημένη αποικοδόμηση του PAF στο πλάσμα παύει HIV ασθενών σε σχέση με υγιείς μάρτυρες³⁶. Τέλος, προκύπτει μείωση της βιοσύνθεσης του PAF με το σχήμα tenofovir-DF/emtricitabine/efavirenz και αύξηση της βιοσύνθεσης του PAF με το σχήμα abacavir/lamivudine/efavirenz, όταν χορηγήθηκαν σε δύο ομάδες ασθενών για χρονική διάρκεια 6 μηνών^{37,38}.

Παράγοντας Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων και Καρδιαγγειακός Κίνδυνος σε ασθενείς με HIV λοίμωξη υπό αντιρετροϊκό σχήμα με abacavir

Η αθηρογένεση είναι μία από τις αιτίες των διαφόρων καρδιαγγειακών παθολογικών καταστάσεων. Με την «νέα θεωρία της αθηρογένεσης με εμπλοκή του PAF» προτείνεται συγκεκριμένος μηχανισμός σύμφωνα με τον οποίο ο PAF φαί-



Εικόνα 2. Σχηματική απόδοση της πορείας μελέτης μεταβολισμού PAF και κυτταροκινών. Δείγμα αίματος συλλέχθηκε σε αντιπηκτικό διάλυμα κιτρικών. Στη συνέχεια το ολικό αίμα διαχωρίστηκε με φυγοκέντρηση σε πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια (PRP), και στη συνέχεια σε αιμοπετάλια, λευκοκύτταρα και ερυθροκύτταρα μέσω διαδοχικών φυγοκεντρήσεων και εκπλύσεων. Οι ειδικές δραστικότητες των PAF-CPT και Lyso-PAF-AT στα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια προσδιορίστηκαν μέσω ενζυμικής δοκιμασίας ακολουθούμενη από καθαρισμό των προϊόντων της αντίδρασης με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (TLC) και βιολογική δοκιμασία σε πλυμένα αιμοπετάλια κουνελιού (WRPs). Η ειδική δραστικότητα της PAF-AH των αιμοπεταλίων, λευκοκυττάρων και ερυθροκυττάρων όπως και της LpPLA₂ στη περίπτωση του πλάσματος μετρήθηκαν μέσω ραδιενέργειας³⁸. Τα επίπεδα των κυτταροκινών και του VEGF μετρήθηκαν μέσω κυτταρομετρίας ροής.



Εικόνα 3. Σχηματική απόδοση της εκχύλισης, απομόνωσης και προσδιορισμού του PAF. Μετά τη συλλογή του αίματος έγινε άμεσα προσθήκη απόλυτης αιθανόλης και διαχωρισμός του πλάσματος από τα έμμορφα συστατικά με φυγοκέντρηση. Ακολούθησε εκχύλιση των λιπιδίων στο υπερκείμενο και στο ίζημα της φυγοκέντρησης με την μέθοδο Bligh-Dyer όπου και έγινε η παραλαβή του ελεύθερου PAF (free-PAF), δηλαδή αυτού που ευρίσκεται στο πλάσμα, και του δεσμευμένου PAF (bound-PAF), δηλαδή αυτού που ευρίσκεται δεσμευμένος στα κύτταρα του αίματος. Περαιτέρω καθαρισμός του PAF έγινε με χρωματογραφία στήλης και με γρήγη χρωματογραφία υψηλής πίεσης (HPLC). Τα επίπεδα του καθαρού PAF στα δείγματα μετρήθηκαν με βιολογική δοκιμασία σε πλυμένα αιμοπετάλια κουνελιού (WRPs)⁴¹.

νεταί να παίζει κεντρικό ρόλο στην πρόκληση της αθηρογένεσης³⁹, [http://www.chem.uoa.gr/research/PAF_mechanism.htm]. Τα επιμέρους στάδια του προτεινόμενου μηχανισμού έχουν αποδειχθεί από *in vitro* και *ex vivo* μελέτες⁴⁰.

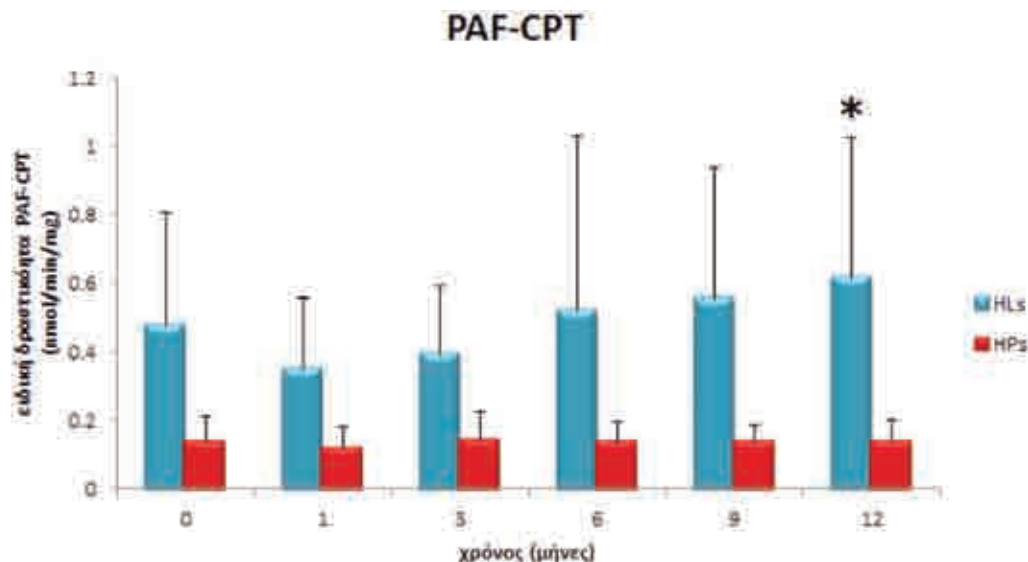
Η ερευνητική μας ομάδα έχει δημοσιεύσει τα αποτελέσματα μελέτης σχετικά με την επίδραση της HAART με abacavir στο μεταβολισμό του PAF για 6 μήνες³⁸. Ολοκληρώθηκαν οι μετρήσεις (που δεν έχουν ακόμα δημοσιευτεί) για τους συμμετέχοντες 10 άρρενες συμπτωματικούς ασθενείς με HIV λοίμωξη οι οποίοι μελετήθηκαν συνολικά για διάστημα 12 μηνών με 6 αιμοληψίες. Η πρώτη προσδιορίζεται ως baseline (t=0) και λαμβάνει χώρα πριν την έναρξη αγωγής με το σχήμα abacavir/lamivudine/efavirenz, ενώ στη συνέχεια ακολουθούν οι χρονικές στιγμές 1,3,6,9,12 μή-

νες. Στα δείγματα αυτά εξετάστηκαν τα επίπεδα και ο μεταβολισμός του PAF όπως και ορισμένες από τις σημαντικότερες κυτταροκίνες που σχετίζονται με την HIV λοίμωξη (Εικόνες 2, 3).

Από τα βασικά ανθρωπομετρικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά της ομάδας των ασθενών (Πίνακας 1), παρατηρείται στατιστικώς σημαντική αύξηση των CD4 κυττάρων ήδη από τον 1^ο μήνα θεραπείας. Σταδιακά υπάρχει πτώση του ιικού φορτίου όπου στον 6^ο μήνα είναι μη ανιχνεύσιμο για όλους τους ασθενείς. Η ολική χοληστερόλη, η HDL και η LDL αυξάνονται στατιστικώς σημαντικά από τον 1^ο μήνα. Αντιθέτως, το BMI και τα τριγλυκερίδια παραμένουν σχετικά σταθερά. Τα ανωτέρω είναι συμβατά με τη συνήθη ανταπόκριση μη προθεραπευμένων ασθενών μετά την έναρξη

Πίνακας 1. Ανθρωπομετρικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά των HIV ασθενών υπό το σχήμα με abacavir για το διάστημα 12 μηνών. *P<0.05.

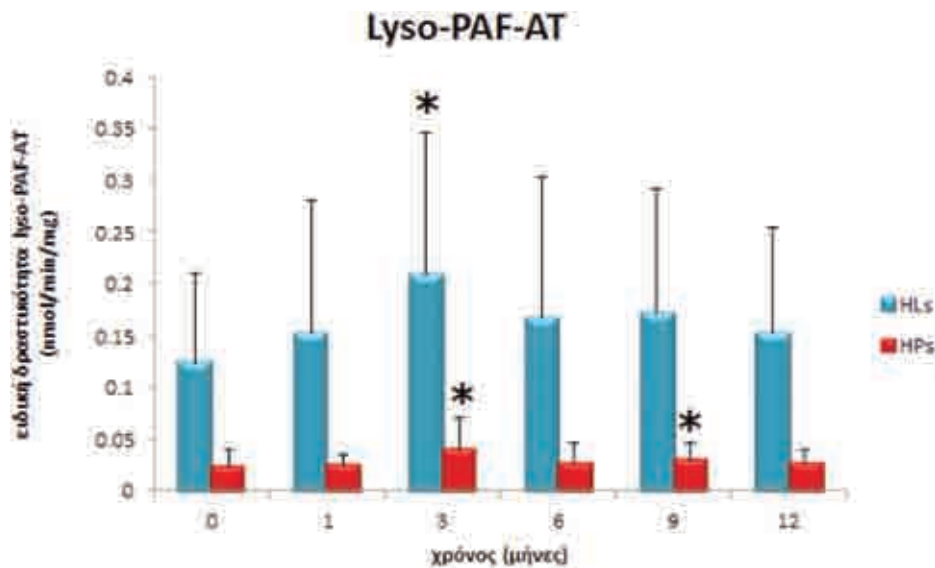
	Baseline (0 μήνας)	1 ^{ος} μήνας	3 ^{ος} μήνας	6 ^{ος} μήνας	9 ^{ος} μήνας	12 ^{ος} μήνας
Ηλικία (έτη)	35±10	-	-	-	-	-
CD4 (κύτταρα/μL)	296±80	394±75*	479±147*	464±97*	504±168*	567±265*
Ιικό Φορτίο (αντίγραφα/mL)	80150±92050	(80%)260±171* (20%)<50*	(10%)107* (90%)<50*	<50*	<50*	<50*
BMI (Kg/m ²)	25.3±3.7	25.3±3.4	25.5±3.5	25.7±3.6	25.6±3.8	25.8±3.2
Ολική Χοληστερόλη (TC) (mg/dL)	159±28	206±45*	206±44*	206±41*	213±41*	211±30*
HDL Χοληστερόλη (mg/dL)	35±8	41±10*	43±10*	45±6*	42±7*	43±9*
LDL Χοληστερόλη (mg/dL)	100±23	118±39*	123±39*	124±24*	115±37	121±30*
Τριγλυκερίδια (TG) (mg/dL)	128±101	279±366	221±260	184±155	294±272*	272±297



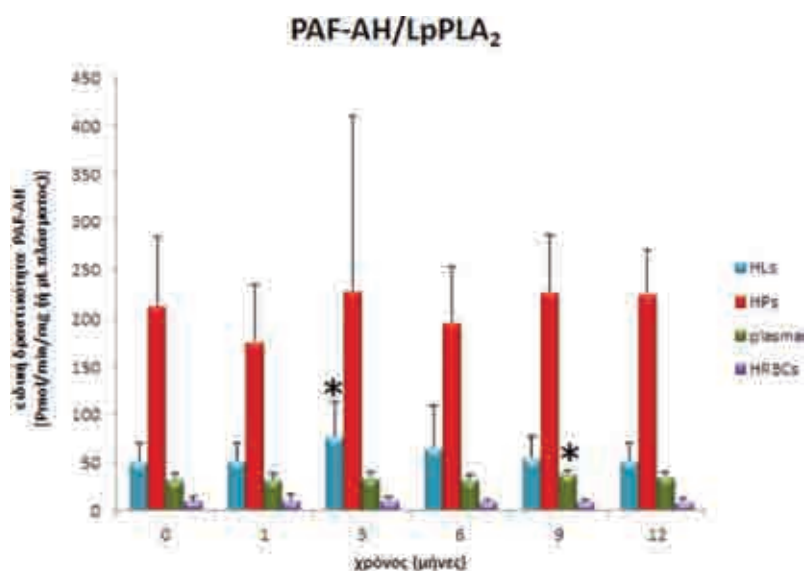
Σχήμα 1. Μέτρηση της ειδικής δραστηριότητας της PAF-CPT λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων. Παρατηρείται στατιστικώς σημαντική αύξηση της ειδικής δραστηριότητας της PAF-CPT των λευκοκυττάρων τον 12^ο μήνα αγωγής (p=0.012), ενώ στα αιμοπετάλια η ειδική δραστηριότητα παραμένει σταθερή. *P<0.05.

HAART⁴². Μέχρι τώρα ήταν γνωστή η εμπλοκή του PAF στην HIV λοίμωξη και η επίδραση της HAART στο μεταβολισμό του³⁵. Με τα αποτελέσματα αυτά διαπιστώνεται ότι ακόμα και ένα αντιρετροϊκό σχήμα που είναι αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση της λοίμωξης μειώνοντας το ιικό φορτίο και αυξάνοντας τα CD4 έχει και μια προφλεγμονώδη δράση η οποία μπορεί να σχετίζεται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Το σχήμα με abacavir επάγει τη βιοσύνθεση και αυξάνει τα επίπεδα του PAF. Συγκεκριμένα, ενεργοποιείται η βιοσυνθετική πορεία αναδιαμόρφωσης τον 3^ο μήνα στα λευκοκύτταρα και τους 3^ο και 9^ο στα αιμοπετάλια (Σχήμα 2), που είναι υπεύθυνα συνήθως για την

οξεία φλεγμονή. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία στον 3^ο με 6^ο μήνα αγωγής παρατηρείται η αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η *de novo* βιοσυνθετική πορεία, που είναι υπεύθυνα για τις χρόνιες φλεγμονές, ενεργοποιείται στα λευκοκύτταρα τον 12^ο μήνα (Σχήμα 1) δείχνοντας μια τάση αύξησης των επιπέδων PAF, η οποία μπορεί να προκαλείται είτε από το σχήμα, είτε από τον ιό, είτε από την αλληλεπίδρασή τους στον οργανισμό. Γνωρίζοντας ότι η PAF-AH αποικοδομεί τον PAF, ο οποίος είναι αθηρογόνος παράγοντας, μπορεί να θεωρηθεί ως αντι-αθηρογόνο ένζυμο και ως μια απάντηση του οργανισμού στην αύξηση των επιπέδων του PAF. Σύμφωνα με τα ανωτέρω η αύξηση του εν-



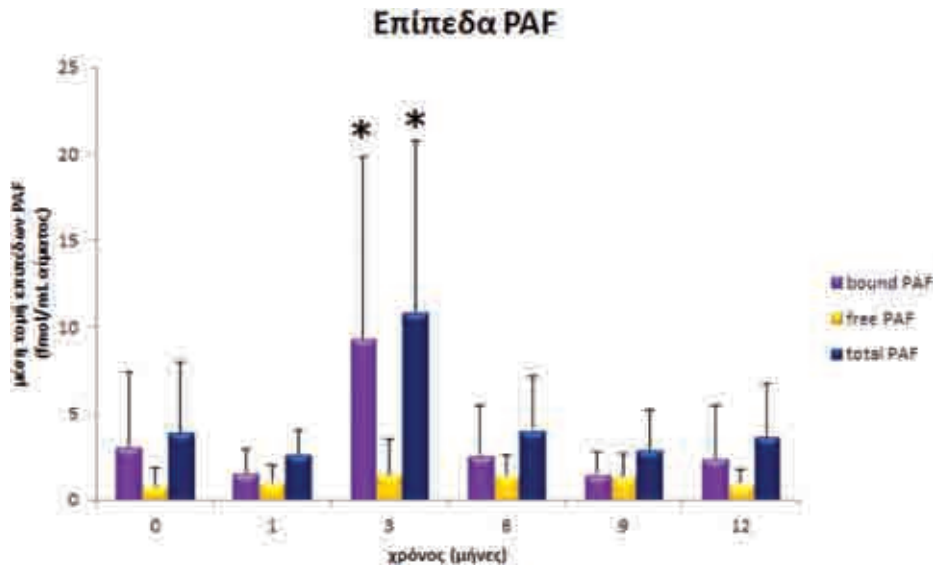
Σχήμα 2. Μέτρηση της ειδικής δραστηριότητας της lyso-PAF-AT λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων. Παρατηρείται στατιστικώς σημαντική αύξηση της ειδικής δραστηριότητας της lyso-PAF-AT των λευκοκυττάρων τον 3^ο μήνα αγωγής (p=0.043), ενώ των αιμοπεταλίων τον 3^ο (p=0.029) και τον 9^ο μήνα (p=0.055). *P<0.05.



Σχήμα 3. Μέτρηση της ειδικής δραστηριότητας της PAF-AH λευκοκυττάρων, αιμοπεταλίων και ερυθροκυττάρων και στο πλάσμα της LpPLA₂. Παρατηρείται στατιστικώς σημαντική αύξηση της ειδικής δραστηριότητας της PAF-AH των λευκοκυττάρων τον 3^ο μήνα αγωγής (p=0.064), ενώ των αιμοπεταλίων και των ερυθροκυττάρων παραμένει σταθερή. Η ειδική δραστηριότητα της LpPLA₂ αυξάνεται στατιστικώς σημαντικά τον 9^ο μήνα αγωγής (p=0.001). *P<0.05.

ζύμου τον 3^ο μήνα στα λευκοκύτταρα και τον 9^ο στο πλάσμα (Σχήμα 3) είναι συμβατή με την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς υπό abacavir. Η αύξηση των επιπέδων PAF τον 3^ο μήνα (Σχήμα 4) επιβεβαιώνει ουσιαστικά τον παραπάνω συλλογισμό. Όσον αφορά στις κυτταροκίνες (Πίνακας 2), οι ιντερλευκίνες 1β, 6, 10 διατηρούν σταθερά επίπεδα καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής ενώ η προφλεγ-

μονώδης ιντερλευκίνη 12p70 εμφανίζει μια τάση αύξησης (p=0.097) στον 1^ο μήνα αγωγής. Ο TNFα παρουσιάζει μια στατιστικώς σημαντική αύξηση (p=0.028) μόνο τον πρώτο μήνα της αγωγής, επιστρέφοντας έπειτα στα αρχικά επίπεδα, και η IL-8 όπως και ο VEGF ήταν στα όρια του μη ανιχνεύσιμου με αυτή τη μέθοδο. Από τα αποτελέσματα αυτά, διαπιστώνεται ότι δεν υπάρχουν σημαντικές διαφοροποι-



Σχήμα 4. Μέτρηση των επιπέδων του PAF. Τα επίπεδα του δεσμευμένου και του ολικού PAF αυξάνονται στατιστικώς σημαντικά τον 3^ο μήνα αγωγής ($p=0.044$ και 0.028 αντίστοιχα) επανερχόμενα κατόπιν στα αρχικά επίπεδα. * $P<0.05$.

Πίνακας 2. Μέσος όρος (pg/mL) των ILs που μετρήθηκαν σε HIV ασθενείς υπό το σχήμα με abacavir για το διάστημα 12 μνών. * $P<0.05$, # $P<0.1$

ILs (pg/mL)	t=0	t=1	t=3	t=6	t=9	t=12
IL-1β	64.79	100.89	105.95	85.66	47.15	72.38
IL-6	78.98	141.00	151.33	85.76	96.00	118.66
IL-10	51.02	85.43	74.30	56.87	59.76	38.01
IL-12p70	83.26	147.74#	134.66	167.97	94.90	80.15
TNFα	171.62	321.96*	255.89	185.92	165.17	116.31

ήσεις στα επίπεδα κυτταροκινών. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι ο PAF είναι πιο ευαίσθητος δείκτης για την αξιολόγηση της φλεγμονής, σύμφωνα με τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν. Παρ' όλα αυτά, γνωρίζοντας ότι ο PAF επάγει τη βιοσύνθεση του TNFα και *vice versa*, η αύξηση του TNFα τον 1^ο μήνα αγωγής ακολουθούμενη από την αύξηση του PAF τον 3^ο μήνα έρχεται να επαληθεύσει τη θεωρία περί εμπλοκής του PAF στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Συμπεράσματα

Όπως προκύπτει από τα ευρήματά μας, πιθανόν οι παραπάνω διεργασίες, στις οποίες εμπλέκεται ο PAF, να αποτελούν έναν από τους μηχανισμούς αύξησης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με HIV λοίμωξη που λαμβάνουν abacavir. Για την επιβεβαίωση της παραπάνω θεωρίας αλλά και την εξακρίβωση του ακριβούς μηχανισμού επίδρασης

του abacavir στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, χρειάζονται περισσότερα πειράματα. Για την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στο πλαίσιο της HIV λοίμωξης θα ήταν πιθανόν χρήσιμη η χορήγηση στατινών σε επιλεγμένους ασθενείς, όπως προτείνεται και από την βιβλιογραφία⁴³.

Βιβλιογραφία

- Grecele P, Falcinelli E, Sebastiano M. Endothelial and platelet function alterations in hiv patients. *Thrombosis Research* 2012; 129:301-308.
- Currier JS, Taylor A, Boyd F, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:506-12.
- Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP et al. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:471-7.
- Triant VA, Lee H, Hadigan C. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2506-12.

5. Grunfeld C, Delaney J, Wanke C, et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurements from the FRAM study. *AIDS* 2009; 23:1841-9.
6. Lundgren J, Reiss P, Worm S, et al. Risk of myocardial infarction with exposure to specific ARV from the PI, NNRTI, and NRTI drug classes: the DAD study. In: Abstracts of the Sixteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal, 2009. Abstract 44LB. Foundation for Retrovirology and Human Health, Alexandria, VA, USA.
7. Pricilla Y, Peter W. Hunt, Yuaner Wu, et al. Association of abacavir and impaired endothelial function in treated and suppressed HIV-infected patients. *Aids* 2009; 23(15):2021-2027.
8. Phillips AN, Carr A, Neuhaus J, et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther* 2008; 13:177-87.
9. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al. Impact of specific NRTI and PI exposure on the risk of myocardial infarction: a case-control study nested within FHDH ANRS CO4. In: Abstracts of the Sixteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal, 2009. Abstract 43LB. Foundation for Retrovirology and Human Health, Alexandria, VA, USA.
10. Durand M, Sheehy O, Baril J-G, et al. Relation between use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) and risk of myocardial infarction (MI): a nested case control study using Quebec's public health insurance database (QPHID). In: Abstracts of the Fifth International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, South Africa, 2009. Abstract TUPEB175.
11. Benson C, Ribaudo H, Zheng E, et al. No association of abacavir use with risk of myocardial infarction or severe cardiovascular disease events: results from ACTG A5001. In: Abstracts of the Sixteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal, 2009. Abstract 721. Foundation for Retrovirology and Human Health, Alexandria, VA, USA.
12. Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:20-8.
13. Bedimo R, Westfall A, Drechsler H, et al. Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular disease in the HAART era. In: Abstracts of the Fifth International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, South Africa, 2009. Abstract MOAB202.
14. Cooper D, Bloch M, Humphries A, et al. Simplification with fixed-dose tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine in adults with suppressed HIV replication: the STEAL study, a randomized, open-label, 96-week, non-inferiority trial. In: Abstracts of the Sixteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Montreal, 2009. Abstract 576. Foundation for Retrovirology and Human Health, Alexandria, VA, USA.
15. Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al; D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008; 26:371(9622):1417-26.
16. Demopoulos CA, Pinckard RN, Hanahan DJ. Platelet-activating factor. Evidence for 1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphorylcholine as the active component (a new class of lipid chemical mediators). *Journal of Biological Chemistry* 1979; 254(19):9355-9358.
17. Hanahan DJ, Demopoulos CA, Liehr J, et al. Identification of platelet activating factor isolated from rabbit basophiles as acetyl glyceryl ether phosphorylcholine. *Journal of Biological Chemistry* 1980; 255(12):5514-5516.
18. Pinckard RN, McManus LM, Demopoulos CA, et al. Molecular pathobiology of acetyl glyceryl ether phosphorylcholine: evidence for the structural and functional identity with platelet-activating factor. *J Reticuloendothel Soc* 1980; 28(Suppl):95s-103s.
19. McManus LM, Hanahan DJ, Demopoulos CA, et al. Pathobiology of the intravenous infusion of acetyl glyceryl ether phosphorylcholine (AGEPC), a synthetic platelet-activating factor (PAF), in the rabbit. *J Immunology* 1980; 124:2919-2924.
20. Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM, et al. The platelet-activating factor signaling system and its regulators in syndromes of inflammation and thrombosis. *Crit Care Med* 2002; 30(5 Suppl):S294-301.
21. Benveniste J. Platelet-activating factor, a new mediator of anaphylaxis and immune complex deposition from rabbit and human basophils. *Nature* 1974; 249:581-582.
22. Antonopoulou S, Nomikos T. Role in inflammation and atherosclerosis (Bioactive Phospholipids), Chapter 4, 2008:85-134.
23. Stafforini DM, McIntyre TM, Zimmerman GA, et al. Platelet-activating factor, a pleiotropic mediator of physiological and pathological processes. *Crit Rev Cl Lab Sci* 2003; 40(6):643-672.
24. McManus LM, Pinchard RN. PAF, a putative mediator of oral inflammation. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 2000; 11(2): 240-258.
25. Honda Z, Ishii S, Shimizu T. Platelet-activating factor receptor. *J Biochem.* 2002; 131(6):773-9.
26. Negro Alvarez JM, Miralles Lopez JC, Ortiz Martinez JL, et al. Platelet-activating factor antagonists. *Allergol Immunopathol* 1997; 25(5): 249-58
27. Feuerstein G, Rabinovici R, Leor J, et al. Platelet-activating factor and cardiac diseases: therapeutic potential for PAF inhibitors. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1997; 15(3):255-84.
28. Snyder F. Platelet-activating factor and its analogs: metabolic pathways and related intracellular processes. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1254:231-49.
29. Tsoupras AB, Fragopoulou E, Nomikos T, et al. Characterization of the de novo biosynthetic enzyme of platelet activating factor, DDT-insensitive cholinephosphotransferase, of human mesangial cells. *Mediators Inflamm* 2007; 2007:27683.
30. Shindou H, Hishikawa D, Nakanishi H, et al. A single enzyme catalyzes both platelet-activating factor production and membrane biogenesis of inflammatory cells. Cloning and characterization of acetyl-CoA:LY-SO-PAF acetyltransferase. *J Biol Chem* 2007; 282(9):6532-9.
31. Stafforini DM, McIntyre TM, Carter ME, et al. Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase. Association with lipoprotein particles and role in the degradation of platelet-activating factor. *J Biol Chem* 1987; 262:4215-22.
32. Plaeger SF, Collins BS, Musib R. Immune Activation in the Pathogenesis of Treated Chronic HIV Disease: A Workshop Summary. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; 28(5):469-77
33. Del Sorbo L, Arese M, Giraudo E, et al. Tat-induced platelet-activating factor synthesis contributes to the angiogenic effect of HIV-1 Tat. *Eur J Immunol* 2001; 31(2):376-83.
34. Arese M, Ferrandi C, Primo L, et al. HIV-1 Tat protein stimulates in vivo vascular permeability and lymphomononuclear cell recruitment. *J Immunol* 2001; 15166(2):1380-8.
35. Tsoupras AB, Chini M, Tsogas N, et al. Anti-platelet-activating factor effects of highly active antiretroviral therapy (HAART): a new insight in the drug therapy of HIV infection? *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; 24(8):1079-86.
36. Tsoupras AB, Chini M, Mangafas N, et al. Platelet-Activating Factor and Its Basic Metabolic Enzymes in Blood of Naive HIV-Infected Patients. *Angiology* 2012; 63(5):343-52.
37. Chini M, Tsoupras AB, Mangafas N, et al. Effects of HAART on Platelet-Activating Factor Metabolism in Naive HIV-Infected Patients I: Study of the Tenofovir-DF/Emtricitabine/Efavirenz HAART Regimen *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011.
38. Chini M, Tsoupras AB, Mangafas N, et al. Effects of highly active antiretroviral therapy on platelet activating factor metabolism in naive HIV-infected patients: ii) study of the abacavir/lamivudine/efavirenz HAART regimen. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2012; 25(1):247-58.

39. Demopoulos CA, Karantonis HC and Antonopoulou S. Platelet activating factor- a molecular link between atherosclerosis theories. *Eur J Lipid Sci Technol* 2003; 150,705.
40. Αντωνοπούλου Σ, Δημόπουλος ΚΑ. Αθηρογένεση. Αναστολή σχηματισμού και υποστρόφι αθηρωματικών πλακών. *Καρδιολογική Γνώμη* 2007, 2:158.
41. Demopoulos CA, Andrikopoulos NK, Antonopoulou S. A simple and precise method for the routine determination of Platelet-Activating Factor in blood and urine. *Lipids* 1979; 29:305.
42. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *JAIDS* 2010; 55(1):49-57.
43. Paraskevas KI, Katsiki N, Tzovaras AA, et al. Peripheral Arterial Disease and HIV-Positive Patients. *Angiology* 2011; 62(1) 7-9.

Η μεταγευματική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων ως πιθανός μηχανισμός ανάπτυξης της αθηρωματικής πλάκας

Αναστασία Μικελλίδη, Τζώρτζης Νομικός

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Λέξεις ευρετηρίου:

Μεταγευματική υπεργλυκαιμία, Μεταγευματική υπερλιπιδαιμία, Αιμοπετάλια, Αθηρογένεση, Παράγοντας Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (PAF)

Τα αιμοπετάλια αποτελούν κύτταρα που κατέχουν κομβικό ρόλο στη δημιουργία της αθηροσκλήρωσης αφού όταν ενεργοποιηθούν αλληλεπιδρούν με το αγγειακό ενδοθήλιο και τα λευκοκύτταρα εκκρίνοντας πλήθος βιοδραστικών μεσολαβητών που ενισχύουν το φαινόμενο της αθηρογένεσης. Κατανάλωση γευμάτων υψηλού ενεργειακού περιεχομένου οδηγούν σε υπερβολικές αυξήσεις γλυκόζης και λιποειδών στο αίμα, των οποίων ο μεταγευματικός μεταβολισμός επάγει οξειδωτικό στρες. Το μεταγευματικό επαγόμενο οξειδωτικό στρες επάγει φλεγμονώδη απόκριση, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, τα οποία συμμετέχουν ενεργά στην διαδικασία της αθηρογένεσης και την ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας, μέσω των μεσολαβητών που εκκρίνουν και την προσκόλληση τους στο ενδοθήλιο και στα λευκοκύτταρα. Ο Παράγοντας Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων, μόριο κλειδί για τη δημιουργία της αθηροσκλήρωσης, πιθανόν να παράγεται κατά το μεταγευματικό στάδιο, καθώς οι συνθήκες που επικρατούν, ευνοούν το σχηματισμό του από πληθώρα κυττάρων, και να προάγει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μέσω της παρεμπόδισης της φυσιολογικής ανασταλτικής δράσης της ινσουλίνης στα αιμοπετάλια. Δεδομένου ότι ο σύγχρονος δυτικός τρόπος διατροφής, περιλαμβάνει συχνά γεύματα με μεγάλο θερμιδικό περιεχόμενο που επάγουν την καθημερινή μεταγευματική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και αυτά με τη σειρά τους την ενεργοποίηση των μηχανισμών αθηρογένεσης είναι απαραίτητο να διευκρινιστούν οι μηχανισμοί αυτοί και στη συνέχεια τα διατροφικά χαρακτηριστικά των γευμάτων τα οποία θα μπορούσαν να διατηρήσουν τη μεταγευματική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων σε χαμηλά επίπεδα.

Εισαγωγή

Τα αιμοπετάλια είναι μικρά, διαμέτρου 2-5 μm, ακανόνιστου σχήματος, απύρνα κυτταρικά θραύσματα, τα οποία παράγονται στο μυελό των οστών μετά από την διάσπαση των μεγακαρυοκυττάρων. Διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην επίσχεση μίας αιμορραγίας, αφενός συμβάλλοντας ενεργά στο σχηματισμό του θρόμβου αφετέρου συμμετέχοντας στην πήξη του αίματος. Πέρα από την φυσιολογικό τους ρόλο στην αιμόσταση, τα αιμοπετάλια συμμετέχουν ενεργά στην έναρξη της αθηρογένεσης, στην εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας και στον σχηματισμό θρόμβου κατά την ρήξη της αθηρωματικής πλάκας με συνέπεια την εμβολή και την πρόκληση ισχαιμικών επεισοδίων¹⁻⁵.

Η κατανάλωση γευμάτων υψηλού θερμιδικού περιεχομέ-

νου και υψηλών συγκεντρώσεων σε επεξεργασμένους υδατάνθρακες και λιποειδή, είναι δυνατόν να οδηγήσει σε παροδικές υπερβολικές αυξήσεις των ενεργειακών υποστρωμάτων (γλυκόζη, τριακυλογλυκερόλες, ελεύθερα λιπαρά οξέα), τα οποία κατά τον μεταβολισμό τους επάγουν το σχηματισμό υπερβολικών ποσοτήτων ελευθέρων ριζών. Το επαγόμενο, από το μεταγευματικό μεταβολισμό, οξειδωτικό στρες διεγείρει ένα καταρράκτη βιοχημικών αντιδράσεων στην κυκλοφορία που οδηγούν στην φλεγμονή, στην αγγειακή δυσλειτουργία και διαταραχές στο σύστημα πήξης^{6,7}. Το 1979 ο ZilverSmith συνέδεσε τη αθηροσκλήρωση με τη μεταγευματική κατάσταση και από τότε αρκετές είναι οι μελέτες οι οποίες κατάφεραν να συσχετίσουν την μεταγευματική κατάσταση με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, διαταραχές στο σύστημα πήξης, την εμφάνιση οξειδωτικού στρες και φλεγμονής^{8,9}. Επιπλέον, ο μεταγευματικός μεταβολισμός, τόσο σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας όσο και υπερλιπιδαιμίας, συσχετίστηκε άμεσα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο¹⁰⁻¹². Μέρος της ερμηνείας των παραπάνω παρατηρήσεων αποτελεί και η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων κάτω

* Διεύθυνση Επικοινωνίας: Τζώρτζης Νομικός, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Ελ. Βενιζέλου 70, Καλλιθέα
E-mail: tnomikos@hua.gr

από τις συνθήκες που επικρατούν στην μεταγευματική κατάσταση, τα οποία με τη σειρά τους, μέσω του σχηματισμού αιμοπεταλιακών θρόμβων, της έκκρισης προφλεγμονωδών μεσολαβητών αλλά και της σύνδεσής τους στο ενδοθήλιο και τα λευκοκύτταρα επάγουν μηχανισμούς που οδηγούν σε αθηρογένεση.

Μεταγευματική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και αθηρογένεση

Συμμετοχή των αιμοπεταλίων στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας

Η συμμετοχή των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων στο σχηματισμό θρόμβου σε παθολογικές καταστάσεις, όπως η αθηροσκλήρωση είναι ένα γεγονός ευρύτατα μελετημένο. Ρήξη της αθηρωματικής πλάκας έχει ως αποτέλεσμα την έκθεση του υποενδοθηλιακού κολλαγόνου τύπου I, στην κυκλοφορία, το οποίο διεγείρει την ενεργοποίηση και την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο σημείο διάνοιξης της πλάκας και την δημιουργία θρόμβου, ο οποίος μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα το έμφραγμα του μυοκαρδίου, τον αιφνίδιο θάνατο, το ισχαιμικό και το εγκεφαλικό επεισόδιο^{4,5,13}.

Πληθώρα πρόσφατων ερευνητικών δεδομένων καταδεικνύουν ότι τα αιμοπετάλια είναι πιθανόν να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην έναρξη όσο και στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης είτε μέσω αλληλεπίδρασης των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων με τα κύτταρα του ενδοθηλίου και τα λευκοκύτταρα^{14,15}, είτε μέσω απελευθέρωσης διαφόρων μεσολαβητών, οι οποίοι έχει βρεθεί ότι προάγουν την φλεγμονή (μόρια προσκόλλησης, χυμοκίνες, πρωτεΐνες πήξης και ινωδολύσης, αυξητικοί παράγοντες και μόρια τα οποία διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα)¹⁶.

Ο τραυματισμός ενός αγγείου, ο οποίος έχει προκαλέσει καταστροφή των ενδοθηλιακών κυττάρων, έχει ως αποτέλεσμα την έκθεση, προς τον ενδοαγγειακό χώρο, πρωτεϊνών του συνδετικού ιστού του υποενδοθηλιακού χώρου όπως το κολλαγόνο και ο ακινητοποιημένος σε αυτό vWF (παράγοντας von Willebrand). Η καταστροφή των ενδοθηλιακών κυττάρων και η αποκάλυψη του υποενδοθηλιακού χώρου έχει ως αποτέλεσμα την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στον ακινητοποιημένο vWF, διαμέσου του υποδοχέα GPIIb/IX/V¹⁷ και στο κολλαγόνο, διαμέσου του υποδοχέα GPVI¹⁸⁻²⁰. Η σύνδεση των αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο προκαλεί την ενεργοποίησή τους και την μετέπειτα έκκριση από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και άλλων παραγόντων ενεργοποίησης, πέραν του κολλαγόνου όπως η θρομβίνη, το θρομβοξάνιο A₂ (TxA₂), το ADP και ο Παράγοντας Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (Platelet Activating Factor, PAF)²¹. Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, προκαλεί αλλαγή στην διαμόρφωση του υποδοχέα GPIIb/IIIa στον οποίο προσδένεται το ινωδογόνο μέσω του οποίου προσκολλώνται νέα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, με τελικό αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός αιμοπεταλιακού θρόμβου μέσα στο αγγείο^{22,23}.

Παράλληλα, στην περιοχή του ενδοθηλίου όπου βρίσκονται προσκολλημένα τα αιμοπετάλια απαντώνται υψηλές συγκεντρώσεις ενεργοποιητικών παραγόντων των αιμοπεταλίων, όπως το κολλαγόνο, η θρομβίνη, το ADP και ο PAF, ενώ εμφανίζονται σε χαμηλά επίπεδα προστατευτικοί ρυθμιστικοί παράγοντες, όπως το NO και η προστακυκλίνη (PGI₂). Επιπλέον ο PAF, ο οποίος βρίσκεται στη μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων²⁴, υπό αυτές τις συνθήκες, ενεργοποιεί και προκαλεί την συσσώρευση των αιμοπεταλίων²⁵, ενώ διεγείρει την μετάφραση ήδη αποθηκευμένων mRNA των αιμοπεταλίων προς σχηματισμό και έκκριση διαφόρων αυξητικών παραγόντων, χυμοκινών και κυτταροκινών. Συγκεκριμένα υπό την επίδραση του PAF, τα αιμοπετάλια σχηματίζουν και εκκρίνουν την κυτταροκίνη IL-1, η οποία μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων^{26,27}. Το αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων είναι η ενίσχυση των επιπέδων των προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών και η αποκοκκίωση τους, επάγοντας έτσι μοριακές αλλαγές και ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενώ παράλληλα διεγείρουν την ενεργοποίηση και την στρατολόγηση των μονοκυττάρων στο κυτταρικό τοίχωμα, ένα στάδιο το οποίο αποτελεί κλειδί στην δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας. Τα μονοκύτταρα τα οποία συναθροίζονται στο σημείο, αλληλεπιδρούν με τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια μέσω της γλυκοπρωτεΐνης πρόσδεσης της P-σελεκτίνης-1 (PSGL-1) και του CD11b/CD18 των μονοκυττάρων με την P-σελεκτίνη και το GPIb-IX-V αντίστοιχα των αιμοπεταλίων. Οι αλληλεπιδράσεις των μονοκυττάρων με τα αιμοπετάλια προάγουν την περαιτέρω ενεργοποίησή τους και την παραγωγή διαφόρων μεσολαβητών, όπως δραστικών μορφών οξυγόνου, του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα (PDGF), χημειοτακτικών πρωτεϊνών των μονοκυττάρων και κυτταροκινών. Οι μεσολαβητές αυτοί ενισχύουν περαιτέρω την παρατηρούμενη διέγερση και συνεισφέρουν στην μετανάστευση και στον πολλαπλασιασμό των μονοκυττάρων και των λείων μυϊκών κυττάρων προάγοντας τον σχηματισμό του αθηρώματος^{28,29}.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, μη τραυματισμένο και μη ενεργοποιημένο ενδοθήλιο, δεν αλληλεπιδρά με τα αιμοπετάλια, ενώ ρυθμίζει την ενεργοποίησή τους μέσω έκκρισης αναστολέων ενεργοποίησης τους όπως η προστακυκλίνη (PGI₂) και το NO³⁰. Τα τελευταία χρόνια, έχει γίνει κατανοητό ότι δεν είναι απαραίτητη η διάρρηξη και ο τραυματισμός του ενδοθηλίου των αγγείων, για να παρατηρηθεί αλληλεπίδραση του με τα αιμοπετάλια. Πληθώρα μελετών σε πειραματόζωα υποστηρίζουν ότι η αθηροσκλήρωση αποτελεί μία φλεγμονώδη διαδικασία στην οποία ενεργή συμμετοχή φαίνεται να έχουν τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, τόσο κατά την έναρξη όσο και κατά την εξέλιξη της^{15,31,32}. Μελέτες που έγιναν σε ποντίκια έδειξαν ότι η προσκόλληση των αιμοπεταλίων σε μη τραυματισμένο αλλά ενεργοποιημένο ενδοθήλιο προκαλεί προσκόλληση παρόμοια με την προσκόλλησή των αιμοπεταλίων σε τραυματισμένο αγγείο και περιλαμβάνει την ενεργοποίησή τους και την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, τον σχηματισμό του αιμοπεταλιακού θρόμβου και

Πίνακας 1. Επιδημιολογικές μελέτες, οι οποίες διερεύνησαν τη σχέση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Μελέτη	Πληθυσμός	Διάρκεια	Αποτελέσματα
Μελέτη της Honolulu ³⁹	6400 άτομα μη διαβητικά	12 έτη	Ισχυρή συσχέτιση της μεταγευματικής γλυκαιμίας με τη στεφανιαία νόσο και τον στεφανιαίο θάνατο. Τιμές μεταξύ 157-185mg/dl συσχετίστηκαν με διπλάσια θνητότητα σε σχέση με τιμές μικρότερες 144mg/dl
Whitehall study ⁴⁰	18 403 άτομα μη διαβητικά	33 έτη	Γραμμική συσχέτιση του μετά φόρτιση σακχάρου με την στεφανιαία θνητότητα σε επίπεδα σακχάρου μεγαλύτερα από 86 mg/dl
Μελέτη DECODE ⁴¹	25 000 άτομα (μη διαβητικά, διαβητικά, με IGT και με IFT)	10 έτη	Το μεταγευματικό σάκχαρο βρέθηκε να είναι ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού θανάτου (και μετά από προσαρμογή με το σάκχαρο νηστείας). Δεν βρέθηκε να συμβαίνει αυτό με το σάκχαρο νηστείας.
Μελέτη DIS ⁴²	6000 άτομα διαβητικά	11 έτη	Το μεταγευματικό σάκχαρο , αλλά όχι το σάκχαρο νηστείας , παρουσίαζε σημαντική και ανεξάρτητη σχέση με το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τον καρδιαγγειακό θάνατο.
Μελέτη DECODE ⁴³	25 000 άτομα (μη διαβητικά, διαβητικά, με IGT και με IFT)	10 έτη	Η μεταγευματική γλυκόζη βρέθηκε να είναι ισχυρότερος παράγοντας της γλυκόζης νηστείας και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C), όσον αφορά την συσχέτιση με την πρώιμη αθηρωμάτωση (συσχετίστηκε το πάχος του εσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας με τα επίπεδα γλυκόζης).
Μελέτη της Βερόνα ⁴⁴	3000 άτομα διαβητικά	10 έτη	Οι ασθενείς που παρουσίαζαν συντελεστή διακύμανσης της γλυκόζης νηστείας 20% (δηλαδή παρουσίαζαν μεταγευματικά σάκχαρα μεγαλύτερα κατά 20% των σακχάρων νηστείας) είχαν υψηλότερο ποσοστό θνητότητας ανεξάρτητα από το μέσο σάκχαρο νηστείας.

την θρόμβωση³³. Επιπλέον, χρόνια έγχυση ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων σε ποντίκια με δυσλιπιδαιμία είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της αθηρογένεσης^{5,34} ενώ σε πειραματόζωα στα οποία προκλήθηκε αθηροσκλήρωση, φάνηκε ότι η έγκαιρη χορήγηση αναστολέα του υποδοχέα του ADP, έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της αθηρωματικής πλάκας κατά 47% και την βελτίωση της σταθερότητας της, αυξάνοντας το ποσοστό της σε ινώδες κατά 31%³⁵. Σε υπερχοληστερολαιμικά κουνέλια και σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια με ανεπάρκεια σε ApoE, μέσω μικροσκοπικής ενδοσκοπησης, βρέθηκε προσκόλληση ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων σε περιοχές αθηρωματικής βλάβης, πριν αυτή να είναι δυνατόν να παρατηρηθεί^{15,36,37}. Επιπλέον, σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια με ανεπάρκεια σε ApoE, βρέθηκε ότι τα κυκλοφορούντα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια αυξάνουν το σχηματισμό του αθηρώματος με τρόπο εξαρτώμενο από την Ρ-σελεκτίνη, ενώ διακοπή του σήματος της πρόσδεσης του μορίου προσκόλλησης CD40 στον υποδοχέα του στα αιμο-

πετάλια (CD40L), μειώνει το μέγεθος και βελτιώνει την σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας³⁸. Παρόλο που τα δεδομένα σε αιμοπετάλια είναι πολλά, σε ανθρώπους είναι ελάχιστα και αφορούν κυρίως μελέτες οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί *in vitro*. Συγκεκριμένα, μελέτες σε μονοστοιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων, έδειξαν ότι τα αιμοπετάλια δύναται να προσκολληθούν σε μη τραυματισμένα αλλά ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω της γλυκοπρωτεΐνης, υποδοχέα, των αιμοπεταλίων GPIIb/IIIa^{6,7}.

Μεταγευματική κατάσταση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων

Μεταγευματική υπεργλυκαιμία και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων

Λόγω της παρατηρούμενης ενεργοποίησης των μηχανισμών θρόμβωσης στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, δόθηκε το έναυσμα στην επιστημονική κοινότητα ώστε να μελετήσει

την επίδραση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος στην λειτουργία των αιμοπεταλίων σε υγιείς ανθρώπους. Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια διερευνάται η λειτουργία των αιμοπεταλίων σε συνθήκες έντονου μεταγευματικού υπεργλυκαιμικού φορτίου. Μία σειρά επιδημιολογικών, προοπτικών και συγχρονικών μελετών, έχουν διερευνήσει την σχέση μεταξύ της μεταγευματικής γλυκόζης και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Πίνακας 1). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα μεταγευματικά επίπεδα σακχάρου είναι αυτά που σχετίζονται με την αθηρωμάτωση και τις καρδιαγγειακές επιπλοκές, ανεξάρτητα από τα επίπεδα νηστείας³⁹⁻⁴⁴.

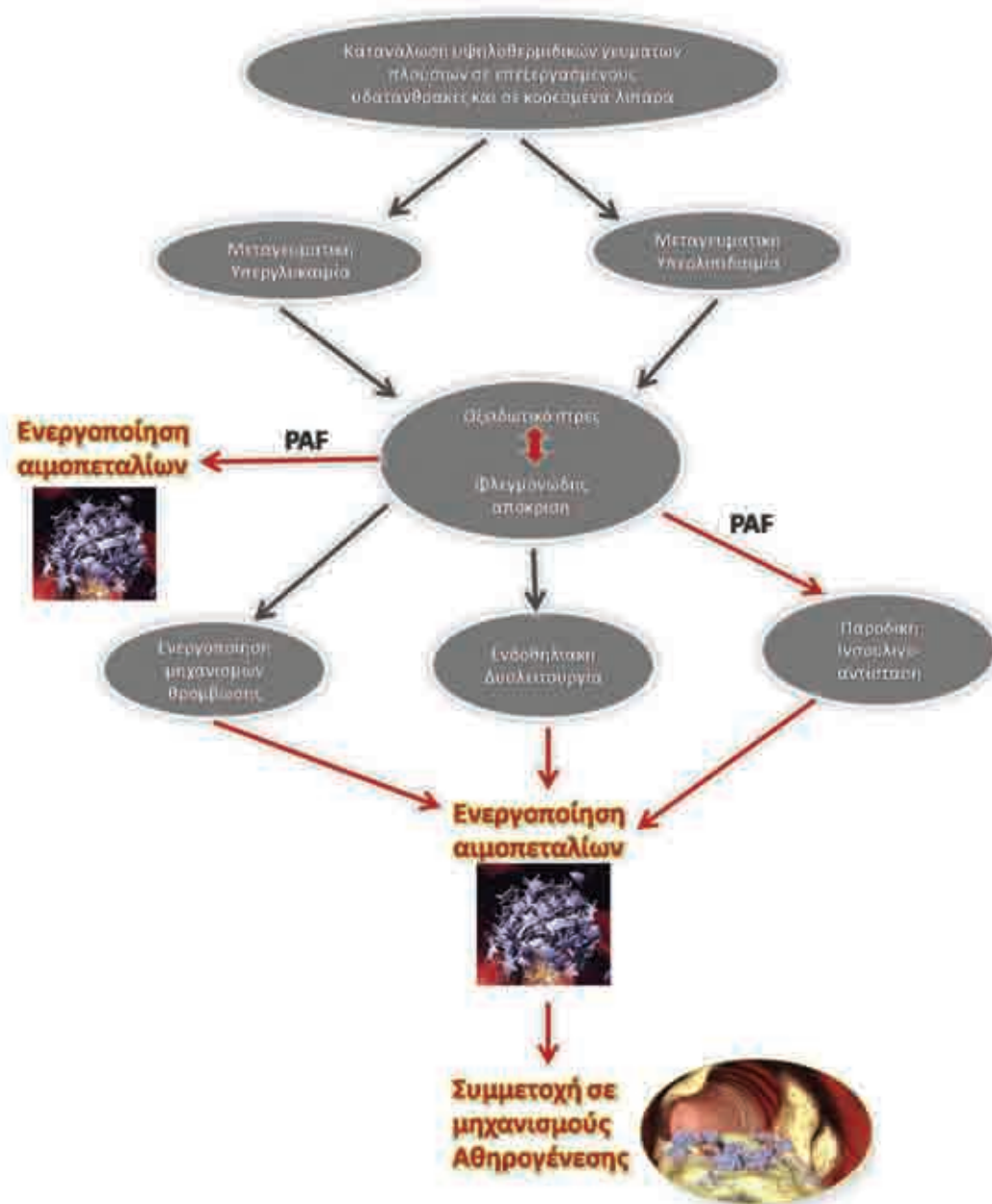
Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες οι οποίες εξέτασαν την απόκριση των αιμοπεταλίων ως προς τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος, και κατέληξαν στη διαπίστωση ότι ακόμα και σε υγιείς ανθρώπους τα αιμοπετάλια, υπό την επίδραση υψηλών επιπέδων γλυκόζης του αίματος, είναι υπερενεργοποιημένα και πιο ευαισθητοποιημένα ως προς τους διάφορους αγωνιστές⁴⁵⁻⁴⁹. Συγκεκριμένα για την εκτίμηση της επίδρασης της υπεργλυκαιμίας ή/και της υπερινσουλιναϊμίας στην λειτουργία των αιμοπεταλίων μετρήθηκε η έκφραση του CD40L στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων. Ο CD40L είναι μία γλυκοπρωτεΐνη η οποία ανήκει στην υπεροικογένεια του νεκρωτικού παράγοντα. Περισσότερο από το 95% αυτής βρίσκεται αποθηκευμένη στο εσωτερικό των αιμοπεταλίων και εκτίθεται γρήγορα στην επιφάνεια τους μετά την ενεργοποίησή τους. Η έκθεσή της σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας ή/και υπερινσουλιναϊμίας βρέθηκε αυξημένη όπως και αυτή του ιστικού παράγοντα (TF) των μονοκυττάρων και της Ρ-σελεκτίνης^{46,49}. Ο CD40L και ο TF θεωρούνται δείκτες της προθρομβωτικής κατάστασης του οργανισμού και της αθηρογένεσης λόγω των προφλεγμονωδών δράσεων τους⁴⁶. Η ικανότητα συσσώρευσης των αιμοπεταλίων κάτω από συνθήκες υπεργλυκαιμίας έχει βρεθεί αυξημένη⁴⁷ ενώ και σε μία αντίστοιχη μελέτη βρέθηκε να μην έχει σημαντικές διαφορές σε σχέση με τις συνθήκες φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης⁴⁵. Αυξημένη επίσης έχει βρεθεί η συσσώρευση αιμοπεταλίων-μονοκυττάρων^{49,50}, αιμοπεταλίων-φαγοκυττάρων^{49,50} λευκοκυττάρων-αιμοπεταλίων⁵⁰ και λεμφοκυττάρων-αιμοπεταλίων⁵⁰. Η παραγωγή TxA2 από το αραχιδονικό οξύ στα αιμοπετάλια βρέθηκε αυξημένη μετά από επώαση τους με υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης και η αύξηση αυτή βρέθηκε να επηρεάζεται δοσοεξαρτώμενα από τα επίπεδα γλυκόζης⁴⁷. Επίσης, έχει φανεί ότι τα προσωρινά κανάλια ασβεστίου (TRPC6), τα οποία πρόσφατα ανακαλύφθηκαν στα ανθρώπινα αιμοπετάλια, εμφανίζουν αυξημένη έκφραση σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας σε υγιείς εθελοντές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II η έκφραση τους είναι αυξημένη σε σχέση με τους μη διαβητικούς⁶⁰. Σε μία άλλη μελέτη, οι ερευνητές, προσπαθώντας να αιτιολογήσουν την υπερενεργοποίηση των αιμοπεταλίων κάτω από υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης, διερεύνησαν την παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου από τα αιμοπετάλια. Σε αυτές της συνθήκες βρέ-

θηκε υπέρμετρη παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου, η οποία αποδόθηκε στον υπέρμετρο μεταβολικό καταβολισμό της γλυκόζης στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια των αιμοπεταλίων⁴⁸. Μια άλλη προσέγγιση για την εξήγηση της παρατηρούμενης υπερενεργοποίησης των αιμοπεταλίων σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II πραγματοποιήθηκε όταν σε άτομα με μη επιτυχή γλυκαιμικό έλεγχο μελετήθηκαν τα επίπεδα του ισοπροστανίου 8-ισοπροσταγλανδίνης F2a (8-iso-PGF2a). Τα ισοπροστανία είναι βιοδραστικές προσταγλανδίνες που παράγονται μη ενζυμικά από το αραχιδονικό οξύ. Η παραγωγή των ισοπροστανίων είναι μία αντίδραση που καταλύεται από ελεύθερες ρίζες και παρατηρείται τόσο στις κυτταρικές μεμβράνες και στις LDL. Η 8-iso-PGF2a έχει βρεθεί ότι προκαλεί αγγειοσυστολή και μπορεί να ρυθμίσει την λειτουργία των αιμοπεταλίων λειτουργώντας ως *in vivo* δείκτης της δραστηρότητας τους. Στην εν λόγω ερευνητική εργασία συσχέτισαν τον σακχαρώδη διαβήτη με αυξημένα επίπεδα σχηματισμού της 8-iso-PGF2a και με αυξημένη ενεργότητα των αιμοπεταλίων, ως επακόλουθο του μειωμένου γλυκαιμικού ελέγχου και της αυξημένης υπεροξειδωσής των λιποειδών⁴⁷. Τέλος, σε *in vitro* πειράματα βρέθηκε ότι τα προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης όπως η γλυκοζυλιωμένη αλβουμίνη, ενισχύουν την συσσώρευση των αιμοπεταλίων μέσω του υποδοχέα της σεροτονίνης, προτείνοντας έτσι έναν επιπλέον μηχανισμό για την αυξημένη ενεργότητα που παρουσιάζουν τα αιμοπετάλια στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη⁵¹.

Παρόλο που τα περισσότερα στοιχεία τείνουν προς το γεγονός ότι ο κίνδυνος για θρόμβωση στους διαβητικούς τύπου I και II οφείλεται στην παρατηρούμενη ινουλινωστική αρκεία στοιχεία έρχονται να ενισχύσουν την άποψη ότι και η υπεργλυκαιμία από μόνη της μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στην διαδικασία αιμόστασης και ότι εμπλέκεται στην ανάπτυξη μιας προθρομβωτικής κατάστασης. Συγκεκριμένα, σε μελέτες clamp (όπου διατηρούνται τα επίπεδα ινσουλίνης ή γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα μέσω έγχυσης ινσουλίνης ή γλυκόζης με σταθερό ρυθμό) βρέθηκε ότι σε συνθήκες ευινσουλιναϊμίας η υπεργλυκαιμία αυξάνει το σύμπλοκο θρομβίνης-αντιθρομβίνης και τον διαλυτό κυκλοφορούντα ιστικό παράγοντα. Ενδιαφέρον ήταν και το ότι σε συνθήκες ευγλυκαιμίας και υπερινσουλιναϊμίας παρατηρήθηκε αύξηση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1). Οι ερευνητές με τα πιο πάνω αποτελέσματα κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η γλυκόζη επηρεάζει την διαδικασία της θρόμβωσης ενώ η ινσουλίνη την διαδικασία της ινωδολύσεως⁵².

Μεταγευματική υπερχοληστερόλαια και ενεργοποίηση αιμοπεταλίων

Τα τελευταία χρόνια έχει εδραιωθεί η άποψη ότι τα μεταγευματικά επίπεδα των τριακυλογλυκερολών του αίματος συνιστούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις, ενώ επιπλέον έχει αναγνωριστεί ότι η σύσταση των μεταγευματικών λιποπρωτεϊνών του πλάσματος είναι πιο σημαντική, σε σχέση με τα επίπεδα νηστείας⁵³⁻⁵⁶.



Εικόνα 1. Πιθανοί μηχανισμοί της παρατηρούμενης μεταγευματικής ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων.

Αρκετά είναι τα δεδομένα τα οποία καταδεικνύουν ότι η κατανάλωση ενός γεύματος πλούσιου σε λιπαρά είναι ικανό να προκαλέσει οξεία και άμεση αύξηση των επιπέδων των τριακυλογλυκερολών, των κυλομικρών και των υπολειμμάτων κυλομικρών και VLDL (remnant-like particles, RLPs) στο αίμα, τα οποία στη συνέχεια επάγουν οξειδωτικό στρες, φλεγμονή, αγγειακή δυσλειτουργία και αύξησης της αρτηριακής πίεσης^{57,58}. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι η μεταγευματική υπερλιπιδαιμία επιδρά και επηρεάζει τόσο τα επίπεδα όσο και τον μεταβολισμό της γλυκόζης κατά το μεταγευματικό στάδιο, ενώ φαίνεται να επηρεάζει την δράση της ινσουλίνης προάγοντας την ινσουλινοαντίσταση⁵⁹⁻⁶².

Οι πιθανοί μηχανισμοί, οι οποίοι εμπλέκονται στην παρατηρούμενη προθρομβωτική κατάσταση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, κατά την μεταγευματική υπερλιπιδαιμία είναι το παρατηρούμενο οξειδωτικό στρες, και ο αυξημένος σχηματισμός των RLP που παρατηρείται σε αυτό το στάδιο. Η διαταραγμένη οξειδωτική κατάσταση που παρατηρείται κατά την μεταγευματική υπερλιπιδαιμία έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη δράση της συνθάσης του NO στο ενδοθήλιο⁶³ και κατά συνέπεια την μειωμένη παραγωγή του NO, το οποίο αποτελεί αναστολέα της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, από το ενδοθήλιο. Επιπλέον, τα RLP, που σχηματίζονται κατά τον μεταγευματικό μεταβολισμό των λιποειδών προάγουν

την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, χωρίς την παρουσία κάποιο αγωνιστή, κάτι το οποίο παρατηρήθηκε για πρώτη φορά το 1997⁶⁴ και επιβεβαιώθηκε και από άλλες μετέπειτα μελέτες⁶⁵⁻⁶⁷. Επιπλέον τα RLP βρέθηκε ότι ενεργοποιούν τον PAI-1 και ότι προάγουν την προσκόλληση των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα⁶⁸. Παρ' όλα τα ευρήματα για την επίδραση της μεταγευματικής υπερλιπιδαιμίας στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων είναι λίγα και όχι πρόσφατα⁶⁹⁻⁷¹. Επιπλέον υπάρχουν και μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν ότι η δραστηριότητα των αιμοπεταλίων αναστέλλεται κατά το υπερλιπιδιμικό μεταγευματικό στάδιο⁷².

Πιθανή εμπλοκή του PAF στην μεταγευματική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων

Αν και δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα για την παραγωγή PAF κατά το μεταγευματικό στάδιο, οι μηχανισμοί που ενεργοποιούνται σε αυτό το στάδιο (ενεργοποίηση του NF-κΒ, αυξημένα κυκλοφορούντα επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως TNF-α, IL-6) είναι πιθανόν να διεγείρουν την έκκριση PAF από τα αιμοπετάλια, τα μονοκύτταρα και τα επιθηλιακά κύτταρα. Η πιθανότητα αυτή διερευνάται αυτή τη στιγμή στο εργαστήριο μας. Ο μεταγευματικά παραγόμενος PAF θα μπορούσε διττά να ενεργοποιήσει τα αιμοπετάλια. Είτε άμεσα ως ένας από τους ισχυρότερους αγωνιστές της συσσώρευσης τους, είτε έμμεσα εμποδίζοντας την αντιαιμοπεταλιακή δράση της ινσουλίνης. Είναι γνωστό ότι η ινσουλίνη μπορεί να λειτουργήσει ως αναστολέας των αιμοπεταλίων⁷³ πιθανότατα σε μία προσπάθεια να διατηρήσει μη ενεργοποιημένα τα αιμοπετάλια σε μεταγευματικές συνθήκες. Ο PAF αποτελεί έναν πιθανό αναστολέα της δράσης της ινσουλίνης αφού εκκρίνεται σε καταστάσεις οξειδωτικού στρες και η μεταγωγή σήματός του στα αιμοπετάλια αντιτίθεται σε εκείνη της ινσουλίνης. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε στο εργαστήριο μας όταν σε *in vitro* πειράματα με πλυμένα αιμοπετάλια κουνελιού βρέθηκε ότι ο PAF, σε φυσιολογικά απαντώμενες συγκεντρώσεις, που δεν προκαλούν συσσώρευση αιμοπεταλίων, μειώνει την ανασταλτική δράση της ινσουλίνης στην συσσώρευση αιμοπεταλίων που επάγεται από θρομβίνη. Μέσω αυτής της δράσης του ο PAF (Εικόνα 1) αποτελεί πιθανά ένα νέο μεσολαβητή της μεταγευματικής ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων⁷⁴, θέμα που βρίσκεται υπό έρευνα από την ομάδα μας.

Συμπεράσματα

Όπως φαίνεται από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, το οξειδωτικό στρες, η φλεγμονή και η ενεργοποίηση των μηχανισμών θρόμβωσης κάτω από συνθήκες έντονου μεταγευματικού υπεργλυκαιμικού και υπερλιπιδαιμικού φορτίου αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντα της αθηροσκλήρωσης. Επιπλέον, τα αιμοπετάλια, τα οποία φαίνεται να είναι ενεργοποιημένα υπό αυτές τις συνθήκες, είναι δυνατόν να αλληλεπιδρούν με το αγγειακό ενδοθήλιο και τα λευκοκύτ-

ταρα και να αποτελούν τον ενδιάμεσο σύνδεσμο μεταξύ της φλεγμονής, της θρόμβωσης και της αθηρογένεσης. Δεδομένου ότι ο σύγχρονος δυτικός τρόπος διατροφής χαρακτηρίζεται από έντονα μεταγευματικά επεισόδια υψηλών συγκεντρώσεων σε υδατάνθρακες και λιποειδή, οι παραπάνω μηχανισμοί θα μπορούσαν να συνεισφέρουν σε καθημερινή βάση στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης.

Βιβλιογραφία

- Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlove P. Hematology: Basic principles and practice. Churchill and Livingstone, 2000.
- Vander A, Sheman J, Luciano D, Τσακόπουλος Μ. Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης; Ν. Γελαδός, Μ. Τσακόπουλος. Κυκλοφορία. Αιμόσταση: η πρόληψη απώλειας αίματος. 8η Έκδοση. In: Φυσιολογία του ανθρώπου: Μηχανισμοί Λειτουργίας του Οργανισμού. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδου 2001:519-615.
- Vorchheimer DA, Becker R. Platelets in Atherothrombosis. Mayo Clin Proc 2006; 81(1):59-68.
- Jennings LK. Mechanisms of platelet activation: Need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. Thromb Haemost 2009; 102:248-257.
- Gawaz M. Platelets in the onset of atherosclerosis. Blood Cells Molecules and diseases 2006; 36:206-210.
- Bonora E, Corrao G, Bgnardi V, Cebriello A, Comaschi M, Montanari P and Meigs JB. Prevalence and correlates of postprandial hyperglycemia in large sample of patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2006; 29:846-854.
- Weissman A, Lowenstein L, Peleg A, Thaler I and ZZimmer EZ. Power spectral analysis of heart rate variability during the 100g oral glucose tolerance test in pregnant women. Diabetes Care 2006; 29:571-574.
- Zilversmith DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. Circulation 1979; 60:473-85.
- De Caterina R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. Curr Opin Lipidol 2000; 119-23.
- Helmut S, Wilhelm Stahl and Alex Sevanian. Nutritional, Dietary and Postprandial Oxidative Stress. Journal of Nutrition 2005; 135:969-972.
- Ceriello A. The post-prandial state and cardiovascular disease: relevance to diabetes mellitus. Diabetes Met Res 2000; 16:125-132.
- Heine RJ, Dekker JM. Beyond postprandial hyperglycaemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. Diabetologia 2002; 45(4):461-75.
- Jennings LK. Role of platelets in atherothrombosis. Am J Cardiol 2009; 103:4A-10A.
- Seizer P, Gawaz M, May AE. Platelet-monocyte interactions - a dangerous liaison linking thrombosis, inflammation and atherosclerosis. Curr Med Chem 2008; 15:1976-80.
- Massberg S, Brand K, Gruner S, et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. J Exp Med 2002; 196:887-96.
- Antoniades C, Bakogiannis C, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Stefanadis C. The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis. J Am Coll Cardiol 2009; 54:669-77.
- Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. Nat Med 2002; 8:1227-1234.
- Massberg S, et al. A crucial role of glycoprotein VI for platelet recruitment to the injured arterial wall in vivo. J Exp Med 2003; 197:41-49.
- Nieswandt B, et al. Glycoprotein VI but not alpha2beta1 integrin is essential for platelet interaction with collagen. EMBO J 2001; 20:2120-2130.
- Nieswandt B, Watson SP. Platelet-collagen interaction: is GPIIb/IIIa the central receptor? Blood 2003; 102:449-461.

21. Fuster V, Jang IK. Role in platelet-inhibitor agents in coronary artery disease. In: Textbook of interventional cardiology. 2nd ed. Edited by Topol EJ. Vol11. Philadelphia: Saunders WB, 3-22, 1994.
22. Arya M, Lopez JA, Romo GM, et al. Glycoprotein Ib-IX-mediated activation of integrin alpha(IIb)beta(3): effects of receptor clustering and von Willebrand factor adhesion. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1150-1157.
23. Kasirer-Friede A, Ware J, Leng L, et al. Lateral clustering of platelet GP Ib-IX complexes leads to up-regulation of the adhesive function of integrin alpha IIb beta 3. *J Biol Chem* 2002; 277:11949-11956.
24. Zimmerman GA, McIntyre TM, Mehra M, et al. Endothelial cell-associated platelet-activating factor: a novel mechanism for signaling intercellular adhesion. *J Cell Biol* 1990; 110:529-40.
25. McManus LM, Hanahan DJ, Pinckard RN. Human platelet stimulation by acetyl glyceryl ether phosphorylcholine. *J Clin Invest* 1981; 67:903-6.
26. Lindemann S, Tolley ND, Dixon DA, et al. Activated platelets mediate inflammatory signaling by regulated interleukin 1beta synthesis. *J Cell Biol* 2001; 154:485-90.
27. Klinger MH. Platelets and inflammation. *Anat Embryol (Berl)* 1997;196:1-11.
28. Jennings LK. Mechanisms of platelet activation: Need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2009; 102:248-257.
29. Troxler M, Dickinson K, Vanniasinkam SH. Platelet function and anti-platelet therapy. *British Journal of Surgery* 2007; 94:674-682.
30. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115(12):3378-84.
31. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407:233-41.
32. Gawaz M, Stellos K, Langer HF. Platelets modulate atherogenesis and progression of atherosclerotic plaques via interaction with progenitor and dendritic cells. *J Thromb Haemost* 2008; 6:235-42.
33. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115:3378-3384.
34. Huo Y, Schober A, Forlow SB, et al. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. *Nat Med* 2003; 9:61-7.
35. Afek A, Kogan E, Maysel-Auslender S, et al. Clopidogrel attenuates atheroma formation and induces a stable plaque phenotype in apolipoprotein E knockout mice. *Microvasc Res* 2009; 77:364-9.
36. Theilmeyer G, Michiels C, Spaepen E, et al. Endothelial von Willebrand factor recruits platelets to atherosclerosis-prone sites in response to hypercholesterolemia. *Blood* 2002; 99:4486-93.
37. May AE, Kalsch T, Massberg S, et al. Engagement of glycoprotein IIb/IIIa (alpha(IIb)beta3) on platelets upregulates CD40L and triggers CD40L-dependent matrix degradation by endothelial cells. *Circulation* 2002; 106:2111-7.
38. Huo Y, Schober A, Forlow SB, et al. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. *Nat Med* 2003; 9:61-7.
39. Levitan EB, Song Y, Ford ES, et al. Is Nondiabetic Hyperglycemia a Risk Factor for Cardiovascular Disease? A Meta-analysis of Prospective Studies. *Archives of Internal Medicine* 2004; 164:2147-2155.
40. Brunner EJ, Shipley MJ, Daniel R, et al. Relation Between Blood Glucose and Coronary Mortality Over 33 Years in the Whitehall Study. *Diabetes Care* 2006; 29:26-31.
41. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. The DECODE study Group on behalf of the Europe an Diabetes Epidemiology Group. *The Lancet*-August 1999; Vol 354, issue 9179:617-621.
42. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11 year follow up. *Diabetologia* 1996; 39:1577-1583.
43. Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K. Post-challenge hyperglycemia is associated with premature death and macrovascular complications. *Diabetologia* 2003; 46(suppl.1) M17-21.
44. Bonora E, Muggeo M. Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type II diabetes. *Diabetologia* 2001; 44:2107-2114.
45. Schuerholz T, Lösche W, Keil O, Friedrich L, Simon T, Marx G. Acute short-term hyperglycemia impairs platelet receptor expression even in healthy adults *in vitro*. *Med Sci Monit* 2008; 14(12):BR294-298.
46. Vaidyula VR, Rao AK, Mozzoli M, Homko C, Cheung P, Boden G. Effects of Hyperglycemia and Hyperinsulinemia on Circulating Tissue Factor Procoagulant Activity and Platelet CD40 Ligand. *Diabetes*. 2006; 55(1):202-8.
47. Valentovic MA, Lubawy WC. Elevated glucose *in vivo* and *in vitro* adversely alters prostaglandin generation in rat aortas and platelets. *Prostaglandins Leukot Med* 1985; 19(3):271-7.
48. Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, Brownlee M. Hyperglycemia potentiates collagen-induced platelet activation through mitochondrial superoxide overproduction. *Diabetes* 2001; 50(6):1491-4.
49. Vaidyula VR, Boden G, Rao AK. Platelet and monocyte activation by hyperglycemia and hyperinsulinemia in healthy subjects. *Platelets* December 2006; 17(8):577-585.
50. Sudic D, Razmara M, Forslund M, Ji Q, Hjermahl P, Li N. High glucose levels enhance platelet activation: involvement of multiple mechanisms. *British Journal of Haematology* 2006; 133:315-322.
51. Liu D, Maier A, Scholze A, Rauch U, Boltzen U, Zhao Z, Zhu Z, Tepel M. High Glucose Enhances Transient Receptor Potential Channel Canonical Type6 Dependent Calcium Influx in Human Platelets via Phosphatidylinositol3-Kinase Dependent Pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:746-751.
52. Stegenga M, van der Crabben S, Levi M et al. Hyperglycaemia stimulates coagulation, whereas hyperinsulinaemia impairs fibrinolysis in healthy individuals. *Diabetes* 2006; 55:1807-12.
53. Haratz D, Stein O, Shwartz R, Berry EM, Stein Y. Preferential metabolism by macrophages of conditioned rabbit hypercholesterolemic remnant lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 1988;959(2):127-133.
54. Iso H, Naito Y, Sato S, et al. Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol* 2001; 153:490-9.
55. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298:299-308.
56. Bansal S, Buring J, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Rider PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298:309-16
57. Jakuji F, Zamicke K, Bacon S, et al. A high fat meal increases cardiovascular reactivity to physiological stress in health young adults. *J Nutr* 2007; 137:935-939.
58. Britt Burton-Freeman. Postprandial metabolic events and fruit-derived phenolics: a review of the science. *British Journal of Nutrition* (2010), 104:S1-S14.
59. Ansar S, Koska J, Reaven PD. Postprandial hyperlipidemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: focus on incretins. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10(1):61.
60. Blum S, Aviram M, Ben-Amotz A, Levy Y. Effect of Mediterranean meal on post-prandial caretonoids, paraxonase activity and C reactiveprotein levels. *Ann Nutr Metab* 2006; 50:20-24.
61. Ceriello A, Assaloni R, Roe RD, et al. Effect of atorvastatin and irbesartan, alone and in combination, on post-prandial endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammation in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005; 111:2518-2524.
62. Dilley J, Ganesan A, Deepa R, Deepa M, Sharada G, Williams OD, Mohan V. Association of A1C with cardiovascular disease and metabolic syndrome in Asian Indians with normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 2007; 30(6):1527-32.
63. Kris-Etherton PM, Lefevre M, Beecher GR, et al. Bioactive compounds in nutrition and health-research methodologies for establishing biological function: the antioxidant and anti-inflammatory effects of flavonoids on atherosclerosis. *Annu Rev Nutr* 2004; 24:511-538.
64. Saniabadi AR, Umemura K, Shimoyama M, Adachi M, Nakano M, Nakashima M. Aggregation of human blood platelets by remnant like lipoprotein particles of plasma chylomicrons and very low density li-

- poproteins. *Thromb Haemost* 1997; 77(5):996-1001.
65. Knöfler R, Nakano T, Nakajima K, Takada Y, Takada A. Remnant-like lipoproteins stimulate whole blood platelet aggregation *in vitro*. *Thromb Res* 1995; 78(2):161-71.
66. Mochizuki M, Takada Y, Urano T, Nagai N, Nakano T, Nakajima K, Takada A. The *in vitro* effects of chylomicron remnant and very low density lipoprotein remnant on platelet aggregation in blood obtained from healthy persons. *Thromb Res* 1996; 81(5):583-93.
67. Saniabadi AR, Umemura K, Suzuki Y, Kondo K, Ikeda Y, Adachi M, Nakashima M. Adenosine 5'-diphosphate as a factor in platelet aggregation induced by human plasma remnant lipoproteins. *Life Sci* 1998; 63(12):1065-74.
68. Tanaka A. Postprandial hyperlipidemia and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11(6):322-9.
69. Fuhrman B, Brook JG, Aviram M. Increased platelet aggregation during alimentary hyperlipemia in normal and hypertriglyceridemic subjects. *Ann Nutr Metab* 1986; 30(4):250-60.
70. Aviram M, Fuhrman B, Brook JG. Postprandial plasma lipoproteins in normal and hypertriglyceridaemic subjects and their *in vitro* effect on platelet activity: differences between saturated and polyunsaturated fats. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46(6):571-9.
71. Aviram M, Rosenblat M, Potesman M, Dankner G, Brook JG. Plasma lipoprotein and platelet function after heparin injection: studies in normal fasted and postprandial and in type V hyperlipoproteinemic subjects. *Biochem Med Metab Biol* 1986; 35(3):279-92.
72. Nimpf J, Malle E, Leopold B, Wurm H, Kostner GM. Postprandial hyperlipemia inhibits platelet aggregation without affecting prostanoid metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1989; 37(1):7-13.
73. Trovati M, Anfossi G. Insulin, insulin resistance and platelet function: similarities with insulin effects on cultured vascular smooth muscle cells. *Diabetologia* 1998; 41:609-622.
74. Μικελίδη Α, Σταματάκης Γ, Φραγκοπούλου Ε, Αντωνοπούλου Σ, Δημόπουλος Κ, Νομικός Τ. Ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων επηρεάζει με χρονοεξαρτώμενο τρόπο τη δράση της ινσουλίνης σε αιμοπετάλια κουνελιού. *Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης*, 2010; 1(1):94.

Μεσογειακή δίαιτα: αντιφλεγμονώδης - αντιοξειδωτική και αντιθρομβωτική δράση

Σμαραγδή Αντωνοπούλου

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Λέξεις ευρετηρίου:

Μεσογειακή δίαιτα,
Αντιφλεγμονώδης
δράση,
Αντιοξειδωτική δράση,
Αντιθρομβωτική δράση,
PAF

Η ευεργετική δράση της ΜΔ θεωρείται ότι οφείλεται στην ύπαρξη βιοδραστικών συστατικών στα τρόφιμα, τα οποία έχουν αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική, αντιθρομβωτική δράση, βελτιώνουν το μεταβολισμό λιπιδίων, μειώνουν την αρτηριακή πίεση, επιτυγχάνουν καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο και συντελούν στην καλή λειτουργία του ενδοθηλίου. Η αντιφλεγμονώδης, αντιοξειδωτική και αντιθρομβωτική δράση της ΜΔ που αναπτύσσονται στην συνέχεια, παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, διότι οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στο σχηματισμό και την εξέλιξη των αθηρωματικών πλακών και εν τέλει στις καρδιαγγειακές παθήσεις είναι η φλεγμονή, το οξειδωτικό stress και η θρόμβωση. Είναι δε σημαντικό να επισημάνουμε ότι οι τρεις αυτοί μηχανισμοί δεν είναι ανεξάρτητοι μεταξύ τους, αλλά αλληλεπιδρούν σε σημαντικό βαθμό. Τέλος υπενθυμίζεται ότι η ΜΔ, σύμφωνα και με τον ορισμό της UNESCO, είναι κάτι παραπάνω από διατροφικό πρότυπο και «... περιλαμβάνει δεξιότητες, γνώσεις, πρακτικές και παραδόσεις που ξεκινούν από την καλλιέργεια της γης και καταλήγουν στην κατανάλωση του γεύματος ...». Οι δε ευεργετικές επιδράσεις της ΜΔ αυξάνουν σημαντικά όταν συνδυάζονται με ένα υγιεινό πρότυπο ζωής.

Εισαγωγή

Η μεσογειακή δίαιτα (ΜΔ) αποτελεί ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο παγκοσμίως, αφού πλήθος επιδημιολογικών μελετών έχουν δείξει ότι η υιοθέτηση αυτού του προτύπου σχετίζεται με χαμηλή θνησιμότητα και έναντι καρδιαγγειακών παθήσεων. Παρόλο που το πρότυπο της ΜΔ δεν εμφανίζει ομοιογένεια λόγω των διαφορετικών τροφίμων που καταναλώνονται στις χώρες που χαρακτηρίζονται από την υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής, κοινά χαρακτηριστικά είναι η υψηλή κατανάλωση προϊόντων φυτικής προέλευσης, η χρήση ελαιολάδου, τα ψάρια και τα πουλερικά ως κυριότερες πηγές πρωτεϊνών και η μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών και κρασιού¹.

Η ευεργετική δράση της ΜΔ θεωρείται ότι οφείλεται στην ύπαρξη βιοδραστικών συστατικών στα τρόφιμα τα οποία έχουν αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική, αντιθρομβωτική δράση, βελτιώνουν το μεταβολισμό λιπιδίων, μειώνουν την αρτηριακή πίεση, επιτυγχάνουν καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο και συντελούν στην καλή λειτουργία του ενδοθηλίου.

Η αντιφλεγμονώδης, αντιοξειδωτική και αντιθρομβωτική δράση της ΜΔ παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον διότι οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στο σχηματισμό και την εξέλιξη των αθηρωματικών πλακών και εν τέλει στις καρδιαγγειακές παθήσεις είναι η φλεγμονή, το οξειδωτικό stress και η θρόμβωση. Είναι δε σημαντικό να επισημάνουμε ότι οι τρεις αυτοί μηχανισμοί δεν είναι ανεξάρτητοι μεταξύ τους αλλά αλληλεπιδρούν σε σημαντικό βαθμό. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι η δραστηριότητα πολλών κυττάρων της φλεγμονής εξαρτάται από την ικανότητά τους να παράγουν δραστικές ρίζες οξυγόνου και αζώτου, η δε παραγωγή ελεύθερων ριζών οδηγεί σε επαγωγή της σύνθεσης προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Επιπλέον, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων είναι κοινό σημείο ανάμεσα στη θρόμβωση και στη φλεγμονή, στη δε διαδικασία της φλεγμονής σημαντικό ρόλο παίζει το ενζυμικό σύστημα του καταρράκτη της πήξης και της ινωδολύσης, που αποτελεί την καρδιά της αιμόστασης. Πρωταγωνιστικό δε ρόλο και στους τρεις μηχανισμούς παίζει η ενεργοποίηση του NF-κΒ. Ο NF-κΒ είναι ένας από τους πιο σημαντικούς επαγόμενους μεταγραφικούς παράγοντες γιατί ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων, οι πρωτεΐνες των οποίων ρυθμίζουν τη φλεγμονώδη απόκριση, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την προσκόλληση κυττάρων².

Επιπλέον, και ο Παράγοντας Ενεργοποίησης Αιμοπεταλίων (Platelet-Activating Factor, PAF) είναι ένα μόριο που

* Διεύθυνση Επικοινωνίας: Σμαραγδή Αντωνοπούλου, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Ελευθερίου Βενιζέλου 70, ΤΚ 17671, Καλλιθέα
E-mail: antonop@hua.gr

εμπλέκεται και στους τρεις παραπάνω μηχανισμούς. Ο PAF (1-0-ακυλο-2-ακετυλο-sn-γλυκερο-3-φωσφοχολίνη) είναι ένα φωσφολιποειδές με σκελετό γλυκερόλης, που χαρακτηρίζεται από μια αιθερική λιπαρή αλυσίδα στην sn-1 θέση, ακετυλομάδα στην sn-2 θέση και φωσφοχολίνη στην sn-3 θέση³. Η δράση του PAF γίνεται μέσα από τον ειδικό υποδοχέα του, που ανήκει στους επταδιαμεμβρανικούς υποδοχείς, που συνδέονται με G-πρωτεΐνες και μέσω πλήθους δεύτερων μηνυμάτων με τελική ενεργοποίηση MAPK κινασών, εκδηλώνει τις δράσεις του σε κύτταρα στόχους όπως διέγερση/ενεργοποίηση, χημειοτακτισμό ενεργοποίηση ιντερκρινών, παραγωγή ελευθέρων ριζών έως και έκφραση γονιδίων. Ο PAF είναι ο πιο ισχυρός λιποειδικός φλεγμονώδης παράγοντας, παράγεται και κατά την οξειδωση της LDL και συμμετέχει στην πρόκληση σχηματισμού θρόμβων. Πέρα δε από τις άμεσες δράσεις του, διεγείρει και την έκκριση άλλων φλεγμονωδών παραγόντων, όπως τις χημειοτακτικές πρωτεΐνες των μονοκυττάρων-1 (MCP-1) και τον ογκοκρωτικό παράγοντα (TNF-α) σε προσκολλημένα μονοκύτταρα⁴.

Αντιθρομβωτική δράση

Εξεκινώντας λοιπόν με την αντιθρομβωτική δράση της ΜΔ, αξίζει να αναφερθεί ότι σε περιπτώσεις τραυματισμού του ενδοθηλίου, όπου υπάρχει διαρροή του αίματος στον υποενδοθηλιακό χώρο, ο οργανισμός για να επούλωσει τον τραυματισμό και να περιορίσει την απώλεια αίματος, ενεργοποιεί το μηχανισμό αιμόστασης και δημιουργεί ένα ινώδες κάλυμμα, το θρόμβο, που αποτελείται από αιμοπετάλια και πρωτεΐνες της πήξης του αίματος. Ρυθμιστικοί μηχανισμοί του οργανισμού ελέγχουν και περιορίζουν το θρόμβο στο σημείο της βλάβης, ο οποίος διαλύεται μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται ινωδόλυση. Η διατάραξη της παραπάνω ισορροπίας αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης. Όπως φαίνεται και στο σχετικό σχήμα 5 σε προηγούμενο άρθρο με τίτλο “Παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Platelet-Activating Factor (PAF)”, τα αρχικά φυσιολογικά μη ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, με την επίδραση διαφόρων παραγόντων, όπως ADP, θρομβίνη, κολλαγόνο και PAF- οι οποίοι μπορεί να παράγονται από τα ίδια τα αιμοπετάλια ή από άλλα κύτταρα - αλλάζουν σχήμα και συσσωρεύονται. Η συσσώρευση των αιμοπεταλίων καθώς και η αναστολή αυτής από συγκεκριμένες ενώσεις ή εκκυλίσματα, προσδιορίζεται ποσοτικά με τη χρήση ενός τροποποιημένου φωτομέτρου, του λεγόμενου «συσσωρευματομέτρου» (aggregometer). Τρόφιμα της ΜΔ έχει φανεί ότι μπορούν να επηρεάσουν την παραπάνω ισορροπία του αιμοστατικού συστήματος. Η αντιθρομβωτική τους δράση αφορά είτε τη διαδικασία ενεργοποίησης και κυρίως συσσώρευσης των αιμοπεταλίων είτε την επίδρασή τους στη συγκέντρωση στο πλάσμα διαφόρων προ-θρομβωτικών παραγόντων, όπως του ιστικού παράγοντα, του ινωδογόνου, του αναστολέα του ιστικού ενεργοποιητή του

πλασμινογόνου (PAI-1), του παράγοντα Von Willebrand και άλλων. Είναι σημαντικό δε να αναφερθεί ότι οι ευεργετικές αυτές επιδράσεις έχουν καταγραφεί τόσο σε στάδιο νηστείας όσο και σε μεταγευματικό στάδιο.

Από τα τρόφιμα της ΜΔ που έχει φανεί ότι έχουν ευεργετικές επιδράσεις στη διαδικασία της θρόμβωσης ξεχωρίζουν τα ψάρια, τα οποία αναστέλλουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, κυρίως λόγω της περιεκτικότητάς τους σε ω-3 λιπαρά οξέα⁵. Πρέπει όμως να επισημάνουμε ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα δηλαδή το εικοσαπεντανόϊκό οξύ (EPA) και το δοκοσαεξανόϊκό οξύ (DHA) έχει φανεί ότι οδηγούν και σε μείωση της παραγωγής PAF, ο οποίος αποτελεί τον τρίτο δρόμο ενεργοποίησης και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων⁶.

Ισχυρή ανασταλτική δράση έναντι της συσσώρευσης αιμοπεταλίων εμφανίζει και το ελαιόλαδο, η οποία αποδίδεται στην παρουσία ελαιικού οξέος και μικροσυστατικών, τα οποία από χημικής δομής είναι φαινολικές ενώσεις και γλυκολιποειδή⁷⁻¹¹. Στο σχετικό σχήμα 5 στο επόμενο άρθρο με τίτλο “Φυσικής προέλευσης ενώσεις με *in vitro* anti-PAF δράση και *in vivo* αντιαθηρογόνο δράση”, φαίνεται η δομή του πιο ισχυρού αναστολέα από την κατηγορία των γλυκολιποειδών. Οι μηχανισμοί που εξηγούν την ισχυρή αυτή αντιθρομβωτική δράση του ελαιολάδου περιλαμβάνουν τη μείωση παραγωγής θρομβοξανίων και PAF, τη μειωμένη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων σε αγωνιστές όπως το ADP και ο PAF, όπως επίσης και την άμεση επίδραση του ελαιολάδου στη συγκέντρωση διαφόρων προ-θρομβωτικών παραγόντων στο πλάσμα, που αναφέρθηκαν νωρίτερα¹². Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη αντιθρομβωτικών ενώσεων και στα παραπροϊόντα ελαιουργίας¹³. Όσον αφορά το κρασί, εκτός από τη ρεσβερατρόλη, που αποτελεί τον κύριο εκπρόσωπο των φαινολικών ενώσεων σε αυτό και η οποία εμφανίζει *in vitro* ανασταλτική δράση στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από τον PAF, τη θρομβίνη και το ADP, έχουν βρεθεί από την ερευνητική μας ομάδα και άλλες φαινολικές ενώσεις σε κόκκινο κρασί ποικιλίας Cabernet Sauvignon και σε λευκό, ποικιλία Ρομπόλα, με παρόμοια ανασταλτική δράση *in vitro*^{14,15}. Επιπλέον, η μέτρια κατανάλωση κρασιού έχει φανεί ότι μειώνει προ-θρομβωτικούς παράγοντες, όπως το ινωδογόνο, αλλά δεν επηρεάζει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων που προκαλείται από το ADP και το κολλαγόνο, ενώ επιπλέον αυξάνει το μέσο αιμοπεταλιακό όγκο^{16,17}.

Πρόδρομα αποτελέσματα της ερευνητικής μας ομάδας δείχνουν ότι η κατανάλωση κρασιού παράλληλα με ένα γεύμα μπορεί να μειώσει τη μεταγευματική ικανότητα των αιμοπεταλίων στη συσσώρευση¹⁸.

Αντίστοιχα αποτελέσματα δηλαδή *ex vivo* μειωμένη ευαισθησία των αιμοπεταλίων στη συσσώρευση έναντι του ADP και του PAF διαπιστώσαμε σε μεταγευματική μελέτη παρέμβασης σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, οι οποίοι κατανάλωσαν 5 γεύματα με τυχαία σειρά. Τα 4 από αυτά ήταν εδώδιμα άγρια χόρτα, που συνήθως καταναλώνονται στην Κρήτη, *Urospermum picroides* (κοινό όνομα αρχοντολαχα-

νίδα), *Reichardia picroides* (γαλασίδα), *Cynara cardunculus* (αγκινάρα) και *Chrysanthemum coronarium* (μαργαρίτα), το δε πέμπτο γεύμα ήταν το γεύμα ελέγχου. Τα καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά τη μειωμένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, διαπιστώθηκαν με την κατανάλωση της αρχοντολαχανίδας και της γαλασίδας, στις 2 και 3 ώρες μετά την παρέμβαση. Επιπλέον, η αρχοντολαχανίδα οδήγησε και σε μείωση των επιπέδων του ινωδογόνου¹⁹.

Επίσης αναφέρεται ότι το σκόρδο και το κρεμμύδι, με δραστικό συστατικό την αλλυσίνη, αναστέλλουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων²⁰.

Υπάρχουν λοιπόν με βάση τα παραπάνω σοβαρά δεδομένα ότι συστατικά της ΜΔ ασκούν ευεργετικές επιδράσεις έναντι της θρόμβωσης. Όταν μάλιστα φαινομενικά υγιείς εθελοντές και διαβητικοί τύπου II κατανάλωσαν για ένα μήνα γεύματα μεσογειακού τύπου, τα οποία είχαν προηγουμένως ελεγχθεί ως προς την ικανότητά τους να αναστέλλουν την προκαλούμενη από PAF συσσώρευση αιμοπεταλίων, φάνηκε ότι οι εθελοντές που είχαν καταναλώσει το διαιτολόγιο που ήταν πλούσιο σε αναστολείς του PAF, παρουσίασαν αύξηση στην αντίσταση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων τους τόσο έναντι του PAF όσο και στο ADP^{21,22}.

Αντιοξειδωτική δράση

Όσον αφορά την αντιοξειδωτική δράση της ΜΔ, υπενθυμίζεται ότι στον οργανισμό υπάρχουν συστήματα προστασίας από τις ελεύθερες ρίζες, που περιλαμβάνουν τα αμυντικά ενζυμικά συστήματα και τα ενδογενή και εξωγενή αντιοξειδωτικά μόρια. Η διατάραξη της ισορροπίας ανάμεσα στα προ- και αντι-οξειδωτικά μόρια προς όφελος των προ-οξειδωτικών μπορεί να οδηγήσει στο οξειδωτικό στρες, το οποίο έχει βρεθεί να συμμετέχει στους μηχανισμούς πρόκλησης πολλών παθολογικών καταστάσεων.

Ένα σημαντικό ζητούμενο είναι η ύπαρξη συστατικών της ΜΔ, τα οποία έχουν την ικανότητα να εκκαθαρίζουν τις ελεύθερες ρίζες ή να δεσμεύουν τα ιόντα μετάλλων, οπότε εμποδίζουν τη συμμετοχή τους στις οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις και άρα προστατεύουν τα βιομόρια (λιποειδή, πρωτεΐνες, υδατάνθρακες και νουκλεϊνικά οξέα) από οξείδωση και έτσι εμποδίζουν την τροποποίηση της λειτουργίας των κυττάρων και εντέλει προστατεύουν τον οργανισμό.

Ανάμεσα στις μεθόδους εκτίμησης της αντιοξειδωτικής ικανότητας, που βρίσκουν εφαρμογή στη βιβλιογραφία, διακρίνουμε μεθόδους ολικής οξειδωτικής ικανότητας όπως είναι το TRAP (total reactive antioxidant potential), το TEAC (trolox equivalent antioxidant capacity), το FRAP (ferric reducing antioxidant power) και το DPPH (diphenyl-1-picrylhydrazyl), χρήση δεικτών που έχουν να κάνουν με τη λιποειδική υπεροξειδωση όπως τα TBARS (thiobarbituric acid reactive substances), τα συζυγή διένια, οξείδωση της LDL, κλασικές μεθόδους, όπως το comet assay, η RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction), ενζυμικές δοκιμασίες και άλλες²³. Από την αξιολόγηση και τη σύγκριση

των μεθόδων έχει φανεί ότι οι ίδιες μέθοδοι εφαρμόζονται με διάφορες παραλλαγές και δεν μπορεί να υπάρχει πάντα άμεση σύγκριση αποτελεσμάτων μεταξύ των εργασιών. Καμία μέθοδος δεν μπορεί να εκτιμήσει αξιόπιστα τη συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα και γι' αυτό ο συνδυασμός δύο ή και παραπάνω μεθόδων δίνει πιο τεκμηριωμένα αποτελέσματα και τέλος η επιλογή του βιοχημικού δείκτη πρέπει να γίνει λαμβάνοντας υπόψη την παθολογική κατάσταση που εξετάζεται και το βιολογικό δείγμα που θα χρησιμοποιηθεί.

Τα τρόφιμα της ΜΔ που είναι πλούσια σε αντι-οξειδωτικές ενώσεις είναι τα φρούτα, τα λαχανικά, το ελαιόλαδο, το κρασί και τα φυτικά ροφήματα. Τα κύρια αντιοξειδωτικά που περιέχουν είναι η βιταμίνη E, η βιταμίνη C, τα καροτενοειδή, φαινολικές ενώσεις και ιχνοστοιχεία. Η βιταμίνη E μεταφέρεται με τις λιποπρωτεΐνες και εμφανίζει αντιοξειδωτική δράση ως δότης υδρογόνου στα λιποειδικά υπεροξειδία. Η βιταμίνη C είναι ισχυρό αντιοξειδωτικό και αναγεννά τη βιταμίνη E. Κύριες πηγές των καροτενοειδών είναι τα φρούτα και τα λαχανικά. Τα καροτενοειδή πέρα από την αντιοξειδωτική τους δράση που οφείλεται στην απενεργοποίηση του μονήρους οξυγόνου και άρα στην ικανότητά τους να σταματούν τη λιποειδική υπεροξειδωση, εμφανίζουν και προ-οξειδωτική δράση.

Στη βιβλιογραφία καταγράφεται ένα πλήθος φαινολικών ενώσεων, η ύπαρξη των οποίων έχει πιστοποιηθεί σε διάφορες φυσικές πηγές, ως επί το πλείστον φρούτα, λαχανικά και φυτικά ροφήματα και οι οποίες εμφανίζουν αντιοξειδωτική ικανότητα²⁴. Συγκεκριμένα απενεργοποιούν τις ελεύθερες ρίζες, δεσμεύουν τα μέταλλα, αναστέλλουν την οξείδωση της LDL, αναστέλλουν τη δράση ενζύμων που εμπλέκονται σε οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις και τέλος τροποποιούν τη δραστηριότητα μεταγραφικών παραγόντων με αποτέλεσμα την τροποποίηση της έκφρασης γονιδίων ενζύμων που εμπλέκονται στο οξειδωτικό στρες ή προφλεγμονωδών μεσολαβητών που εμπλέκονται με το οξειδωτικό στρες. Η αντιοξειδωτική τους ικανότητα διαφοροποιείται ανάλογα με τη δομή τους. Συνήθως, αυξάνεται με τον αριθμό των υδροξυλίων και μάλιστα των ορθο-υδροξυλίων που περιέχουν και μειώνεται με τον αριθμό των υποκατάστατων (π.χ. σάκχαρα). Σε αρκετές μελέτες το συνολικό φαινολικό περιεχόμενο σε εκχυλίσματα τροφίμων θεωρείται ότι άμεσα σχετίζεται με την αντι-οξειδωτική τους ικανότητα.

Πιο συγκεκριμένα, σε μια μελέτη της ερευνητικής μας ομάδας, που αφορούσε την ικανότητα των φαινολικών εκχυλισμάτων κρασιών –ποικιλίες Ρομπόλα και Cabernet Sauvignon- να δεσμεύουν ιόντα Fe, να αναστέλλουν τη δράση της λιποξυγονάσης (LOX) και τέλος να εκκαθαρίζουν ελεύθερες ρίζες, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το συνολικό φαινολικό περιεχόμενο των κλασμάτων δεν σχετίζεται πάντα με την αντιοξειδωτική τους δράση. Επιπλέον, το κλάσμα των προκυανιδινών-κατεχινών και στα δύο είδη κρασιού εμφάνισε την καλύτερη αναστολή στη δράση της λιποξυγονάσης. Τέλος, η ικανότητα των κλασμάτων να εκκαθαρίζουν ελεύθερες ρίζες δεν συμβαδίζει απαραίτητα με την αναστολή της LOX²⁵.

Παρόμοια αποτελέσματα έδωσε και η μελέτη της ερευνητικής μας ομάδας με εκχυλίσματα κολοκυθόσπορου που αφορούσε την ικανότητά τους να εκκαθαρίζουν ελεύθερες ρίζες και να αναστέλλουν τη δράση της LOX. Φάνηκε ότι ενώ η ικανότητά τους να εκκαθαρίζουν ελεύθερες ρίζες εξαρτάται από το ολικό φαινολικό τους περιεχόμενο, το τελευταίο δεν σχετίζεται με την ανασταλτική τους δράση έναντι της λιποξυγονάσης²⁶.

Από την άλλη πλευρά, τα αποτελέσματα των *in vivo* μελετών δεν είναι τόσο εντυπωσιακά. Η χορήγηση βιταμίνης C, E, καρτοτενοειδών ή συνδυασμός αυτών δεν είχαν στις περισσότερες των περιπτώσεων θετικά αποτελέσματα, όσον αφορά τη μείωση των δεικτών οξειδωτικού στρες^{27,28}. Αντίστοιχα είναι και τα αποτελέσματα όταν οι εθελοντές κατανάλωναν φρούτα και λαχανικά^{29,30}.

Επιπλέον, οι μελέτες παρέμβασης με φαινολικές ενώσεις από παρθένο ελαιόλαδο έχουν δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Κάποιες από αυτές έχουν δείξει αύξηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος και μείωση της λιποξειδικής υπεροξειδωσης, που σχετίστηκε με το φαινολικό περιεχόμενο του ελαιολάδου, ενώ άλλες μελέτες δεν έδειξαν κανένα αποτέλεσμα³¹.

Οι μελέτες παρέμβασης με κρασί, εμφανίζουν παρόμοια εικόνα. Σε μερικές από αυτές η κατανάλωση κόκκινου κρασιού μείωσε δείκτες οξειδωτικού στρες, ενώ σε άλλες δεν εμφανίστηκε καμία αλλαγή³².

Αρκετά είναι τα σημεία που προβληματίζουν στο σχεδιασμό των παραπάνω μελετών και πιθανώς εξηγούν τα αντιφατικά αποτελέσματα. Σημαντικό ρόλο παίζει η βιοδιαθεσιμότητα των φαινολικών ενώσεων, η οποία είναι διαφορετική για κάθε φαινολική ένωση και εξαρτάται από το τρόπο στο οποίο βρίσκεται. Επιπλέον, θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι μεταβολίτες των φαινολικών ενώσεων μπορεί να εμφανίζουν διαφορετική βιολογική δράση από εκείνη της αρχικής ένωσης. Τέλος, κάποιες φαινολικές ενώσεις όπως π.χ. η κερκετίνη εμφανίζουν και προ-οξειδωτική δράση.

Πολλές μελέτες έχουν καταλήξει στο εύλογο συμπέρασμα ότι ένα αντιοξειδωτικό δεν είναι ικανό από μόνο του να υπερνικήσει το πολύπλοκο οξειδωτικό δίκτυο του οργανισμού, αλλά απαιτείται η συνδυαστική δράση διαφόρων αντιοξειδωτικών από διαφορετικές πηγές. Η προσπάθεια εκτίμησης της επίδρασης του συνόλου της διατροφής δεν μπορεί να αντιμετωπίσει το θέμα της βιοδιαθεσιμότητας και την πιθανή προ-οξειδωτική τους δράση, λαμβάνει όμως υπόψη την αθροιστική και συνεργιστική δράση των επιμέρους αντιοξειδωτικών που προέρχονται από διαφορετικές πηγές καθώς και την επίδραση του μαγειρέματος στο αντιοξειδωτικό περιεχόμενο των τροφίμων.

Δεδομένα από τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ όπου συμμετείχαν 3000 φαινομενικά υγιείς εθελοντές έδειξαν ότι μεγαλύτερη προσκόλληση στη ΜΔ σχετίζεται με μεγαλύτερη αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος και μειωμένα επίπεδα οξειδωμένης LDL. Επιπρόσθετα φάνηκε ότι η κατανάλωση διαίτας με μεγαλύτερη αντιοξειδωτική ικανότητα σχετίζεται με υψηλότερα

επίπεδα αδιπνονεκτίνης, με άλλα λόγια φαίνεται να επηρεάζει θετικά και τη διαδικασία της φλεγμονής^{33,34}. Τέλος, μια άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η προσκόλληση στη ΜΔ σχετίζεται με αύξηση του λόγου γλουταθειόνης προ οξειδωμένη γλουταθειόνη³⁵.

Επιπρόσθετα, σε μια μελέτη παρέμβασης της ερευνητικής μας ομάδας που πραγματοποιήθηκε με μεσογειακού τύπου γεύματα, -τα οποία είχαν ελεγχθεί *in vitro* ως προς την ικανότητά τους να αναστέλλουν την οξείδωση της LDL - τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II, φάνηκε ότι η κατανάλωση διαιτολογίου με ισχυρή αντιοξειδωτική ικανότητα οδηγεί σε αύξηση της αντίστασης του πλάσματος στην οξείδωση και στις δύο ομάδες εθελοντών³⁶.

Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα μιας μελέτης παρέμβασης σε εθελοντές υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι εθελοντές κατανάλωσαν είτε μια παραδοσιακή ΜΔ εμπλουτισμένη με 1 L ελαιόλαδο την εβδομάδα, είτε την ίδια ΜΔ με ξηρούς καρπούς, είτε τέλος μια δίαιτα χαμηλών λιπαρών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ΜΔ με το ελαιόλαδο οδηγεί σε μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της οξειδωμένης LDL σε σύγκριση με τη δίαιτα χαμηλών λιπαρών³⁷.

Αντιφλεγμονώδης δράση

Όσον αφορά την αντιφλεγμονώδη δράση της ΜΔ, υπενθυμίζεται ότι η φλεγμονή είναι μια φυσιολογική απόκριση του οργανισμού και τον προστατεύει – αρχικά – από τη βλάβη των ιστών ή από λοίμωξη ή από τραυματισμό. Στη διαδικασία της φλεγμονής συμμετέχουν διάφορα κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος, των ιστών και πολλά μόρια – σήματα, τα οποία έχουν ρόλο μεσολαβητών της φλεγμονής. Η φλεγμονή μπορεί να διακριθεί βάση του χρόνου διάρκειας και των ιστοπαθολογικών αλλαγών σε: α) οξεία φλεγμονή, η οποία αποτελεί την πρώιμη φάση και χαρακτηρίζεται από γρήγορη έναρξη και μικρή διάρκεια, τα δε κύτταρα του αίματος που κυρίως εμπλέκονται είναι τα πολυμορφοπύρνα ουδετερόφιλα και σε β) χρόνια φλεγμονή, η οποία έχει μεγαλύτερη διάρκεια και τα κύτταρα του αίματος που κυρίως εμπλέκονται είναι τα μονοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα. Τα τελευταία χρόνια έχει φανεί ότι ακόμα και μια μικρή αλλά μόνιμη ενεργοποίηση της διαδικασίας της φλεγμονής, η οποία μπορεί να μη δίνει κλινικά συμπτώματα, ενδέχεται να αποτελέσει εξίσου σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για χρόνιες παθήσεις. Βασική αιτία για την εμφάνιση συστηματικής φλεγμονής είναι η διατάραξη της ισορροπίας μεταξύ φλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών μηχανισμών προς όφελος των πρώτων. Πολλοί μεσολαβητές εμπλέκονται στην όλη διαδικασία της φλεγμονής, όπως οι πρωτεΐνες οξείας φάσης (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, αμυλοειδές A και ινωδογόνο), η ισταμίνη, η κινίνες (βραδυκίνη), έναυσμα του συστήματος πήξης (θρομβίνη, C_{3a}, C_{5a}) και ο PAF.

Εκτός από τους παραπάνω μεσολαβητές, τα τελευταία

χρόνια μελετώνται και οι TLR (Toll-like receptors), που ανήκουν στους λεγόμενους υποδοχείς αναγνώρισης δομικών περιοχών και αποτελούν μέρος του έμφυτου ανοσολογικού συστήματος. Ενεργοποιούνται μετά την αναγνώριση συγκεκριμένων δομικών χαρακτηριστικών είτε των μικροοργανισμών που αποτελούν τα εξωγενή προσδεδεμένα μόρια είτε ενώσεων που απελευθερώνονται μετά από κάποια βλάβη στον οργανισμό και είναι τα ενδογενή προσδεδεμένα μόρια. Η ενεργοποίησή τους περνά μέσα από την οδό του NF-κΒ και οδηγεί στην παραγωγή μορίων με προ-φλεγμονώδη δράση.

Τρόφιμα φαινομενικά μη αλλοιωμένα φαίνεται να περιέχουν λιποπολυσακχαρίτες, που είναι ανθεκτικά μόρια στις συνθήκες μαγειρέματος, οπότε προκύπτουν μαγειρεμένα τρόφιμα με συστατικά που διεγείρουν τους TLR. Σε πρόσφατη μελέτη τέτοιες ενώσεις ανιχνεύθηκαν σε προϊόντα κρέατος και επεξεργασμένα τρόφιμα, χαρακτηριστικά του δυτικού τρόπου διαίτας, ενώ είναι ελάχιστες ή μη ανιχνεύσιμες σε φρούτα και λαχανικά που χαρακτηρίζουν τη ΜΔ³⁸.

Η σύσταση του λίπους της διατροφής, ιδιαίτερα η αναλογία των λιπαρών οξέων, παίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση των μηχανισμών της φλεγμονής. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες και διατροφικές επεμβάσεις σε ανθρώπους, έχουν δείξει ότι η κατανάλωση ψαριών κυρίως λόγω της περιεκτικότητάς τους σε ω-3 αλλά και του πρόδρομου λιπαρού οξέος, α-λινολενικού, σχετίζεται αρνητικά με δείκτες φλεγμονής (CRP, IL-6) και με την έκφραση μορίων προσκόλλησης (ICAM, VCAM) στα ενδοθηλιακά κύτταρα^{39,40}.

Η αντιφλεγμονώδης δράση των ω-3 λιπαρών οξέων φαίνεται να οφείλεται σε ένα πλήθος βιοχημικών δράσεων όπως αναστολή της ενεργοποίησης των TLR και έμμεσα του NF-κΒ, αναστολή της επαγόμενης από κυτταροκίνες και λιποπολυσακχαρίτες έκφρασης των μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, αναστολή της προσκόλλησης των μονοκύτταρων στο ενδοθήλιο, αναστολή παραγωγής κυτταροκινών, ρύθμιση έκφρασης φλεγμονωδών γονιδίων (όπως αυτών που εκφράζουν την κυκλοοξυγονάση 2, τον TNF-α, IL-1 α), αναστολή των *in vivo* δράσεων του PAF και άλλες^{41,42}.

Τα ψάρια εκτός όμως από την περιεκτικότητά τους σε ω-3 λιπαρά οξέα, περιέχουν μικροσυστατικά, τα οποία εντοπίζονται στο εκχύλισμα των πολικών λιπιδίων και τα οποία μειώνουν τα επίπεδα του PAF, μέσω μείωσης της δραστηριότητας των ενζύμων βιοσύνθεσής του και αύξησης της δραστηριότητας των ενζύμων αποικοδόμησής του. Το εκχύλισμα αυτό περιέχει κυρίως γλυκολιποειδή όπως ακετυλιωμένους γαγγλιοζίτες. Επιπλέον, το παραπάνω εκχύλισμα έχει την ικανότητα να αναστέλλει το σχηματισμό αθρωματικών πλακών σε υπερχοληστερολαιμικά κουνέλια⁴³⁻⁴⁵.

Τα σταφύλια και το κρασί, κυρίως λόγω της περιεκτικότητάς τους σε φαινολικές ενώσεις, με κύριο εκπρόσωπο τη ρεσβερατρόλη, εμφανίζουν ισχυρές αντιφλεγμονώδεις δράσεις μέσω δύο κυρίως μηχανισμών. Ο πρώτος περιλαμβάνει την αναστολή της ενεργοποίησης του NF-κΒ (μέσω αναστο-

λής οξειδωτικού στρες) και ο δεύτερος περιλαμβάνει την αναστολή της δραστηριότητας των τυροσινικών κινασών. Οι δράσεις αυτές έχουν σαν αποτέλεσμα την εξασθένιση των μηχανισμών μεταγωγής σήματος που οδηγούν σε σύνθεση προ-φλεγμονωδών μορίων και μορίων προσκόλλησης από τα μονοκύτταρα⁴⁶⁻⁴⁸.

Η σοκολάτα και γενικά τα προϊόντα του κακάο περιέχουν σε υψηλά ποσά φλαβονόλες που ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση στα κύτταρα. Η κατανάλωση ροφήματος κακάο έχει άμεση επίδραση στη διαθεσιμότητα του NO και στη σωστή λειτουργία του ενδοθηλίου. Μειώνει την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών από τα μονοκύτταρα (IL-1 Β, IL-2) ενώ παράλληλα ενεργοποιεί τη σύνθεση αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-4 και TGF-β). Ο μηχανισμός μέσω του οποίου ασκούν τις δράσεις αυτές, είναι η αναστολή της δράσης του NF-κΒ⁴⁹⁻⁵¹.

Στα φυτικά ροφήματα των οποίων τα φαινολικά εκχυλίσματα εμφανίζουν ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση *in vitro* ανήκει και το πράσινο τσάι, το οποίο όταν χορηγήθηκε σε πειραματόζωα μαζί με ισοφλαβόνες σόγιας, οδήγησε σε μείωση της έκφρασης των TLR-2 και TLR-4, οι οποίοι φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην αθηροσκλήρωση⁵². Αποτελέσματα από την ερευνητική μας ομάδα δείχνουν ότι η κατανάλωση φυτικών ροφημάτων από φαινομενικά υγιή πληθυσμό σχετίζεται αρνητικά με τα επίπεδα PAF στον πληθυσμό αυτό καθώς και με τη δραστηριότητα της Lp-PLA₂ σε γυναίκες⁵³.

Επιπλέον και το ελαιόλαδο εμφανίζει αντιφλεγμονώδεις δράσεις, λόγω της περιεκτικότητάς του σε τυροσόλη, υδροξυτυροσόλη και ολευροπαΐνη, οι οποίες αναστέλλουν την οξείδωση της LDL και την ικανότητά της να ενεργοποιεί την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Επίσης, μειώνουν την παραγωγή εικοσανοειδών, αυξάνουν τη σύνθεση του NO και αναστέλλουν τους μεταγραφικούς παράγοντες NF-κΒ και AP1⁵⁴.

Όσον αφορά τη ΜΔ συνολικά, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η υιοθέτηση αυτής σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα CRP, IL-6, E-σελεκτίνης, s-ICAM-1 και με αυξημένα επίπεδα αδιπονεκτίνης. Η υπεροχή της ΜΔ ακόμα και έναντι παρόμοιων ευεργετικών διατροφικών μοντέλων φαίνεται και από μελέτη διατροφικής παρέμβασης σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, σύμφωνα με την οποία παρατηρήθηκε πολύ μεγαλύτερη μείωση φλεγμονωδών δεικτών (IL-6, IL-7, IL-18, CRP) στους ασθενείς που ακολούθησαν το πρότυπο της ΜΔ, έναντι εκείνων που ακολούθησαν μία τυπικά προτεινόμενη δίαιτα, ευεργετική για καρδιαγγειακά νοσήματα⁵⁵⁻⁵⁷.

Συμπεράσματα

Με βάση όσα αναφέρθηκαν, η ΜΔ εμφανίζει ισχυρή αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική και αντιθρομβωτική δράση που εξηγούν, σε σημαντικό βαθμό, την ευεργετική της επίδραση έναντι καρδιαγγειακών παθήσεων. Όμως να μην ξεχνάμε ότι η ΜΔ, σύμφωνα και με τον ορισμό της UNESCO, είναι κάτι παραπάνω από διατροφικό πρότυπο και «... περι-

λαμβάνει δεξιότητες, γνώσεις, πρακτικές και παραδόσεις που ξεκινούν από την καλλιέργεια της γης και καταλήγουν στην κατανάλωση του γεύματος ...». Οι δε ευεργετικές επιδράσεις της ΜΔ αυξάνουν σημαντικά όταν συνδυάζονται με ένα υγιεινό πρότυπο ζωής.

Βιβλιογραφία

1. Ministry of Health and Welfare. Supreme Scientific Health Council Dietary guidelines for adults in Greece, Archives of Hellenic Medicine 1999; 16(5):516-524.
2. Fullard N, Wilson CL, Oakley F. Roles of c-Rel signaling in inflammation and disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; 44(6):851-860.
3. Demopoulos CA, Pinckard RN, Hanahan DJ. Platelet-activating factor. Evidence for 1-O-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphoryl-choline as the active component. (A new class of lipid chemical mediators). *J Biol Chem* 1979; 254:9355-9358.
4. Demopoulos CA, Karantonis HC, Antonopoulou S. Platelet activating factor- a molecular link between atherosclerosis theories. *Eur J lipid Sci Technol* 2003; 105:705-716.
5. Seo T, Blaner WS, Deckelbaum RS. Omega-3 fatty acids: Molecular approaches to optimal biological outcomes. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16(1):11-18.
6. Nomikos T, Fragopoulou E, Antonopoulou S. Food ingredients and lipid mediators. *Curr Nutr Food Sci* 2007; 3(4):255-276.
7. Singh I, Mok M, Christensen AM, Turner AH, Hawley JA. The effects of polyphenols in olive leaves on platelet function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18 (2): 127-132.
8. Smith RD, Kelly CN, Fielding BA, Hauton D, Silva KD, Nydahl MC, Miller GJ, Williams CM. Long-term monounsaturated fatty acid diets reduce platelet aggregation in healthy young subjects. *Br J Nutr* 2003; 90(3):597-606.
9. Visioli F, Galli C. The effect of minor constituents of olive oil on cardiovascular disease: new findings. *Nutr Rev* 1998; 56(5Pt.1):142-147.
10. Andrikopoulos NK, Kalliora A, Antonopoulou S. Oleuropein inhibits LDL oxidation induced by cooking frying by-products and platelet aggregation induced by Platelet-Activating Factor. *Lebensmittel-Wissenschaft und Technologie, Food Science and Technology* 2002; 35:479-484.
11. Karantonis HC, Antonopoulou S, Demopoulos CA. Antithrombotic lipid minor constituents from vegetable oils. Comparison between olive oils and others. *J Agric Food Chem* 2002; 50:1150-1160.
12. Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Perez-Martinez P, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F. Olive oil and haemostasis: platelet function, thrombogenesis and fibrinolysis. *Curr Pharm Des* 2011; 17(8):778-785.
13. Tsantila N, Karantonis HC, Perrea DN, Theocharis SE, Iliopoulos DG, Antonopoulou S, Demopoulos CA. Antithrombotic and antiatherosclerotic properties of olive oil and olive pomace polar extracts in rabbits. *Mediat Inflamm* 2007; art. No. 36204.
14. Fragopoulou E, Antonopoulou S, Demopoulos CA. Biologically active lipids with antiatherogenic properties from white wine and must. *J Agric Food Chem* 2002; 50:2684-2694.
15. Fragopoulou E, Antonopoulou S, Nomikos T, Demopoulos CA. Structure elucidation of phenolic compounds from red/white wine with atherogenic properties. B.B.A., Molecular and cellular biology of lipids 2003; 1632: 90-99.
16. Mezzano D, Leighton F. Haemostatic cardiovascular risk factors: differential effects of red wine and diet on healthy young. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33(5-6):472-478.
17. Tozzi Ciancarelli MG, Di Massimo C, De Amicis D, Ciancarelli I, Carolei A. Moderate consumption of red wine and human platelet responsiveness. *Thromb Res* 2011; 128(2):124-129.
18. Ξανθοπούλου Μ, Καλαθάρá Κ, Αραπατζή Κ, Αντωνοπούλου Σ, Φραγκοπούλου Ε. Μεταγευματική επίδραση κρασιού στην ικανότητα συσώρευσης των αιμοπεταλίων. 4^ο Συμπόσιο Ομάδων Εργασίας Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης, 2-3 Δεκεμβρίου 2011, Αθήνα.
19. Fragopoulou E, Detopoulou P, Nomikos T, Pliakis E, Panagiotakos DB, Antonopoulou S. Mediterranean wild plants reduce postprandial platelet aggregation in patients with metabolic syndrome. *Metabolism: Clinical and experimental* 2012; 61(3):325-334.
20. Banerjee SK, Maulik SK. Effect of garlic on cardiovascular disorder: A review. *Nutr J* 2002; 1:1-14.
21. Antonopoulou S, Fragopoulou E, Karantonis CH, Mitsou E, Sitara M, Ginis A, Phenekos C. Effect of traditional Greek Mediterranean meals on platelet aggregation in normal subjects and in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *J Med Food* 2006; 9:356-362.
22. Karantonis HC, Fragopoulou E, Antonopoulou S, Rementzis J, Phenekos C, Demopoulos CA. Effect of fast-food Mediterranean-type diet on type 2 diabetics and healthy human subjects' platelet aggregation. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72:33-41.
23. Knasmuller Σ, Nersesyán A, Misik M, Christopher Gerner C, Wolfgang Mikulits W, Ehrlich V, Hoelzl C, Szakmary A, Wagner K-H. Use of conventional and -omics based methods for health claims of dietary antioxidants: a critical overview. *Brit J Nutr* 2008; 99(E-Suppl.1):ES3-ES52.
24. Singh M, Arseneault M, Sanderson T, Murthy V, Ramassamy C. Challenges for Research on Polyphenols from Foods in Alzheimer's Disease: Bioavailability, Metabolism, and Cellular and Molecular Mechanisms. *J Agric Food Chem* 2008; 56:4855-4873.
25. Xanthopoulou MN, Fragopoulou E, Kalathara K, Nomikos T, Karantonis HC, Antonopoulou S. Antioxidant and anti-inflammatory activity of red and white wine extracts. *Food Chemistry* 2010; 120(3):665-672.
26. Xanthopoulou MN, Nomikos T, Fragopoulou E, Antonopoulou S. Antioxidant and lipoxygenase inhibitory activities of pumpkin seed extracts. *Food Research International* 2009; 42(5-6):641-646.
27. Thomson MJ, Puntmann V, Kaski J-C. Atherosclerosis and Oxidant Stress: The End of the Road for Antioxidant Vitamin Treatment? *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21:195-210.
28. Katsiki N, Manes C. Is there a role for supplemented antioxidants in the prevention of atherosclerosis? *Clinical Nutrition* 2009; 28:3-9.
29. Paterson E, Gordon MH, Niwat C, Gearge TW, Parr L, Waroonphan S, Lovegrove JA. Supplementation with fruit and vegetable soups and beverages increases plasma carotenoid concentrations but does not alter markers of oxidative stress or cardiovascular risk factors. *J Nutr* 2006; 136(11):2849-2855.
30. Kawashima A, Madarame T, Koike H, Komatsu Y, Wise JA. Four week supplementation with mixed fruit and vegetable juice concentrates increased protective serum antioxidants and folate and decreased plasma homocysteine in Japanese subjects. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16(3):411-421.
31. Fito M, De la Torre R, Farre-Albaladejo M, Khymenetz O, Marrugat J, Covas MI. Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenolic compounds in humans: A review. *Annali dell' Istituto Superiore di Sanita* 2007; 439(4):374-381.
32. Covas MI, Gambert P, Fito M, de la Torre R. Wine and oxidative stress: up-to-date evidence of the effects of moderate wine consumption on oxidative damage in humans. *Atherosclerosis* 2010; 208(2):297-304.
33. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Tzima N, Chrysohoou C, Economou M, Zampelas A, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: The ATTICA study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(3):694-699.
34. Detopoulou P, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Fragopoulou E, Nomikos T, Antonopoulou S, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary antioxidant capacity and concentration of adiponectin in apparently healthy adults: the ATTICA study. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64(2):161-168.
35. Dai J, Jones DP, Goldberg J, Ziegler TR, Bostick RM, Wilson PW, Manatunga AK, Shallenberger L, Jones L, Vaccarino, V. Association between adherence to the Mediterranean diet and oxidative stress. *Amer J Clin Nutr* 2008; 88(5):1364-1370.
36. Aronis P, Antonopoulou S, Karantonis HC, Phenekos C, Tsoukatos DC. Effect of Fast-Food Mediterranean-Type Diet on human plasma oxidation. *J Med Food* 2007; 10(3):511-520.

37. Fito M, Guxens M, Corella D, Saez G, Estruch R, de la Torre R, Covas MI. Effect of a Traditional Mediterranean Diet on Lipoprotein Oxidation: A Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med* 2007; 167(11):1195-1203.
38. Erridge C. The capacity of foodstuffs to induce innate immune activation of human monocytes in vitro is dependent on food content of stimulants of Toll-like receptors 2 and 4. *Br J Nutr* 2011; 105:15-23.
39. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Manson JE, Meigs JB, Albert CM, Rifai N, Willett WC, Hu FB. Consumption of (n-3) fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial activation in women. *Journal of Nutrition* 2004; 134(7):1806-1811.
40. Zampelas A, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Chrysohoo C, Skoumas Y, Stefanadis C. Fish Consumption Among Healthy Adults Is Associated With Decreased Levels of Inflammatory Markers Related to Cardiovascular Disease The ATTICA Study. *JACC* 2005; 46(1):120-4.
41. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2006; 75(3):197-202
42. Mori TA, Beilin LJ, Burke V, Morris J, Ritchie J. Interactions between dietary fat, fish, and fish oils and their effects on platelet function in men at risk of cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1997; 17(2):279-286.
43. Nasopoulou C, Tsoupras AB, Karantonis CH, Demopoulos CA, Zabetakis I. Fish polar lipids retard atherosclerosis in rabbits by down-regulating PAF biosynthesis and up-regulating PAF catabolism. *Lipids in Health and Disease* 2011; 10:213.
44. Nasopoulou C, Karantonis CH, Perrea DN, Theocharis SE, Iliopoulos DG, Demopoulos CA, Zabetakis I. In vivo anti-atherogenic properties of cultured gilthead sea bream (*Sparus aurata*) polar lipid extracts in hypercholesterolaemic rabbits. *Food Chemistry* 2010; 120:831-836.
45. Rementzis J, Antonopoulou S, Demopoulos CA. Identification and study of gangliosides from *Scomber scombrus* muscles. *J Agric Food Chem* 1997; 45:611-615.
46. Pan MH, Lai CS, Dushenkov S, Ho CT. Modulation of inflammatory genes by natural dietary bioactive compounds. *J Agric Food Chem* 2009; 57(11):4467-77.
47. Fragopoulou E, Demopoulos CA, Antonopoulou S. Lipid minor constituents in wines. A biochemical approach in the French paradox. *Int J Wine Res* 2009; 1:131-143.
48. Delmas D, Jannin B, Latruffe N. Resveratrol preventing properties against vascular alterations and ageing. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49(5):377-95.
49. Corti R, Flammer AJ, Hollenberg NK, Luscher TF. Cocoa and cardiovascular health. *Circulation* 2009; 119:1433-1441.
50. Widmer RJ, Lerman LO, Lerman A. Chocolate and cardiovascular disease: a sweet deal? *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehs026.
51. Selmi C, Mao T K, Keen C L, Schmitz HH, Eric GM. The anti-inflammatory properties of cocoa flavanols. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47(Suppl.2):S163-S171.
52. Baeza I, de Castro NM, Arranz L, de la Fuente M. Expression of Toll-like receptors on peritoneal macrophages and dendritic cells from old mice treated with soyabean isoflavones and green tea. 1st International Immunonutrition Workshop, Valencia, 3-5 October 2007, Valencia, Spain. *Proceedings of the Nutrition Society* 2008; 67(OCE), E27.
53. Ντετοπούλου Π, Νομικός Τ, Φραγκοπούλου Ε, Παναγιωτάκος Δ, Αντωνοπούλου Σ. Σχέση της δραστηριότητας της LP-PLA2 και της PAF-AH με διατροφικούς παράγοντες σε υγιή πληθυσμό. 11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Διατροφής και Διαιτολογίας, 24-27 Νοεμβρίου 2011, Αθήνα.
54. Covas MI. Olive oil and the cardiovascular system. *Pharmacol Res* 2007; 55:175-186.
55. Babio N, Bullo M, Salas-Salvado J. Mediterranean diet and metabolic syndrome: the evidence. *Public Health Nutr* 2009; 12(9A):1607-17.
56. Esposito K, Ciotola M, Giugliano D. Mediterranean diet, endothelial function and vascular inflammatory markers. *Public Health Nutr* 2006; 9(8A):1073-6.
57. Chrysohoo C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean Diet Attenuates Inflammation and Coagulation Process in Healthy Adults. The ATTICA Study. *JACC* 2004; 44(1):152-8.

Φυσικής προέλευσης ενώσεις με *in vitro* αντι-PAF δράση και *in vivo* αντιαθηρογόνο δράση

Γεώργιος Σταματάκης, Κωνσταντίνος Α. Δημόπουλος

Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Λέξεις ευρετηρίου:

PAF,
Αθηρογένεση,
Αναστολείς του PAF,
Λειτουργικά τρόφιμα,
Μεσογειακή διαίτα

Μεγάλος αριθμός ερευνών έχει αποδείξει την ύπαρξη ισχυρότατων ειδικών αναστολέων του PAF - φυσικής προέλευσης - που συνήθως προσλαμβάνονται μέσω της τροφής, πολλοί μάλιστα από τους οποίους ευρίσκονται στα βασικά τρόφιμα της μεσογειακής διαίτας. Με βάση τα δεδομένα των δικών μας πειραμάτων και εκείνων της διεθνούς βιβλιογραφίας, έχουμε προτείνει την «νέα θεωρία της αθηρογένεσης με εμπλοκή του PAF» με συγκεκριμένο μηχανισμό, σύμφωνα με τον οποίο ο PAF (Platelet-Activating Factor) φαίνεται να παίζει κεντρικό ρόλο στην πρόκληση της αθηρογένεσης. Η θεωρία μας αυτή εξηγεί επίσης - με βιοχημικό τρόπο - και τη γνωστή στατιστική και επιδημιολογική παρατήρηση ότι η διατροφή και ειδικά η μεσογειακή διαίτα προστατεύει από το σχηματισμό αθηρωματικών πλακών, την αρτηριοσκλήρυνση και τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Στο άρθρο αυτό περιγράφεται το κλασικό πείραμα μελέτη της αναστολής των αθηρωματικών πλακών σε πειραματόζωα με διατροφική παρέμβαση, που γίνεται συνήθως σε κουνέλια ή ποντίκια και παρατίθενται οι προστατευτικές δράσεις φυσικής προέλευσης ενώσεων που είναι αναστολείς του PAF, αλλά και περιπτώσεις φυσικής προέλευσης ενώσεων που είναι *in vitro* αναστολείς του PAF αν και δεν έχουν ακόμα μελετηθεί οι *in vivo* αντιαθηρογόνες δράσεις τους. Τα παρακάτω πειραματικά δεδομένα συνηγορούν και ενισχύουν τη νέα θεωρία, αναδεικνύοντας την κατανάλωση τροφών πλούσιων σε αναστολείς του PAF ως καθοριστικής σημασίας βήμα για την πρόληψη της εμφάνισης και της ανάπτυξης, αλλά και της θεραπείας (υποστροφής) της αθηρωματικής νόσου. Επιπλέον βάζουν τις βάσεις για την ανάπτυξη νέων λειτουργικών τροφίμων με προστατευτικές ή/και θεραπευτικές ιδιότητες έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

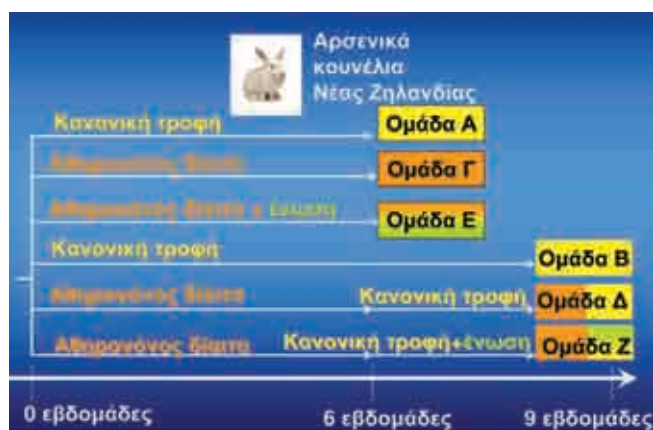
Εισαγωγή

Συνεχώς αυξάνει το ενδιαφέρον και η έρευνα για την λήψη με την τροφή βιολογικά δραστικών -φυσικής προέλευσης- συστατικών, πολλά από τα οποία ευρίσκονται στα βασικά τρόφιμα της μεσογειακής διαίτας. Πρόσφατα έχει αποδειχθεί η ύπαρξη και ισχυρότατων ειδικών αναστολέων του PAF - φυσικής προέλευσης - που συνήθως προσλαμβάνονται μέσω της τροφής και μάλιστα με την μεσογειακή διαίτα. Με βάση τα δεδομένα των δικών μας πειραμάτων και εκείνων της διεθνούς βιβλιογραφίας, έχουμε προτείνει την «νέα θεωρία της αθηρογένεσης με εμπλοκή του PAF» με συγκεκριμένο μηχανισμό (http://www.chem.uoa.gr/research/PAF_mechanism.htm), σύμφωνα με τον οποίο ο PAF (Platelet-Activating Factor) φαίνεται να παίζει κεντρικό ρόλο στην πρόκληση της

αθηρογένεσης, με τα επιμέρους στάδια του προτεινόμενου μηχανισμού να έχουν αποδειχθεί από *in vitro* και *ex vivo* μελέτες, δικές μας και άλλων ερευνητών. Επιπρόσθετα, με την θεωρία μας αυτή δίνεται εξήγηση με βιοχημικό τρόπο για τη γνωστή στατιστική και επιδημιολογική παρατήρηση ότι η διατροφή και ειδικά η μεσογειακή διαίτα προστατεύει από το σχηματισμό αθηρωματικών πλακών, την αρτηριοσκλήρυνση και τις καρδιαγγειακές παθήσεις^{1,2}.

Στο άρθρο αυτό παρατίθενται οι προστατευτικές δράσεις για την αναστολή της αθηρογένεσης ή/και την υποστροφή των υπαρχουσών αθηρωματικών πλακών από φυσικής προέλευσης ενώσεων που είναι αναστολείς του PAF. Αναφέρονται περιπτώσεις που τα ανωτέρω διαπιστώνονται με άμεσο τρόπο, σύμφωνα με το κλασικό πείραμα μελέτης της αναστολής των αθηρωματικών πλακών σε πειραματόζωα με διατροφική παρέμβαση ή περιπτώσεις φυσικής προέλευσης ενώσεων που είναι *in vitro* αναστολείς του PAF αν και δεν έχουν ακόμα μελετηθεί οι *in vivo* αντιαθηρογόνες δράσεις τους. Τα πειραματόζωα που χρησιμοποιούνται είναι συνήθως κουνέλια ή ποντίκια.

* Διεύθυνση Επικοινωνίας: Γεώργιος Σταματάκης, Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Πανεπιστημιούπολη, ΤΚ 15771 Αθήνα
E-mail: stamatakisgeo@gmail.com



Σχήμα 1. Κλασικό πείραμα μελέτη της αναστολής/ υποστροφής των αθηρωματικών πλακών σε πειραματόζωα με διατροφική παρέμβαση.

Για τα κουνέλια (αρσενικά κουνέλια νέας Ζηλανδίας) (Σχήμα 1) δίνεται σε μια ομάδα πειραματόζωων (Ομάδα Α) κανονική τροφή. Σε άλλη ομάδα (Ομάδα Γ) δίνεται αθηρογόνος δίαιτα (1% σε χοληστερόλη) και μετά 6 εβδομάδες με μορφολογική ανάλυση συγκρίνονται οι αθηρωματικές πλάκες με ομάδα κουνελιών που έτρωγε κανονική τροφή (Ομάδα Α). Σε μια άλλη ομάδα (Ομάδα Ε) παράλληλα με την αθηρογόνο δίαιτα συγχρησιμοποιείται και η μελετώμενη ένωση. Μετά 6 εβδομάδες με μορφολογική ανάλυση συγκρίνονται οι αθηρωματικές πλάκες με την ομάδα κουνελιών (Ομάδα Γ) που έτρωγε αθηρογόνο δίαιτα.

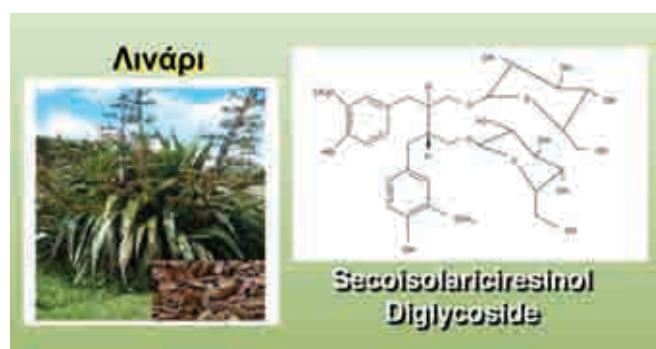
Για την μελέτη της υποστροφής των αθηρωματικών πλακών (Σχήμα 1) στα κουνέλια δίνεται σε μια ομάδα πειραματόζωων (Ομάδα Δ) αθηρογόνος δίαιτα (1% σε χοληστερόλη) και μετά 6 εβδομάδες δίνεται για 3 εβδομάδες κανονική τροφή. Με μορφολογική ανάλυση συγκρίνονται οι αθηρωματικές πλάκες της Ομάδας Δ με την Ομάδα Γ, αλλά και με την ομάδα (Ομάδα Β) που έτρωγε κανονική τροφή για 9 εβδομάδες. Σε μια άλλη ομάδα (Ομάδα Ζ) δίνεται για 6 εβδομάδες αθηρογόνος δίαιτα και στη συνέχεια για 3 εβδομάδες κανονική τροφή μαζί με την μελετώμενη ένωση. Με σύγκριση των αθηρωματικών πλακών των ομάδων Γ, Δ και Ζ συμπεραίνουμε για την υποστροφή ή μη που προκαλεί η μελετώμενη ένωση στην υπάρχουσα αθηρωματική πλάκα.

Στην περίπτωση που σαν πειραματόζωα χρησιμοποιούνται τα ποντίκια, αυτά είναι τροποποιημένα γενετικά ποντίκια που αναπτύσσουν αθηρωματικές πλάκες είτε αυθόρμητα με κανονική δίαιτα (Apo E) είτε με αθηρογόνο δίαιτα (LDL rKO).

Στη συνέχεια παρατίθενται σχετικά πειραματικά δεδομένα με ενώσεις φυσικής προέλευσης με αντι-PAF δράση, τα οποία εξηγούνται σύμφωνα με την νέα προσέγγιση που κάνουμε στο θέμα της αθηρογένεσης. Βέβαια, πάντα ένα πειραματικό αποτέλεσμα μπορεί να τύχει διαφορετικής ερμηνείας. Το ποια είναι η ορθή ερμηνεία, διαπιστώνεται στο μέλλον.



Σχήμα 2. Δομή του Ginkgolide B (BN 52021) και εικόνα του φυτού *Ginkgo biloba*.



Σχήμα 3. Δομή του λιγνάνιου διγλυκοζίτη της σεκοΐσολαρισειρεζίνης (secoisolariciresinol diglycoside, SDG) και εικόνα του φυτού.

Φυσικής προέλευσης ενώσεις με *in vitro* αντι-PAF δράση και *in vivo* αντιαθηρογόνο δράση

Κινγκκολίδια

Ο καλύτερος σήμερα γνωστός ειδικός ανταγωνιστής του υποδοχέα του PAF προέρχεται από το δέντρο *Ginkgo biloba* και είναι το Ginkgolide B ή BN 52021 (Σχήμα 2). Αναστέλλει την προκαλούμενη από τον PAF συσσώρευση των αιμοπεταλίων, μειώνει την κινητοποίηση του ασβεστίου στα αιμοπετάλια και την παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου από τα λευκά αιμοσφαίρια ύστερα μετά από επίδραση με PAF³⁻⁶. Το φυτό αυτό αποτελεί ένα παραδοσιακό λαϊκό φάρμακο της Κίνας και έχει χρησιμοποιηθεί πριν από χιλιάδες χρόνια για τα καρδιαγγειακά προβλήματα. Όταν το BN 52021 συγχρησιμοποιήθηκε με αθηρογόνο δίαιτα σε κουνέλια, μείωσε την περιεκτικότητα των αθηρωματικών πλακών σε χοληστερόλη κατά 36%, χωρίς να μειώσει τη χοληστερόλη του αίματος, ενώ η μορφολογική ανάλυση των αγγείων έδειξε ότι απέτρεψε την ασβεστοποίηση των άκρων των αρτηριών, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου⁷. Αναστολή της αθηρογένεσης προκαλεί επίσης και σε ποντίκια⁸.

Λιγνάνια

Ένα άλλο παραδοσιακό φάρμακο είναι ο λιναρόσπορος που περιέχει τα λιγνάνια, τα οποία είναι ευρέως διαδεδομένα στην φύση. Συγκεκριμένα το λιγνάνιο που είναι ο διγλυκοζιτης της σεκοϊσολαρισιρεζινόλης (secoisolariciresinol diglucoside, SDG) (Σχήμα 3) αποτελεί αναστολέα του PAF. Η ένωση αυτή υπάρχει σε μεγάλα ποσά στον λιναρόσπορο με συγκεντρώσεις που φτάνουν το 1,8 g/100 g καρπού⁹. Τα βακτήρια του εντέρου στον οργανισμό το μεταβολίζουν στο άγλυκο παράγωγο εντεροδιόλη και εντερολακτόνη¹⁰. Τόσο το SDG όσο και τα προϊόντα μεταβολισμού του είναι αντιοξειδωτικά μόρια^{11,12}. Η αντιαθηρογόνος δράση του έχει αποδειχτεί σε πειράματα με κουνέλια και ποντίκια. Έτσι η συγχορήγηση SDG σε κουνέλια που τρέφονταν με αθηρογόνο δίαιτα, ανέστειλε το σχηματισμό αθηρωματικών πλακών κατά 73%. Στο λιπιδαιμικό προφίλ των πειραματόζων παρατηρήθηκε μείωση της ολικής χοληστερόλης του ορού (TC) κατά 33%, της LDL-χοληστερόλης (LDL-C) κατά 35% και του λόγου TC/HDL-C κατά 64%, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ενώ η HDL-C αυξήθηκε τις 4 πρώτες εβδομάδες κατά 140%, παρέμεινε στην συνέχεια σταθερή μέχρι τη λήξη του πειράματος¹³. Προκαλεί όμως και υποστρόφη των αθηρωματικών πλακών, όπως φαίνεται από τα ακόλουθα πειράματα. Τα κουνέλια τα οποία τρέφονταν με τυπική τροφή μετά την ανάπτυξη αθηρωματικών πλακών, εμφάνισαν αύξηση του σχηματισμού των αθηρωματικών πλακών, κάτι που δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα που γινόταν παρέμβαση με SDG, το οποίο μηδένισε το ρυθμό αύξησης. Ακόμα παρατηρήθηκε και μείωση των αθηρωματικών πλακών στις 120 ημέρες, σε ποσοστό 17,5%, χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα¹⁴. Σε ποντίκια (LDL rKO) που τρέφοντο με δίαιτα πλούσια σε λίπος μείωσε τα τριγλυκερίδια (TG) του ορού κατά 38% και την TC κατά 15%¹⁵, ενώ σε υπερλιπιδαιμικούς αρουραίους παρατηρήθηκαν μειώσεις της TC κατά 33%, των TG κατά 39% και της LDL-C κατά 45%, και αύξηση της HDL-C κατά 22%¹⁶.

Βιταμίνη E

Σε πειράματα με ποντίκια (ApoE) έχει βρεθεί ότι αναστέλλεται η αθηρογένεση από την βιταμίνη E¹⁷. Στην βιβλιογραφία, η εξήγηση της αντι-φλεγμονώδους και αντι-αθηρογόνου δράσης, δίνεται μέσω των αντιοξειδωτικών δράσεων της βιταμίνης¹⁸, αλλά από πειράματά μας φαίνεται ότι η βιταμίνη E αποτελεί και αναστολέα του PAF¹⁹.

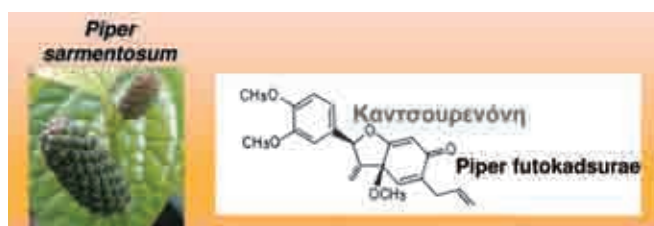
Σχετικό θέμα αποτελεί και η δράση του παραδοσιακού λαϊκού φαρμάκου *Hipporhaea*. Έχει βρεθεί ότι αναστέλλει την αθηρογένεση σε κουνέλια, ικανότητα που στην βιβλιογραφία αποδίδεται στα υψηλά επίπεδα βιταμίνης E²⁰.

Συστατικά των ψαριών

Όπως θα αναπτυχθεί σε άλλο άρθρο έχουμε διαπιστώσει ότι και το κλάσμα των πολικών λιποειδών των ψαριών που

Πίνακας 1. Τιμές των IC₅₀ και EC₅₀ των πρότυπων διαλυμάτων των EPA και DHA. IC₅₀: Η ποσότητα του μελετώμενου δείγματος για αναστολή κατά 50% της προκαλούμενης από τον PAF συσσώρευση. EC₅₀: Η ποσότητα του μελετώμενου δείγματος που προκαλεί το 50% της μέγιστης αντιστρεπτής συσσώρευσης.

Πρότυπα διαλύματα EPA & DHA			
	Δράση	IC ₅₀ (mg)	EC ₅₀ (mg)
DHA	Αναστολή	0,001	-
EPA	Αναστολή & Συσσώρευση	0,05	0,12



Σχήμα 4. Εικόνα του φυτού *Piper sarmentosum* και δομή του νέου λιγνάνιου κανθουρετόνη. Η κανθουρετόνη είναι ο πρώτος φυσικός αναστολέας του PAF που ανακαλύφτηκε από το είδος πιπεριού *Piper futokadsurae*.

περιλαμβάνει γλυκολιποειδή (π.χ. ακετυλιωμένους γαγγλιολιπιδίτες)²¹ διαθέτει *in vitro* αντι-PAF δράση και *in vivo* αναστέλλει τον σχηματισμό αθηρωματικών πλακών σε κουνέλια²². Για τα ω-3/6 λιπαρά οξέα δεν υπάρχουν *in vivo* πειραματικά δεδομένα σε πειραματόζωα που να δείχνουν με άμεσο τρόπο ότι αναστέλλουν ή/και υποστρέφουν τις αθηρωματικές πλάκες. Υπάρχουν μόνο έμμεσες ενδείξεις για αναστολή/υποστρόφη σε πειραματόζωα που και αυτές εμπλέκονται με τις δράσεις του PAF. Συγκεκριμένα, το λινελαικό οξύ (18:2, ω-6) έχει δημοσιευτεί ότι παρεμποδίζει την πρόσδεση μονοκυττάρων σε ενδοθήλιο μέσω παρεμπόδισης βιοσύνθεσης του PAF²³. Το δοκοσαεξαενοϊκό οξύ (DHA, 22:6, ω-3) έχει δημοσιευτεί^{24,25} ότι αναστέλλει κάποιες *in vivo* δράσεις του PAF. Πρόδρομα πειράματα της ερευνητικής μας ομάδας δείχνουν ότι *in vitro* αναστέλλουν τον PAF, αφού τα ω-3 δρουν ως ανταγωνιστές και ασθενείς αγωνιστές του PAF στην συσσώρευση των πλυμένων αιμοπεταλίων κουνελιού, δηλαδή τελικά αναστέλλουν την δράση του PAF (Πίνακας 1). Σήμερα ο μηχανισμός προστατευτικής δράσης από τα ω-3 δεν είναι κατανοητός και η διαλεύκανσή του θα ανοίξει νέες θεραπευτικές οδούς.

Συστατικά του πιπεριού

Εκχύλισμα μαύρου πιπεριού *Piper sarmentosum* (Σχήμα 4) αναστέλλει την αθηρογένεση σε κουνέλια²⁶. Στα πιπέρια

υπάρχουν νέο-λιγνάνια που είναι αναστολείς του PAF, και μάλιστα ο πρώτος φυσικός αναστολέας του PAF που ανακαλύφθηκε ήταν η καντσουτερόνη από το είδος πιπεριού *Piper futokadsurae*^{27,28}.

Πολυσακχαρίτες τύπου ηπαρίνης

Οι πολυσακχαρίτες αυτοί από δωδεκαδάκτυλο χοίρου, αναστέλλουν την αθηρογένεση σε κουνέλια²⁹. Είναι όμως γνωστό ότι η ηπαρίνη (και μάλιστα η μικροκρυσταλλική) είναι αναστολέας του PAF³⁰.

Spirulina

Έχει βρεθεί ότι η *Spirulina* αναστέλλει την αθηρογένεση σε κουνέλια³¹. Η ικανότητά της αυτή αποδίδεται στην φυκοκυανίνη. Η φυκοκυανίνη της *Spirulina* όμως έχει βρεθεί από μελέτες μας ότι είναι αναστολέας του PAF³².

Φαινολικά

Η προστατευτική δράση της μεσογειακής διαίτας αποδίδεται από πολλούς στις φαινολικές ενώσεις που περιέχει, όπως Τυροσόλη, Ελευροπαΐνη, Κατεχίνη, Κερκετίνη, Ρεσβερατρόλη κ.λπ. Θεωρούν δε, ότι αναστέλλουν την αθηρογένεση με μηχανισμό διαφορετικό από εκείνον του οξειδωτικού στρες και του λιπιδαιμικού προφίλ, ενδεχομένως με μηχανισμό φλεγμονής. Δηλαδή, δεν εμπλέκεται μόνο η αντιοξειδωτική τους δράση, αλλά και η αντι-συσσωρευτική (αντιθρομβωτική) τους δράση³³⁻³⁷.

Εμείς και άλλοι^{38,39}, έχουμε δείξει ότι *in vitro* οι φαινολικές ενώσεις είναι αναστολείς τόσο του PAF όσο και της βιοσύνθεσης του PAF. Ακόμα, έχει δειχθεί ότι είναι και αναστολείς διαφόρων *in vivo* δράσεων του PAF. Συγκεκριμένα υπάρχει αντι-PAF δραστηριότητα στην Ελευροπαΐνη, Τυροσόλη και Ρεσβερατρόλη, που μάλιστα τροποποιείται με ακετυλίωσή τους και ενισχύεται^{40,41}.

Στατίνες

Στην ευρεία έννοια και οι στατίνες μπορούν να χαρακτηριστούν και σαν φυσικά προϊόντα, αφού ανακαλύφθηκαν σε μικροοργανισμούς που τις χρησιμοποιούσαν σαν άμυνα έναντι άλλων μικροοργανισμών που συνέθεταν χοληστερόλη. Πέρα από την γνωστή *in vivo* αντιαθηρογόνο δράση των στατινών, έχουμε δημοσιεύσει⁴² ότι *in vitro* αναστέλλουν τις δράσεις και την βιοσύνθεση PAF και επιπλέον επιταχύνουν την αποικοδόμησή του. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται να εξηγήσουν τις γνωστές πλειοτροπικές δράσεις των στατινών, σύμφωνα με τις οποίες η αντιφλεγμονώδης δράση τους μπορεί να οφείλεται στην παρεμπόδιση της βιοσύνθεσης και των ισοπρενοειδών ενώσεων, προδρόμων ενώσεων στην βιοσυνθετική πορεία της χοληστερόλης. Οι

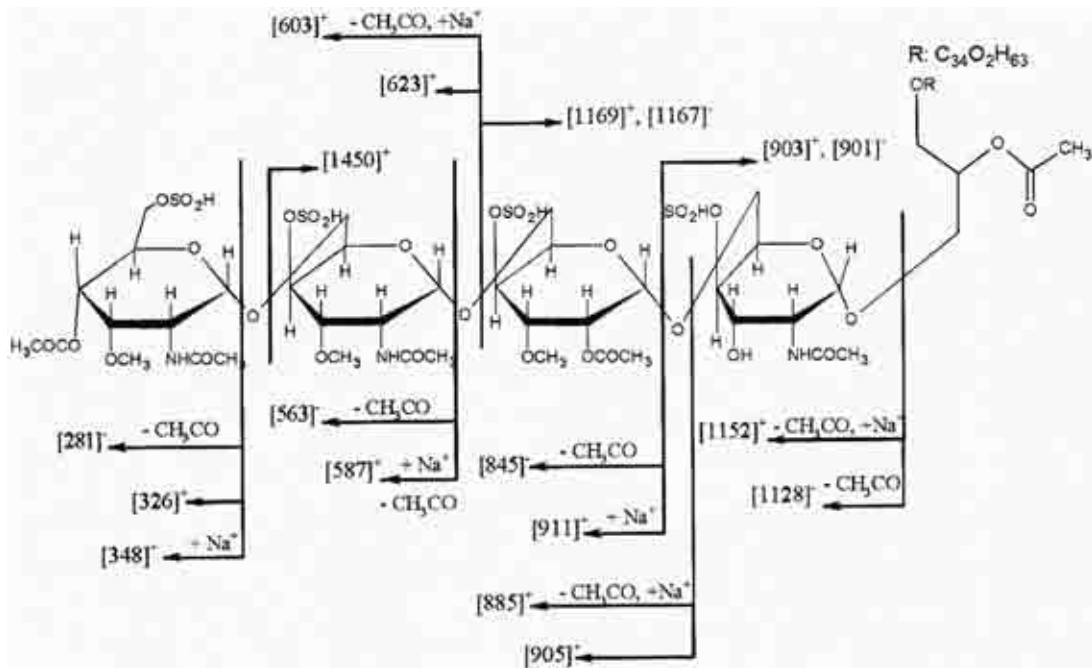
ισοπρενοειδείς ενώσεις (π.χ. φαρνεσόλη) εμπλέκονται στην μεταγωγή του σήματος μέσω της Ras πρωτεΐνης που είναι μία G-πρωτεΐνη η οποία για να δράσει - και να προχωρήσει η μετάδοση του μηνύματος - πρέπει να είναι συνδεδεμένη με την μεμβράνη, κάτι που επιτυγχάνεται μέσω λιπόφιλων ομάδων (π.χ. φαρνεσυλο- ομάδων). Έτσι μπορεί να γίνεται και η παρεμπόδιση του μηνύματος του PAF (που έχει υποδοχέα G- πρωτεϊνών) και κατ' επέκταση της φλεγμονώδους αντίδρασης. Αν λάβει κανείς υπ' όψιν του ότι οι στατίνες αναστέλλουν και την δράση των TLR⁴³, αξίζει να μελετηθούν και να συσχετισθούν θεωρητικά οι πορείες μεταγωγής του σήματος κατά την ενεργοποίηση του υποδοχέα του PAF και του υποδοχέα των TLR και να εντοπισθούν τα πιθανά σημεία των πορειών που αναστέλλονται από τις στατίνες, ώστε να διαλευκανθεί ο μηχανισμός δράσης τους.

Συστατικά της μεσογειακής διαίτας

Μελέτες της ερευνητικής μας ομάδας έχουν αποδείξει την ύπαρξη λιποειδικής φύσης βιολογικά δραστικών μικροσυστατικών στην μεσογειακή διαίτα με δράση αναστολέων/αγωνιστών του PAF αλλά που συγχρόνως παρεμβαίνουν και στον μεταβολισμό του PAF, με αναστολή της βιοσύνθεσής του ή/και ενεργοποίηση της αποικοδόμησής του².

Οι εν λόγω αγωνιστές, επειδή ασκούν την δράση τους με δραστηριότητα πολλές χιλιάδες φορές μικρότερη από εκείνη του PAF, τελικά δρουν ως αναστολείς του. Η απουσία πρόσληψης των προερχομένων από την μεσογειακή διαίτα, αναστολέων/αγωνιστών του PAF θα μπορούσε να οδηγήσει σε πλήρη εκδήλωση της δραστηριότητας του PAF, με ότι δυσμενές αποτέλεσμα για την υγεία σημαίνει αυτό. Έτσι μπορεί να δοθεί και μία βιοχημική εξήγηση της στατιστικής παρατήρησης, που προήλθε από πειραματικές, κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες, σύμφωνα με τις οποίες η μεσογειακή διαίτα προστατεύει από τη δημιουργία αθηρωμάτων και κατά συνέπεια οδηγεί σε μείωση της εμφάνισης των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Εκτός όμως των διατροφικών αναστολέων του PAF, έχουν προσδιοριστεί και ενδογενείς αναστολείς του PAF σε κύτταρα και πειραματόζωα. Αναζήτηση ενώσεων ανάλογης δράσης, έγινε από την ερευνητική μας ομάδα και στο ανθρώπινο αίμα, το οποίο αποτελεί την πρώτη δεξαμενή των θρεπτικών συστατικών των τροφίμων και παίζει σημαντικό ρόλο σε διατροφικές - και όχι μόνο - ασθένειες. Πράγματι, απομονώσαμε και πιστοποιήσαμε ότι οι καρδιολιπίνες από αίμα είναι ειδικοί αναστολείς του υποδοχέα του PAF, δίνοντας μια πιθανή εξήγηση στα θρομβωτικά προβλήματα που παρουσιάζονται στις περιπτώσεις του αντιφωσfolιπιδικού-αντικαρδιολιπιδικού συνδρόμου. Η ύπαρξη αντισωμάτων της καρδιολιπίνης στο σύνδρομο αυτό παρεμποδίζει την ανασταλτική δράση της καρδιολιπίνης στον θρομβωτικό παράγοντα PAF, με αποτέλεσμα να παρουσιάζονται τα γνωστά προβλήματα πήξης⁴⁴.



Σχήμα 5. Δομή της δραστικότερης ένωσης από τα πολικά λιποειδή του ελαιολάδου. Παρουσιάζονται και τα θραύσματα του μορίου από την ανάλυση της δομής του με φασματομετρία μάζας.

Σκόρδο – κρεμμύδι

Το δραστικό συστατικό αυτών είναι η Allicin (diallyl thiosulfinate) που αποτελεί αναστολέα του PAF⁴⁵. Σε πειράματα με κουνέλια, έχει βρεθεί ότι προκαλεί αναστολή και υποστρόφη των αθηρωματικών πλακών, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της χοληστερόλης⁴⁶.

Κρασί

Σχετικά με τα κρασιά και το «Γαλλικό παράδοξο», δηλαδή την χαμηλή θνησιμότητα από παθήσεις στεφανιαίας στους κατοίκους της Β. Γαλλίας, έχουμε απομονώσει και μελετήσει βιολογικά και δομικά το κλάσμα των πολικών λιποειδών από κρασί. Όπως αναφέρεται εκτενώς σε άλλο άρθρο, αναστέλλουν τις δράσεις και την βιοσύνθεση του PAF.

Μέλι

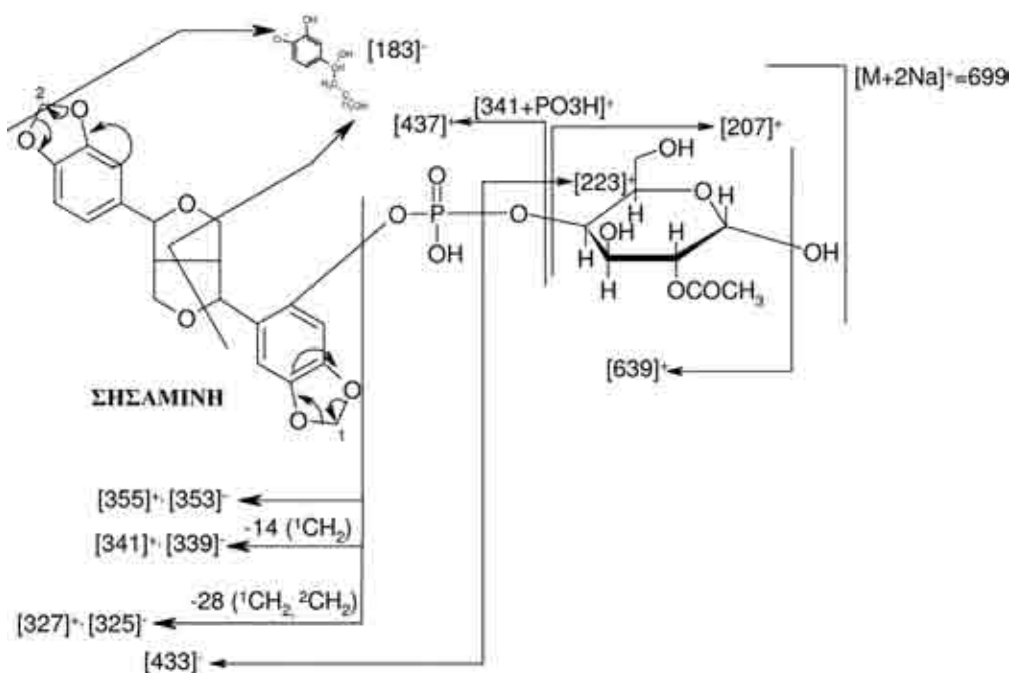
Από μελέτες μας στο μέλι φαίνεται ότι υπάρχουν ενώσεις λιποειδικής φύσης (ουδέτερα γλυκεριναιθερικά λιποειδή) που αναστέλλουν την προκαλούμενη από τον PAF συσσώρευση σε πλυμένα αιμοπετάλια κουνελιού, δίνοντας μια πιθανή εξήγηση στην γνωστή αντιθρομβωτική και αντιφλεγμονώδη δράση του μελιού⁴⁷.

Ελαιολάδο

Μελετώντας την *in vitro* ικανότητα των συστατικών του ελαιολάδου να αναστέλλουν τον PAF (μετρώντας τη συσ-

σωρευτική δράση του σε πλυμένα αιμοπετάλια κουνελιών), βρήκαμε ότι τα ολικά λιποειδή (ολΕ) του ελαιολάδου αλλά και το κλάσμα των πολικών του λιποειδών (πλΕ) εμφάνισαν τη μεγαλύτερη βιολογική δραστικότητα σε αντίθεση με το κλάσμα των ουδέτερων λιποειδών (ουΕ) του ελαιολάδου. Το κλάσμα των πλΕ που εμφάνισε τη μεγαλύτερη βιολογική δραστικότητα διαχωρίστηκε περαιτέρω με HPLC και τα επιμέρους νέα κλάσματα που συλλέχθηκαν από αυτή δοκιμάστηκαν ξεχωριστά πάλι με βιολογική δοκιμασία με πλυμένα αιμοπετάλια κουνελιού. Τα δραστικότερα εξ αυτών αναλύθηκαν δομικά με χημικούς προσδιορισμούς και φασματομετρία μάζας (Σχήμα 5), προσδιορίζοντας τη δομή τους ως γλυκεριναιθερικά γλυκολιποειδή⁴⁸.

Στη συνέχεια, το ελαιολάδο αλλά και τα κλάσματα αυτού (πλΕ, ουΕ) δοκιμάστηκαν με διατροφική παρέμβαση σε κουνέλια που τρέφονταν με αθηρογόνο δίαιτα. Τα κουνέλια της ομάδας που τράφηκε με αθηρογόνο δίαιτα και αποτελούσε την ομάδα ελέγχου (Σχήμα 1, Ομάδα Γ), και της ομάδας (Σχήμα 1, Ομάδα Ε) που τράφηκαν με αθηρογόνο δίαιτα εμπλουτισμένη από τα ουΕ (που περιέχονται στο 15% του ελαιολάδου), είχαν μεγαλύτερο πάχος αθηρωματικών πλακών από τις ομάδες (Σχήμα 1, Ομάδα Ε) που τράφηκαν με αθηρογόνο δίαιτα εμπλουτισμένη κατά 15% σε ελαιολάδο ή τα πλΕ, που περιέχονται στο 15% του ελαιολάδου⁴⁹. Οι βιοχημικοί δείκτες (TC, HDL-C, LDL-C και TG) των πειραματόζων βρέθηκαν αυξημένοι σε όλα τα πειραματόζωα, εκτός από την ομάδα που τρεφόταν με τα πλΕ στην οποία υπήρξε μείωση της HDL-C, παρατηρήσεις όμως που συμφωνούν με άλλες έρευνες⁵⁰. Όλες οι ομάδες εμφάνισαν αύ-



Σχήμα 6. Δομή της δραστικότερης ένωσης από τα πολικά λιποειδή του σπασμελαίου. Παρουσιάζονται και τα θραύσματα του μορίου από την ανάλυση της δομής του με φασματομετρία μάζας.

ξηση του χρόνου της λανθάνουσας φάσης κατά την οξείδωση των λιποειδών του πλάσματος των πειραματόζων με ιόντα Cu^{2+} . Η δραστικότητα της Lp-PLA₂ ήταν σημαντικά αυξημένη σε όλες τις ομάδες εκτός από την ομάδα που τράφηκε με τα πΛΕ, προσθέτοντας δεδομένα για την αμφιλεγόμενη δράση της Lp-PLA₂, για την οποία στις επιδημιολογικές μελέτες θεωρούν ότι τα αυξημένα επίπεδα της Lp-PLA₂ αποτελούν ένα σημαντικότατο παράγοντα κινδύνου για την αθηρωματική νόσο⁵¹.

Ανάλογα αποτελέσματα *in vitro* έχουμε και από τα διάφορα σπορέλαια, αλλά φαίνεται ότι η ποσότητα των δραστικών συστατικών είναι σε πολύ μικρότερη ποσότητα, πιθανόν επειδή απομακρύνονται κατά τον εξευγενισμό τους. Εξαίρεση αποτελεί το σπασμέλαιο (που ανήκει στα συστατικά της μεσογειακής διαίτας) στο οποίο έχουμε βρει ποσότητες δραστικών συστατικών (Σχήμα 6) ανάλογης τάξης με του ελαιολάδου⁴⁸. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται και από *in vivo* μελέτες άλλων ερευνητών που διαπιστώνουν ότι το ελαιόλαδο δίνει καλύτερη αναστολή αθηρωματικών πλακών από τα άλλα φυτικά έλαια⁵²⁻⁵⁴.

Συμπαράγωγα ελαιουργίας

Τα παραπάνω θετικά αποτελέσματα με το ελαιόλαδο και ο εντοπισμός του λιποειδικού κλάσματος που είναι υπεύθυνο για την προστατευτική του δράση έναντι των καρδιαγγειακών παθήσεων, μας οδήγησαν να αναζητήσουμε αναστολείς/αγωνιστές του PAF στα διάφορα στάδια της ελαιοπαραγωγής⁵⁵. Βρέθηκε ότι τα δραστικά αυτά λιποειδή (πΛΕ) απομακρύνονται

από το εξευγενισμένο ελαιόλαδο κατά τα διάφορα στάδια του εξευγενισμού και δεν περιέχονται στο προϊόν που προκύπτει ως εξευγενισμένο ελαιόλαδο (αναφερόμενο και ως κλασικό) ή στο πυρηνέλαιο. Βέβαια τα προϊόντα αυτά του ελαιολάδου κυκλοφορούν στο εμπόριο υποχρεωτικά με προσθήκη ενός ποσοστού (20%) από παρθένο ελαιόλαδο, οπότε και εμπλουτίζονται σε ένα βαθμό από το βιολογικά χρήσιμο λιποειδικό κλάσμα των πΛΕ.

Βρέθηκε όμως ότι στον ελαιοπυρήνα τα πολικά λιποειδή (πΛΠ) ήταν αυτά με τη μεγαλύτερη βιολογική δραστικότητα αναστολής του PAF, τα οποία δείξαμε ότι είχαν και ανάλογη δομή με τα πΛΕ. Συγκεκριμένα, πειράματα μας με πρόσδεσης στον υποδοχέα του PAF έδειξαν ότι για δέσμευση στο 50% των υποδοχέων του PAF χρειάστηκαν $0,42 \pm 0,11 \cdot 10^{-7}$ M των πΛΠ εκφρασμένα σε ανάλογα σακχάρου, ενώ για το ελαιόλαδο χρειάστηκαν $1,5 \pm 0,2 \cdot 10^{-7}$ M των πΛΕ, με αντίστοιχη συγκέντρωση για το BN 52021 $2,3 \pm 0,8 \cdot 10^{-7}$ M. Δηλαδή είχαν την ικανότητα να προσδένονται στον υποδοχέα του PAF με την ίδια τάξη μεγέθους που έχει ο καλύτερος ειδικός αναστολέας του PAF, δηλαδή το BN 52021⁵⁶.

Ανάλογα αποτελέσματα είχαμε και από τα *in vivo* πειράματα, αφού όταν στα πειραματόζωα δόθηκε αθηρογόνος δίαιτα εμπλουτισμένη με τα πΛΠ σε ποσοστό 0,13% w/w στην τροφή, παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική μείωση των αθηρωματικών πλακών εν συγκρίσει με την ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν τα μόνα που σχετίζονται με τα επίπεδα του προσδεμένου PAF στα συστατικά του αίματος, αλλά και την αύξηση του απαιτούμενου PAF για την πρόκληση συσσώρευσης των αιμοπεταλίων των πειραματό-

ζων που τράφηκαν με τα πΛΠ, δηλαδή, η αθηρογένεση σχετίζεται θετικά με την αντιθρομβωτική ικανότητα των αιμοπεταλίων. Παραδόξως, η HDL μειώθηκε στην ομάδα της παρέμβασης, ενώ η Lp-PLA2 δεν εμφάνισε διαφοροποιήσεις⁵⁶.

Στα πειράματα υποστρώσης των αθηρωματικών πλακών, τα πειραματόζωα που τράφηκαν με αθηρογόνο δίαιτα για έξι εβδομάδες και στη συνέχεια με τυπική τροφή για 3 εβδομάδες (Σχήμα 1, Ομάδα Δ), εμφάνισαν σημαντική αύξηση του πάχους και της επιφάνειας των αθηρωματικών πλακών σε σχέση με τις ομάδες που τράφηκαν με τυπική τροφή εμπλουτισμένη με 0,34 mg πΛΠ/g τροφής (Σχήμα 1, Ομάδα Ζ1) ή με 0,13 mg Simvastatin/g τροφής (θετική ομάδα ελέγχου Ζ2). Η Lp-PLA₂ της ομάδας ελέγχου (Ομάδα Δ) ήταν αυξημένη έναντι και των 2 άλλων ομάδων (Ομάδα Ζ1 και Ζ2), οι οποίες επανήλθαν σε σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα⁵⁷. Αρκετά ενδιαφέρουσα παρατήρηση της μελέτης ήταν η αύξηση του χρόνου λανθάνουσας φάσης στην ομάδα των πΛΠ και της Simvastatin έναντι της ομάδας ελέγχου, παρά το ότι ούτε τα πΛΠ αλλά ούτε και η Simvastatin έχουν ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται στο ότι και η Simvastatin στο πλαίσιο των πλειοτροπικών της δράσεων ασκεί την αντιφλεγμονώδη δράση της και μέσω της αναστολής των δράσεων του PAF, μεταξύ των οποίων είναι και η παραγωγή ROS όπως έχει αναφερθεί παραπάνω⁴².

Ισχυροί αναστολείς/αγωνιστές του PAF βρήκαμε ότι περιέχονται και στα υγρά απόβλητα ελαιουργίας (υαΕ), η δομή των οποίων είναι παρόμοια με αυτές που απομονώθηκαν από το ελαιόλαδο (πΛΕ) και τον ελαιοπυρήνα (πΛΠ)⁵⁵. Τα υαΕ είναι το μίγμα των υπολειμμάτων του ελαιοκάρπου μαζί με το περιεχόμενο νερό, τα οποία απομακρύνονται μετά την παραλαβή του ελαιολάδου και αποτελούν την πρώτη ύλη παραγωγής του πυρηνελαίου ενώ μέχρι σήμερα απορρίπτονται ανεξέλεγκτα στο περιβάλλον. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των υαΕ είναι ότι περιέχουν μεγάλο αριθμό φαινολικών ενώσεων και σε πολύ μεγάλες συγκεντρώσεις. Η μεγάλη συγκέντρωση των υαΕ σε βιολογικές δραστικά συστατικά (σε κάποια μόρια μεγαλύτερες ακόμα και από αυτές του ελαιολάδου) έχει οδηγήσει πολλούς ερευνητές στη μελέτη μεθόδων ανάκτησης και αξιοποίησής τους. Η ανάκτηση βιολογικά δραστικών μορίων, τα περισσότερα των οποίων είναι υψηλής προστιθέμενης αξίας, θα αποτελέσει και κίνητρο για τη φιλικότερη προς το περιβάλλον διαχείρισή τους^{58,59}.

Τέλος, η ύπαρξη ισχυρότατων αναστολέων του PAF και στα συμπαράγωγα ελαιουργίας ανοίγει προοπτικές αξιοποίησής τους όχι μόνο για φιλικότερη προς το περιβάλλον διαχείρισή τους, αλλά και για την ανάπτυξη νέων λειτουργικών τροφίμων.

Νέα λειτουργικά τρόφιμα

Στο πλαίσιο της διερεύνησης ανάπτυξης νέων λειτουργικών τροφίμων, με ενίσχυση γνωστών αποδεδειγμένα υγιεινών μεσογειακών τροφίμων με δραστικά συστατικά άλλων επίσης υγιεινών μεσογειακών τροφίμων, επιχειρήσαμε τη

δημιουργία ενός λειτουργικού γιαουρτιού. Το γιαούρτι αυτό, πέρα από τις γνωστές θεραπευτικές αξίες ιδιότητες του, εμπλουτίστηκε με το κλάσμα των πολικών λιποειδών του ελαιολάδου, που όπως αποδείξαμε ασκεί προστατευτική δράση σε καρδιαγγειακές νόσους. Συγκεκριμένα, προσθέσαμε σε γιαούρτι (2% σε λιπαρά) το αιθανολικό εκχύλισμα του υαΕ. Το ποσό του εν λόγω κλάσματος των πολικών λιποειδών που προστέθηκε σε κάθε μια συσκευασία 120 g με γιαούρτι περιέχονται σε αντίστοιχη ποσότητα περίπου 50 mL λαδιού. Έτσι μπορεί κανείς να παίρνει μαζί με το γιαούρτι και τα προστατευτικά για τις καρδιαγγειακές νόσους συστατικά των 50 mL λαδιού χωρίς να παίρνει συγχρόνως και τις αντίστοιχες θερμίδες από τα υπάρχοντα στο λάδι τριγλυκερίδια.

Η ενισχυμένη δράση του εν λόγω νέου γιαουρτιού απεδείχθη με τα ακόλουθα πειράματα: Χρησιμοποιήθηκαν κουνέλια Νέας Ζηλανδίας τα οποία χωρίστηκαν σε 3 ομάδες και οι οποίες τράφηκαν για 48 ημέρες με αθηρογόνο δίαιτα, δηλαδή τροφή εμπλουτισμένη με 1% σε χοληστερόλη, (Σχήμα 1, Ομάδα Γ) ενώ σε μία ομάδα συχορηγήθηκε γιαούρτι 2% εμπλουτισμένο με 500mg υαΕ/120g γιαουρτιού (σχήμα 1, Ομάδα Ε1) ενώ στη τρίτη συχορηγήθηκε γιαούρτι εμπορίου 2% (Σχήμα 1, Ομάδα Ε2) από τη ΜΕΒΓΑΛ Α.Ε. Μετά το τέλος της παρέμβασης τα πειραματόζωα ευθανατώθηκαν και έγινε μορφομετρική αξιολόγηση των αθηρωματικών βλαβών στα αγγεία τους. Επιπλέον μετρήθηκε το λιπιδαιμικό προφίλ του αίματος πριν και μετά τη παρέμβαση. Τα πειραματόζωα δεν εμφάνισαν πρόβλημα στην πρόσληψη της τροφής της ενισχυμένης με γιαούρτι είτε εμπορίου ή εμπλουτισμένο με υαΕ και αναπτύχθηκαν κανονικά. Τα πειραματόζωα της Ομάδας Ε1 εμφάνισαν μείωση κατά 54% του μέγιστου πάχους και 57% του μέσου πάχους των αθηρωματικών πλακών σε σύγκριση με την Ομάδα Γ. Η Ομάδα Ε2 επίσης εμφάνισε μείωση των αθηρωματικών πλακών 32% και 30% αντίστοιχα αλλά χωρίς στατιστική σημαντικότητα. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στο λιπιδαιμικό προφίλ του αίματος σε καμία από τις τρεις ομάδες. Από τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώνεται και πάλι η παρατήρηση ότι η δραματική μείωση των αθηρωματικών πλακών δεν σχετίζεται με τη μεταβολή των επιπέδων των λιπιδίων του αίματος ανάμεσα στις 3 ομάδες (Γ, Ε1 και Ε2) και μπορεί να αποδοθεί στις αντι-PAF, αντι φλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές δράσεις των πολικών λιποειδών του ελαιολάδου⁶⁰.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, μπορούν διατυπωθούν οι ακόλουθες σκέψεις, θέτοντας και τα εξής ερωτήματα:

- Μήπως είναι καθοριστικής σημασίας για την πρόληψη και θεραπεία της αθηροσκλήρωσης, η λήψη αναστολέων του PAF μέσω της διατροφής;
- Μήπως πρέπει ο PAF να συμπεριλήφθη στους παράγοντες κίνδυνου για την αθηροσκλήρωση;
- Μήπως είναι καθοριστικής σημασίας για την πρόληψη και θεραπεία και άλλων ασθενειών η λήψη αναστολέων του PAF μέσω της διατροφής;

Ευχαριστήρια

Ευχαριστούμε την εταιρεία «ΜΕΒΓΑΛ Α.Ε.» για την συνεργασία της και την οικονομική της υποστήριξη.

Βιβλιογραφία

- Demopoulos CA, Karantonis HC, Antonopoulou S, Platelet activating factor - a molecular link between atherosclerosis theories. *Eur J Lipid Sci Technol* 2003, 105(11):705-716.
- Nomikos T, Fragopoulou E, Antonopoulou S, Food ingredients and lipid mediators. *Curr Nutr and Food Sci* 2007, 3(4):255-276.
- Braquet P, Spinnewyn B, Braquet M, et al. BN 52021 and related compounds: A new series of highly specific PAF-acether receptor antagonists isolated from Ginkgo biloba. *Blood Vessels* 1985, 16:559-572.
- Baggiolini M, Dewald B, Stimulus amplification by PAF and LTB4 in human neutrophils. *Pharmacol Res Commun* 1986, 18(SUPPL.):51-59.
- Bruynzeel PLB, Koenderman L, Kok PTM, Platelet-activating factor (PAF-acether) induced leukotriene C4 formation and luminol dependent chemiluminescence by human eosinophils. *Pharmacol Res Commun* 1986, 18(SUPPL.):61-69.
- Desquand S, Touvy C, Randon J, Interference of BN 52021 (ginkgolide B) with the bronchopulmonary effects of PAF-acether in the guinea-pig. *Eur J Pharmacol* 1986, 127(1-2):83-95.
- Feliste R, Perret B, Braquet P, et al. Protective Effect of Bn-52021, a Specific Antagonist of Platelet-Activating Factor (Paf-Acether) against Diet-Induced Cholesterol Ester Deposition in Rabbit Aorta. *Atherosclerosis* 1989, 78(2-3):151-158.
- Liu X, Zhao G, Yan Y, et al. Ginkgolide B reduces atherogenesis and vascular inflammation in ApoE^{-/-} Mice. *Plos One* 2012, 7(5).
- Prasad K, Mantha SV, Muir AD, et al. Reduction of hypercholesterolemic atherosclerosis by CDC-flaxseed with very low alpha-linolenic acid. *Atherosclerosis* 1998, 136(2):367-375.
- Rickard SE, Orcheson LJ, Seidl MM, et al. Dose-dependent production of mammalian lignans in rats and *in vitro* from the purified precursor secoisolariciresinol diglycoside in flaxseed. *J Nutr* 1996, 126(8):2012-2019.
- Prasad K. Hydroxyl radical-scavenging property of secoisolariciresinol diglycoside (SDG) isolated from flax-seed. *Mol Cell Biochem* 1997, 168(1-2):117-123.
- Kitts DD, Yuan YV, Wijewickreme AN, et al. Antioxidant activity of the flaxseed lignan secoisolariciresinol diglycoside and its mammalian lignan metabolites enterodiol and enterolactone. *Mol Cell Biochem* 1999, 202(1-2):91-100.
- Prasad K. Reduction of serum cholesterol and hypercholesterolemic atherosclerosis in rabbits by secoisolariciresinol diglycoside isolated from flaxseed. *Circulation* 1999, 99(10):1355-1362.
- Prasad K. Regression of hypercholesterolemic atherosclerosis in rabbits by secoisolariciresinol diglycoside isolated from flaxseed. *Atherosclerosis* 2008, 197(1):34-42.
- Fukumitsu S, Aida K, Ueno N, et al. Flaxseed lignan attenuates high-fat diet-induced fat accumulation and induces adiponectin expression in mice. *Brit J Nutr* 2008, 100(3):669-676.
- Penumathsa SV, Koneru S, Zhan LJ, et al. Secoisolariciresinol diglycoside induces neovascularization-mediated cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in hypercholesterolemic myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2008, 44(1):170-179.
- Thomas SR, Stocker R. Molecular action of vitamin E in lipoprotein oxidation: Implications for atherosclerosis. *Free Radical Biology and Medicine* 2000, 28(12):1795-1805.
- Cartron E, Carbonneau M-A, Fouret G, et al. Specific Antioxidant Activity of Caffeoyl Derivatives and Other Natural Phenolic Compounds: LDL Protection against Oxidation and Decrease in the Proinflammatory Lysophosphatidylcholine Production. *J Nat Prod* 2001, 64(4):480-486.
- Antonopoulou S, Demopoulos CA. On the Mediterranean Diet. *Inform* 1997, 8(7):776-777.
- Basu M, Prasad R, Jayamurthy P, et al. Anti-atherogenic effects of seabuckthorn (*Hippophaea rhamnoides*) seed oil. *Phytomedicine* 2007, 14(11):770-777.
- Rementzis J, Antonopoulou S, Demopoulos CA. Identification and study of gangliosides from *Scomber scombrus* muscle. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 1997, 45(3):611-615.
- Nasopoulou C, Karantonis HC, Perrea DN, et al. *In vivo* anti-atherogenic properties of cultured gilthead sea bream (*Sparus aurata*) polar lipid extracts in hypercholesterolaemic rabbits. *Food Chem* 2010, 120(3):831-836.
- Sneddon AA, McLeod E, Wahle KWJ, et al. Cytokine-induced monocyte adhesion to endothelial cells involves platelet-activating factor: Suppression by conjugated linoleic acid. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids* 2006, 1761(7):793-801.
- Weber C, Aepfelbacher M, Lux I, et al. Docosahexaenoic acid inhibits PAF and LTD4 stimulated [Ca²⁺]_i-increase in differentiated monocytic U937 cells. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research* 1991, 1133(1):38-45.
- Mori TA, Beilin LJ, Burke V, et al. Interactions between dietary fat, fish, and fish oils and their effects on platelet function in men at risk of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17(2):279-286.
- Amran AA, Zakaria Z, Othman F, et al. Aqueous extract of *Piper sarmentosum* decreases atherosclerotic lesions in high cholesterolemic experimental rabbits. *Lipids in Health and Disease* 2010:44.
- Shen TY, Hwang SB, Chang MN. Characterization of a platelet-activating factor receptor antagonist isolated from haifenteng (*Piper futokadsura*): Specific inhibition of *in vitro* and *in vivo* platelet-activating factor-induced effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1985, 82(3):672-676.
- Doebber TW, Wu MS, Robbins WC. Platelet activating factor (PAF) involvement in endotoxin-induced hypotension in rats. Studies with PAF-receptor antagonist kadsurenone. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1985, 127(3):799-808.
- Rasulov MM, Velikaya MV, Zabolzaev AG, et al. Antiatherosclerotic effects of polysaccharide of animal origin. *Bull Exp Biol Med* 1994, 116(5):1329-1331.
- Sasaki M, Herd CM, Page CP. Effect of heparin and low-molecular weight heparinoid on PAF-induced airway responses in neonatally immunized rabbits. *Br J Pharmacol* 1993, 110(1):107-112.
- Cheong SH, Kim MY, Sok DE, et al. Spirulina prevents atherosclerosis by reducing hypercholesterolemia in rabbits fed a high-cholesterol diet. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2010, 56(1):34-40.
- Koukouraki P. Spectrophotometric study of the effect of biomolecules on phycocyanocholein and phycocyanin of the cyanobacterium *Spirulina (Arthrospira)*, in National Hellenic Research Foundation. 2010, National & Kapodistrian University of Athens: Athens.
- Visioli F, Galli C. Antiatherogenic components of olive oil. *Current Atherosclerosis Reports* 2001, 3(1):64-67.
- Ostertag LM, O'Kennedy N, Kroon PA, et al. Impact of dietary polyphenols on human platelet function - A critical review of controlled dietary intervention studies. *Molecular Nutrition and Food Research* 2010, 54(1):60-81.
- Auger C, Teissedre PL, Gérain P, et al. Dietary wine phenolics catechin, quercetin, and resveratrol efficiently protect hypercholesterolemic hamsters against aortic fatty streak accumulation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2005, 53(6):2015-2021.
- Norata GD, Marchesi P, Passamonti S, et al. Anti-inflammatory and anti-atherogenic effects of catechin, caffeic acid and trans-resveratrol in apolipoprotein E deficient mice. *Atherosclerosis* 2007, 191(2):265-271.
- Neves DR, Tomada IM, Assunção MM, et al. Effects of chronic red wine consumption on the expression of vascular endothelial growth factor, angiopoietin 1, angiopoietin 2, and its receptors in rat erectile tissue. *Journal of Food Science* 2010, 75(3):H79-H86.
- Tzeng SH, Ko WC, Ko FN, et al. Inhibition of platelet aggregation by

- some flavonoids. *Thrombosis Research* 1991, 64(1):91-100.
39. Izzo AA, Di Carlo G, Mascolo N, et al. Antiulcer effect of flavonoids. Role of endogenous PAF. *Phytother Res* 1994, 8(3):179-181.
40. Fragopoulou E, Nomikos T, Karantonis HC, et al. Biological activity of acetylated phenolic compounds. *J Agric Food Chem* 2007, 55(1):80-89.
41. Andrikopoulos NK, Antonopoulou S, Kaliora AC. Oleuropein inhibits LDL oxidation induced by cooking oil frying by-products and platelet aggregation induced by platelet-activating factor. *Lebensmittel-Wissenschaft Und-Technologie-Food Science and Technology* 2002, 35(6):479-484.
42. Tsantila N, Tsoupras AB, Fragopoulou E, et al. *In vitro* and *in vivo* effects of statins on platelet-activating factor and its metabolism. *Angiology* 2011, 62(3):209-218.
43. Lin H, Xiao Y, Chen G, et al. HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin suppresses Toll-like receptor 2 ligand-induced activation of nuclear factor kappa B by preventing RhoA activation in monocytes from rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int* 2011, 31(11):1451-1458.
44. Antonopoulou S, Demopoulos CA, Iatrou C. Blood cardiolipin in haemodialysis patients, its implication in the biological action of platelet-activating factor. *Int J Biochem Cell Biol* 1996, 28(1):43-51.
45. Banerjee SK, Maulik SK. Effect of garlic on cardiovascular disorders: a review. *Nutr J* 2002, 1:4.
46. Efendy JL, Simmons DL, Campbell GR, et al. The effect of the aged garlic extract, 'Kyolic', on the development of experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1997, 132(1):37-42.
47. Koussissis SG, Semidalas CE, Hadzistavrou EC, et al. PAF Antagonists in Foods - Isolation and Identification of Paf Antagonists in Honey and Wax. *Rev Fr Corps Gras* 1994, 41(5-6):127-132.
48. Karantonis HC, Antonopoulou S, Demopoulos CA. Antithrombotic lipid minor constituents from vegetable oils. Comparison between olive oils and others. *J Agric Food Chem* 2002, 50(5):1150-1160.
49. Karantonis HC, Antonopoulou S, Perrea DN, et al. *In vivo* antiatherogenic properties of olive oil and its constituent lipid classes in hyperlipidemic rabbits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006, 16(3):174-185.
50. De la Cruz JP, Villalobos MA, Carmona JA, et al. Antithrombotic potential of olive oil administration in rabbits with elevated cholesterol. *Thromb Res* 2000, 100(4):305-315.
51. Blankenberg S, Stengel D, Rupprecht HJ, et al. Plasma PAF-acetylhydrolase in patients with coronary artery disease: results of a cross-sectional analysis. *J Lipid Res* 2003, 44(7):1381-1386.
52. Kritchevsky D, Tepper SA, Klurfeld DM, et al. Experimental atherosclerosis in rabbits fed cholesterol-free diets: Part 12. Comparison of peanut and olive oils. *Atherosclerosis* 1984, 50(3):253-259.
53. Renaud S, Gautheron P. Influence of dietary fats on atherosclerosis, coagulation and platelet phospholipids in rabbits. *Atherosclerosis* 1975, 21(1):115-124.
54. Leth-Espensen P, Stender S, Ravn H, et al. Antiatherogenic effect of olive and corn oils in cholesterol-fed rabbits with the same plasma cholesterol levels. *Arteriosclerosis* 1988, 8(3):281-287.
55. Karantonis HC, Tsantila N, Stamatakis G, et al. Bioactive polar lipids in olive oil, pomace and waste byproducts. *J Food Biochem* 2008, 32(4):443-459.
56. Tsantila N, Karantonis HC, Perrea DN, et al. Antithrombotic and antiatherosclerotic properties of olive oil and olive pomace polar extracts in rabbits. *Mediat Inflamm* 2007, 2007:36204.
57. Tsantila N, Karantonis HC, Perrea DN, et al. Atherosclerosis regression study in rabbits upon olive pomace polar lipid extract administration. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2010, 20(10):740-747.
58. Niaounakis M, Halvadakis CP. Olive Processing Waste Management - Literature Review and Patent Survey. 2nd ed. Elsevier, Oxford UK, 2006:1-498.
59. Stamatakis G, Tsantila N, Samiotaki M, et al. Detection and Isolation of Antiatherogenic and Antioxidant Substances Present in Olive Mill Wastes by a Novel Filtration System. *J Agric Food Chem* 2009, 57(22):10554-10564.
60. Stamatakis G, Karantonis HC, Nasopoulou C, et al. Inhibition of atherogenesis in rabbits by yoghurt enriched with olive mill by-product extracts. *Hellenic Journal of atherosclerosis* Accepted.

Η χρήση ελαιοπυρήνα για την παραγωγή νέων λειτουργικών τροφίμων

Ιωάννης Ζαμπετάκης¹, Κωνσταντίνα Νασοπούλου¹, Κωνσταντίνος Α. Δημόπουλος²

¹ Εργαστήριο Χημείας Τροφίμων, Τμήμα Χημείας, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

² Εργαστήριο Βιοχημείας, Τμήμα Χημείας, Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Λέξεις ευρετηρίου:

Τσιπούρα,
Λαυράκι,
Καρδιοπάθεια,
Φλεγμονή,
Ελαιοπυρήνας,
PAF,
Λειτουργικά τρόφιμα

Με την παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζεται η έρευνα της ομάδας ως προς τις καρδιοπροστατευτικές δράσεις των ψαριών ιχθυοτροφείου και πώς μπορούμε να αυξήσουμε αυτές τις δράσεις με απώτερο στόχο τη δημιουργία νέων λειτουργικών τροφίμων βάσει της ισχύουσας ευρωπαϊκής νομοθεσίας. Αναλύονται οι μελέτες που έχουν γίνει *in vitro* και *in vivo* σε τσιπούρα και λαβράκι ιχθυοτροφείου και ο εμπλουτισμός της ιχθυοτροφής με ελαιοπυρήνα. Εξετάστηκε αν η νέα (εμπλουτισμένη σε ελαιοπυρήνα) ιχθυοτροφή έγινε αποδεκτή από τα ψάρια και αν «πέρασαν» στη σάρκα του ψαριού οι ενώσεις που υπάρχουν στον ελαιοπυρήνα και έχουν γνωστές αντιαθηρογόνες ιδιότητες. Τέλος, αναλύθηκε η «νέα τσιπούρα» (δηλ. εκείνη που έχει εκτραφεί με την εμπλουτισμένη σε ελαιοπυρήνα ιχθυοτροφή) ως προς τις οργανοληπτικές της ιδιότητες σε σχέση με την συμβατική τσιπούρα. Η περιγραφόμενη ερευνητική προσπάθεια οδηγεί στην αξιοποίηση του ελαιοπυρήνα ο οποίος από παραπροϊόν της ελαιουργίας με ρυπαντικό φορτίο μπορεί να γίνει χρήσιμη εμπορικά και με υψηλή διατροφική αξία πρώτη ύλη για τις ιχθυοκαλλιέργειες. Με αυτόν τον τρόπο μπορούν να συνδυαστούν συνεργιστικά δύο από τους πιο δυναμικά αναπτυσσόμενους κλάδους της ελληνικής οικονομίας, η ελαιουργία με την ιχθυοκαλλιέργεια με όφελος για τον καταναλωτή την πρόσβαση σε ένα νέο τελικό προϊόν (ψάρι) με αποδεδειγμένες καρδιοπροστατευτικές δράσεις.

Εισαγωγή

Στο ερευνητικό πεδίο της Χημείας Τροφίμων καλούμαστε να συνδυάσουμε ερευνητικές πρακτικές και αναζητήσεις έχοντας ως εργαλεία την Ανάλυση Τροφίμων, την Βιοχημεία Τροφίμων και την Βιοτεχνολογία με απώτερο στόχο τη **βιώσιμη παραγωγή ασφαλούς και ποιοτικής τροφής**. Το πρόβλημα επάρκειας της τροφής είναι παγκόσμιας κλίμακας και σημασίας και σήμερα καλούμαστε να αναπτύξουμε ερευνητικές προσπάθειες με απώτερους στόχους:

- Την βιώσιμη παραγωγή τροφής και ιχθυοτροφής,
- Την παραγωγή νέων λειτουργικών τροφίμων και
- Την ελαχιστοποίηση της επιμόλυνσης των τροφίμων από περιβαλλοντικούς ρύπους.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα δεδομένα αυτά, ένας μέρος της ερευνητικής μας προσπάθειας τα τελευταία χρόνια έχει εστιασθεί στην αξιολόγηση της διατροφικής αξίας των ψα-

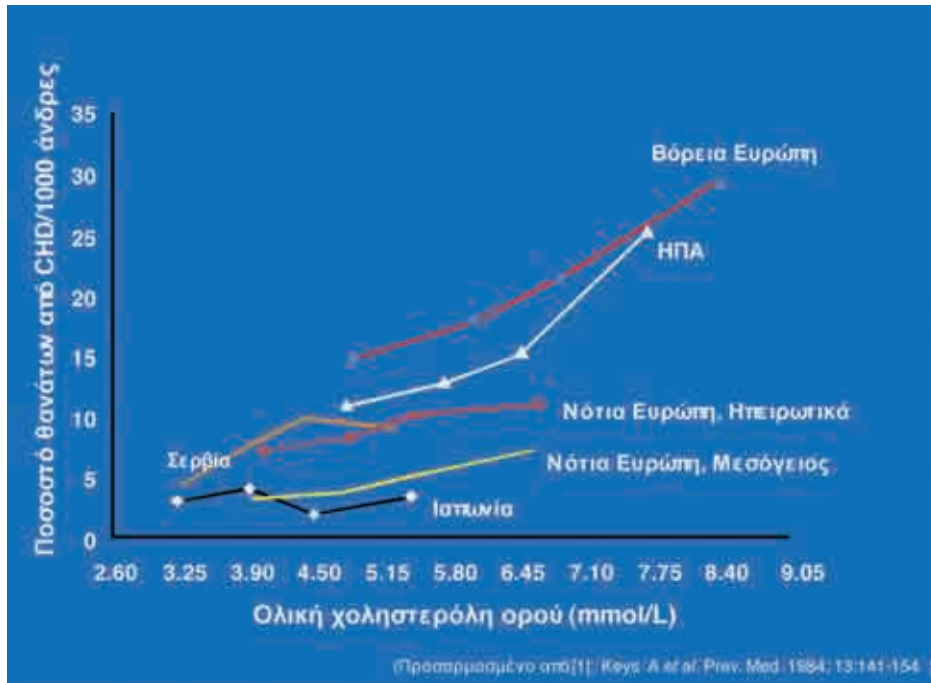
ριών ιχθυοτροφείου και σε τρόπους βελτίωσης αυτής της διατροφικής τους αξίας.

Ιστορικό

Είναι γνωστή η μελέτη των επτά χωρών¹ όπου είχαν συσχετισθεί τα επίπεδα την χοληστερόλης στο αίμα κατοίκων από 7 διαφορετικές χώρες με τα περιστατικά καρδιαγγειακών νοσημάτων και έχει βρεθεί αναλογική συσχέτιση των δύο παραγόντων, δηλαδή αυξάνεται η συχνότητα καρδιοπαθειών όσο αυξάνεται η χοληστερόλη στο αίμα. Εξάιρεση σε αυτήν την συσχέτιση αποτελούν στην εν λόγω μελέτη οι κάτοικοι της Κρήτης και της Ιαπωνίας, όπου άτομα με υψηλή συγκέντρωση χοληστερόλης στο αίμα τους δεν εμφάνιζαν αυξημένης συχνότητας καρδιακά προβλήματα (Σχήμα 1).

Μελετώντας πιο αναλυτικά τη διατροφή των εν λόγω κατοίκων που αποτελούσαν εξάιρεση στην μελέτη των επτά χωρών, βλέπουμε ότι βασικό συστατικό της διατροφής αποτελούν τα ψάρια. Δεχόμενοι σύμφωνα με τη «νέα θεωρία της αθηρογένεσης με εμπλοκή του PAF» ότι ο PAF φαίνεται να παίζει κεντρικό ρόλο στην πρόκληση της αθηρογένεσης^{2,3}

* Διεύθυνση Επικοινωνίας: Ιωάννης Ζαμπετάκης, Εργ. Χημείας Τροφίμων, Τμήμα Χημείας, ΕΚΠΑ
E-mail: izabet@chem.uoa.gr



Σχήμα 1. Η σχέση της χοληστερόλης του ορού με τη θνησιμότητα σύμφωνα με την μελέτη των 7 χωρών¹.

και ότι η αναστολή του PAF από τα συστατικά της μεσογειακής δίαιτας παρέχει πιθανές εξηγήσεις για την προστατευτική τους δράση έναντι των καρδιαγγειακών παθήσεων, εξετάζουμε τη διατροφική αξία των ψαριών από αυτή την σκοπιά. Δηλαδή, κατά πόσο έχουν συστατικά που δρουν σε *in vitro* πειράματα ως ανταγωνιστές ή/και ασθενείς αγωνιστές του PAF ή με άλλα λόγια δρουν ως αναστολείς του PAF σε πειράματα συσώρευσης με πλυμένα αιμοπετάλια κουνελιού. Για τον PAF και την αναστολή του από μικροσυστατικά των τροφίμων γίνεται αναφορά σε άλλες εργασίες του παρόντος τεύχους. Στην ομάδα μας, εξετάζουμε κατ' αυτόν τον τρόπο τη διατροφική αξία των ψαριών από το 2000⁴ όπου μελετήθηκε η επίδραση του τηγανίσματος στη διατροφική αξία του μπακαλιάρου, ενώ από το 2003 έχουμε ξεκινήσει τη μελέτη της διατροφικής αξίας της τσιπούρας και του λαβρακιού (ιχθυοτροφείου) καθώς και τρόπους βελτιστοποίησης της διατροφικής τους αξίας.

Το πρόβλημα

Το υπαρκτό πρόβλημα στην ιχθυοκαλλιέργεια σήμερα σε παγκόσμιο επίπεδο είναι ότι για να παραχθούν ψάρια χρειαζόμαστε ιχθυοτροφές πλούσιες σε ιχθυέλαια. Με δεδομένη όμως την ολοένα αυξανόμενη μείωση των αποθεμάτων των θαλασσών σε ψάρια, η παραγωγή ιχθυελαίου θα καταστεί προβληματική λόγω μείωσης της πρώτης ύλης (ψάρια)⁵. Συνεπώς υπάρχει πληθώρα ερευνητικών προσπαθειών, ώστε να υπάρξει μερική αντικατάσταση των ιχθυελαίων από έλαια φυτικής προέλευσης⁵.

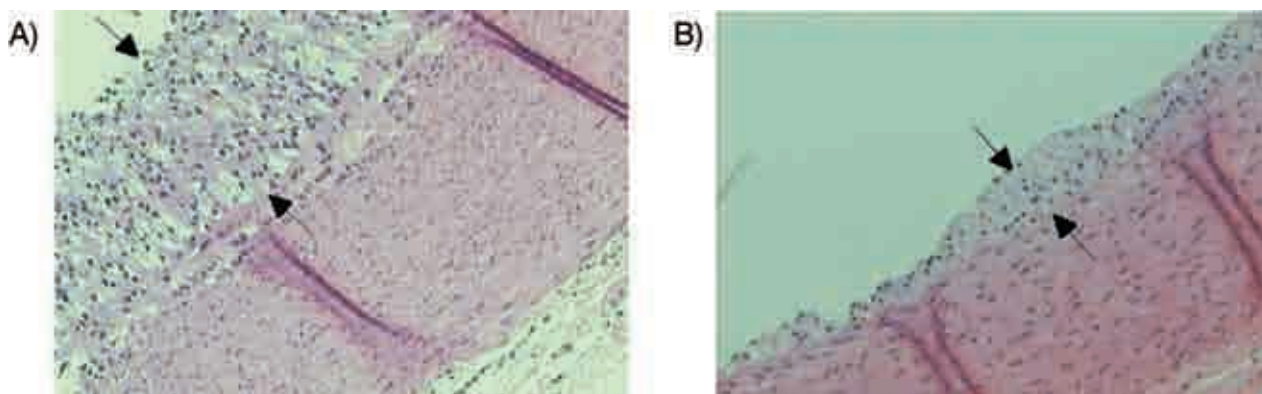
Από την άλλη πλευρά, τα παραπροϊόντα των ελαιοτριβείων (κασίγαρος ή ελαιοπυρήνας) αποτελούν σημαντικό ρυπαντικό φορτίο για τις ελαιοπαραγωγές χώρες και πρακτικά για όλες τις χώρες που βρέχονται από την Μεσόγειο θάλασσα⁶.

Ελαιοπυρήνας

Ο ελαιοπυρήνας (ΕΠ) εκτός όμως από ρυπαντικό φορτίο περιέχει και ένα κλάσμα πολικών λιποειδών (πλΕΠ) με σημαντικές ιδιότητες ως προς την αναστολή του PAF σε *in vitro* πειράματα⁷. Εδώ, θα θέλαμε να υπενθυμίσουμε ότι οι μελέτες της ομάδας μας έχουν δείξει τις σημαντικές αντιαθηρογόνες δράσεις του εν λόγω κλάσματος των πολικών λιποειδών του ΕΠ και με πειράματα διατροφικής παρέμβασης *in vivo* σε κουνέλια, όπου το πλΕΠ όχι μόνο αναστέλλει το σχηματισμό των αθηρωματικών πλακών⁸ αλλά μπορεί και να υποστρέφει τις υπάρχουσες αθηρωματικές πλάκες⁹. Αυτές τις θετικές δράσεις του ΕΠ επιχειρήσαμε, με την έρευνά μας, να τις συνδυάσουμε με τις αντίστοιχες ευεργετικές δράσεις των ψαριών ιχθυοτροφείου.

Ιχθυοτροφή

Όπως προαναφέρθηκε, η παγκόσμια τάση στην παραγωγή ιχθυοτροφών είναι να βρεθεί εναλλακτική πηγή λιποειδών ώστε να αντικατασταθεί (μερικώς αρχικά) το ιχθυέλαιο. Η ανάγκη βιώσιμης παραγωγής ιχθυοτροφών είναι σήμερα εξαιρετικά μεγάλη και η προσπάθειά μας συνίσταται στο εξής: ο ΕΠ θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην παραγωγή



Σχήμα 2. Αντιπροσωπευτικές οπτικές μικρογραφίες της αορτής από τις δύο ομάδες κουνελιών με τις αθηρωματικές πλάκες. **A:** ομάδα A (αθηρογόνος δίαιτα). **B:** ομάδα B (αθηρογόνος δίαιτα και ΠΛ τσιπούρας). Τα βέλη δείχνουν το μέγεθος της αθηρωματικής βλάβης.

μιας «νέας ιχθυοτροφής» και να διερευνήσουμε στην συνέχεια αν αυτή η «νέα ιχθυοτροφή» θα οδηγήσει σε παραγωγή ψαριών ιχθυοκαλλιέργειας με αυξημένες καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες. Σε συνεργασία με την εταιρεία ιχθυοκαλλιέργειας «Νηρέυς ΑΕ» εμπλουτίστηκε η ιχθυοτροφή σε ΕΠ και με χημικές και βιολογικές δοκιμασίες πιστοποιήθηκε η ύπαρξη του ηΛΕΠ και στην «νέα ιχθυοτροφή». Αυτή η νέα εμπλουτισμένη σε ΕΠ ιχθυοτροφή χορηγήθηκε στη συνέχεια σε τσιπούρες και λαβράκια.

Ψάρια ιχθυοτροφείου με συμβατική ιχθυοτροφή

Οι αρχικές μας έρευνες επικεντρώθηκαν στην αξιολόγηση της διατροφικής αξίας των ψαριών ιχθυοτροφείου και ειδικά στα ψάρια τσιπούρα και λαβράκι. Έτσι, μελετήθηκαν τα ψάρια που παράγονται σήμερα με την συμβατική ιχθυοτροφή δηλαδή, ιχθυοτροφή που είναι βασισμένη σε ιχθυέλαια (fish oil). Για να γίνει αυτή η αξιολόγηση, απομονώθηκαν τα κλάσματα των ολικών, των ουδετέρων και των πολικών λιπιδίων από την βρώσιμη σάρκα των δύο ψαριών και τα οποία μελετήθηκαν ως προς τις *in vitro* βιολογικές τους δραστηρότητες ως αναστολείς του PAF¹⁰. Τα αρχικά μας αποτελέσματα έδειξαν ότι τα πολικά λιποειδή της τσιπούρας έχουν σημαντικές βιολογικές δραστηρότητες και για αυτό το λόγο επικεντρωθήκαμε στην συνέχεια στη μελέτη αυτού του λιποειδικού κλάσματος. Στην επόμενη σειρά πειραμάτων, μελετήσαμε την *in vivo* δράση των πολικών λιπιδίων της τσιπούρας με διατροφική παρέμβαση σε κουνέλια. Στην ομάδα A, χορηγήθηκε η κανονική τροφή κουνελιών (κουνελίνη) εμπλουτισμένη με 1% χοληστερόλη (αθηρογόνος δίαιτα) και στην ομάδα B, χορηγήθηκε η κανονική τροφή κουνελιών (κουνελίνη) εμπλουτισμένη με 1% χοληστερόλη (όπως η ομάδα A) αλλά και επιπλέον με το πολικό λιποειδικό (ΠΛ) κλάσμα της τσιπούρας (δηλ. αθηρογόνος δίαιτα και ΠΛ τσιπούρας) (Σχήμα 2)¹¹.

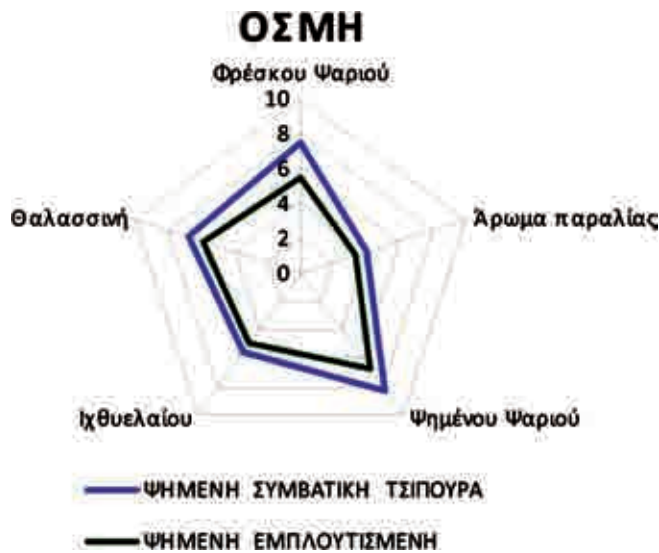
Από την λεπτομερή μελέτη του λιπιδαιμικού προφίλ στις δύο ομάδες κουνελιών προέκυψε ότι τα επίπεδα της ολικής

χοληστερόλης, της χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας καθώς και των τριγλυκεριδίων δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά στο τέλος του πειράματος. Αντίθετα, η ομάδα B στο τέλος του πειράματος είχε στατιστικά σημαντικά αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας (κατά περίπου 70%)¹¹.

Συνδυάζοντας τα ευρήματα του Σχήματος 1 με τα ευρήματα του λιπιδαιμικού προφίλ και το Σχήμα 2, μπορούμε να εξαγάγουμε το συμπέρασμα ότι και παρουσία υψηλών επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα μπορεί να ανασταλεί η αθηρωμάτωση με κατανάλωση τροφίμων, που περιέχουν αναστολείς του PAF (π.χ. ΠΛ τσιπούρας). Με άλλα λόγια, η κατανάλωση τέτοιων τροφίμων παρέχει προστασία από καρδιαγγειακές ασθένειες.

Εμπλουτισμένη ιχθυοτροφή

Αφού μελετήσαμε *in vitro* και *in vivo* τις δράσεις των ΠΛ της τσιπούρας, και προχωρήσαμε στον εμπλουτισμό της ιχθυοτροφής με ΕΠ, αυτή την ιχθυοτροφή την χορηγήσαμε σε τσιπούρα και λαβράκι. Στο τέλος της εκτροφής έγινε εκχύλιση των ολικών λιπιδίων από την σάρκα των ψαριών που είχαν εκτραφεί με την συμβατική ιχθυοτροφή και εκείνων που είχαν εκτραφεί με την εμπλουτισμένη σε ΕΠ ιχθυοτροφή και μελετήθηκαν οι *in vitro* βιολογικές τους δραστηρότητες¹². Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι το κλάσμα πολικών λιπιδίων του ΕΠ (ηΛΕΠ) που είχε πιστοποιηθεί με χημικές και βιολογικές δοκιμασίες στην εμπλουτισμένη με ΕΠ τροφή, πέρασε από την εμπλουτισμένη τροφή και στη σάρκα της τσιπούρας, όπως επίσης πιστοποιήθηκε με χημικές και βιολογικές δοκιμασίες. Μετά τα θετικά αυτά αποτελέσματα που υποδηλώνουν ότι αυξήθηκε η διατροφική αξία του ψαριού (ως προς την αναστολή καρδιαγγειακών παθήσεων) οδηγούμεθα σήμερα στη επόμενη σειρά πειραμάτων, δηλαδή στα *in vivo* πειράματα με διατροφική παρέμβαση με την νέα αυτή τσιπούρα σε κουνέλια και κατόπιν διατροφική παρέμβαση σε ανθρώπους.



Σχήμα 3. Αραχνοδιάγραμμα σύγκρισης της οσμής της συμβατικής τσιπούρας με εκείνη που έχει τραφεί με ΕΠ.



Σχήμα 4. Αραχνοδιάγραμμα σύγκρισης της γεύσης της συμβατικής τσιπούρας με εκείνη που έχει τραφεί με ΕΠ.

Οργανοληπτικά χαρακτηριστικά

Το επόμενο επιστημονικό ερώτημα το οποίο κληθήκαμε να απαντήσουμε ήταν το εξής: Η «νέα» τσιπούρα που έχει τραφεί με ΕΠ υστερεί οργανοληπτικά σε σχέση με την συμβατική τσιπούρα; Η απάντηση δίνεται από τα πρόσφατα δημοσιεύτα αποτελέσματά μας στα Σχήματα 3, 4 και 5. Εκπαιδευμένοι δοκιμαστές, ηλικίας 25-42, συνέκριναν την οσμή (Σχήμα 3), την γεύση (Σχήμα 4) και την επίγευση (Σχήμα 5) των δύο ψαριών σε μια σειρά όρων και βαθμολόγησαν από το 0 ως το 10 τα δύο ψάρια (σκορ: 0 μη ισχυρό, 10 ισχυρό). Έτσι, προέκυψαν τρία αραχνοδιαγράμματα.

Το συμπέρασμα από τις συγκρίσεις των τριών οργανοληπτικών ιδιοτήτων (άρωμα, γεύση κι επίγευση) των δύο ψαριών δείχνει ότι το εμπλουτισμένο ψάρι δεν υστερεί ως προς τα οργανοληπτικά του χαρακτηριστικά σε σχέση με το συμβατικό.

Το γεγονός αυτό, σε σχέση με την αυξημένη διατροφική αξία της τσιπούρας που έχει παραχθεί με την εμπλουτισμένη με ΕΠ ιχθυοτροφή, μάς οδηγεί στη συνέχιση της έρευνάς για μια νέα λειτουργική τσιπούρα και λαβράκι κατά των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Μελλοντική έρευνα και ο ΕΚ 1924/2006

Νομικό οδηγό στην μέχρι τώρα έρευνά μας αποτελεί ο ΕΚ 1924/2006 που ορίζει τον τρόπο που μπορούμε να δημιουργήσουμε «ισχυρισμούς υγείας» (health claims) για νέα τρόφιμα¹³. Το πιο σημαντικό άρθρο του εν λόγω ΕΚ είναι το άρθρο 13 (Πίνακας 1), το οποίο αναφέρει μεταξύ άλλων τα εξής:

Αξιοποιώντας τις δυνατότητες που περιγράφει αυτό το άρθρο του ΕΚ 1924/2006, ο **απώτερος σκοπός μας** εί-



Σχήμα 5. Αραχνοδιάγραμμα σύγκρισης της επίγευσης της συμβατικής τσιπούρας με εκείνη που έχει τραφεί με ΕΠ.

ναι να δημιουργήσουμε νέα ψάρια με αυξημένες καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες αξιοποιώντας παράλληλα ένα παραπροϊόν της ελαιουργίας (το ΕΠ) με υψηλό ρυπαντικό φορτίο. Δηλαδή στα νέα ψάρια θα έχει ενισχυθεί η αντιαθηρογόνο δράση και από το κλάσμα πλΕΠ που έχουμε δείξει ότι και αναστέλλει αλλά και υποστρέφει τις αθηρωματικές πλάκες. Κατ' αυτόν τον τρόπο, θα υπάρχει και ένα πρόσθετο όφελος: τρώγοντας ψάρι, θα εμπλουτίζεται με τα εν λόγω βιολογικά δραστικά συστατικά που υπάρχουν στην ελιά, το ελαιόλαδο και τα παραπροϊόντα ελαιουργίας και η διατροφή πληθυσμών που δεν έχουν (οι-

Πίνακας 1. Το πιο σημαντικό άρθρο του εν λόγω ΕΚ, το άρθρο 13, αναφέρει μεταξύ άλλων τα ακόλουθα.

Άρθρο 13

Ισχυρισμοί επί θεμάτων υγείας, εξαιρουμένων όσων αφορούν τη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης ασθένειας και την ανάπτυξη και υγεία των παιδιών

1. Οι ισχυρισμοί επί θεμάτων υγείας οι οποίοι περιγράφουν ή μνημονεύουν: α) το ρόλο θρεπτικής ή άλλης ουσίας στην αύξηση, την ανάπτυξη και τις λειτουργίες του οργανισμού, ή β) ψυχολογικές λειτουργίες και λειτουργίες συμπεριφοράς, ή γ) με την επιφύλαξη της οδηγίας 96/8/ΕΚ, αδυνάτισμα ή έλεγχο του βάρους ή μείωση του αισθήματος πείνας ή αύξηση του αισθήματος κορεσμού ή μείωση της διαθέσιμης ενέργειας από τη δίαιτα, και οι οποίοι επισημαίνονται στον κατάλογο της παραγράφου 3, επιτρέπονται χωρίς προσφυγή στις διαδικασίες των άρθρων 15 έως 19, εφόσον: i) βασίζονται σε γενικώς αποδεκτά επιστημονικά στοιχεία, και ii) είναι ευκόλως κατανοητοί από το μέσο καταναλωτή.
(...).
5. Οι προσθήκες ισχυρισμών στον αναφερόμενο στην παράγραφο 3 κατάλογο, που βασίζονται σε νέα επιστημονικά στοιχεία ή/και περιλαμβάνουν αίτημα προστασίας δεδομένων βιομηχανικής ιδιοκτησίας, εγκρίνονται σύμφωνα με τη διαδικασία του άρθρου 18 (...).

κονομική ή γεωγραφική) πρόσβαση σε προϊόντα ελαιουργίας. Έτσι έμμεσα θα ξεκινήσουν να διατρέφονται με τις απαραίτητες ευεργετικές ποσότητες από προϊόντα της ελιάς, χωρίς να παίρνουν συγχρόνως και τα τριγλυκερίδια που έχουν το σύνολο σχεδόν των θερμίδων.

Συμπέρασμα

Εν κατακλείδι, μέχρι σήμερα έχουμε καταφέρει να αξιοποιήσουμε τον ΕΠ και να δημιουργήσουμε ιχθυοτροφή εμπλουτισμένη με ΕΠ και τσιπούρα και λαβράκι που έχει τραφεί με αυτή την νέα ιχθυοτροφή επίσης εμπλουτισμένα με το δραστικό κλάσμα των πολικών λιποειδών του ΕΠ. Απομένει να εξετασθούν οι καρδιοπροστατευτικές δράσεις της νέας τσιπούρας σε *in vivo* πειράματα (σε κουνέλια) καθώς και με διατροφική παρέμβαση σε ανθρώπους. Ευελπιστούμε ότι σε σύντομο χρονικό διάστημα θα έχουμε όλα τα επιστημονικά δεδομένα για την δημιουργία σχετικού ισχυρισμού υγείας και την αξιοποίηση αυτής της προσπάθειας ώστε το καταναλωτικό κοινό να έχει στην διάθεσή του ένα νέο ευεργετικό για την υγεία του (αλλά και για το περιβάλλον) τρόφιμο.

Ευχαριστήρια

Ευχαριστούμε την εταιρεία «Νηρέας ΑΕ» για την συνεργασία της και την οικονομική της υποστήριξη.

Βιβλιογραφίες

1. Keys A, Menotti A, Aravanis C, et al. The seven countries study: 2,289 in 15 years. *Prev Med* 1984; 13:141-154.

2. Demopoulos CA, Karantonis HC, Antonopoulou S. Platelet activating factor-a molecular link between atherosclerosis theories. *Eur J Lipid Sci Technol* 2003; 150:705-716.
3. http://www.chem.uoa.gr/research/PAF_mechanism.htm (πλέον πρόσφατη πρόσβαση στις 14.6.2012)
4. Panagiotou A, Samatzis D, Nomikos T, et al. Lipid fractions with aggregatory and anti-aggregatory activity towards platelets in fresh and fried cod (*Gadus morhua*): correlation with Platelet-Activating Factor (PAF) and atherogenesis. *J Agric Food Chem* 2000; 48:6372-6379.
5. Nasopoulou C, Zabetakis I. Benefits of fish oil replacement by plant originated oils in compounded fish feeds. A review. *LWT Food Sci Technol* 2012; 47:217-224.
6. Kapellakis IE, Tsagarakis KP, Crowther JC. Olive-oil history, production and by-product management. *Rev Environ Sci Biotechnol* 2007; 7:1-26.
7. Karantonis HC, Tsantila N, Stamatakis G, et al. Bioactive polar lipids in olive oil, pomace and waste byproducts. *J Food Biochem* 2008; 32:443-459.
8. Tsantila N, Karantonis HC, Perrea DN, et al. Antithrombotic and antiatherosclerotic properties of olive oil and olive pomace polar extracts in rabbits. *Mediators Inflamm* 2007; 2007:1-11.
9. Tsantila N, Karantonis HC, Perrea DN, et al. Atherosclerosis regression study in rabbits upon olive pomace polar lipid extract administration. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20:740-747.
10. Nasopoulou C, Karantonis HC, Andriotis M, et al. Antibacterial and anti-PAF activity of lipid extracts from sea bass (*Dicentrarchus labrax*) and gilthead sea bream (*Sparus aurata*). *Food Chem* 2008; 111:433-438.
11. Nasopoulou C, Karantonis HC, Perrea DN, et al. *In vivo* anti-atherogenic properties of cultured gilthead sea bream (*Sparus aurata*) polar lipid extracts in hypercholesterolaemic rabbits. *Food Chem* 2010; 120:831-836.
12. Nasopoulou C, Stamatakis G, Demopoulos CA, Zabetakis I. Effects of olive pomace and olive pomace oil on growth performance, fatty acid composition and cardio protective properties of gilthead sea bream (*Sparus aurata*) and sea bass (*Dicentrarchus labrax*). *Food Chem* 2011; 129:1108-1113.
13. ΕΚ 1924/2006 <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:012:0003:0018:EL:PDF> (πλέον πρόσφατη πρόσβαση στις 1.6.2012)

Η επίδραση της κατανάλωσης κρασιού σε καρδιαγγειακούς δείκτες κατά τη μεταγευματική κατάσταση

Ελισάβετ Φραγκοπούλου

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Λέξεις ευρετηρίου:

Κρασί,
Καρδιαγγειακοί δείκτες,
Μεταγευματική
κατάσταση,
Γαλλικό παράδοξο,
PAF

Πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι η μετριοπαθής κατανάλωση κρασιού σχετίζεται με μικρότερα ποσοστά θνησιμότητας από καρδιαγγειακές παθήσεις. Τα τελευταία χρόνια θεωρείται ότι η μεταγευματική κατάσταση μπορεί να δημιουργήσει ένα περιβάλλον ευνοϊκό για την ανάπτυξη των αθηρωματικών παραγόντων κινδύνου. Σκοπός του συγκεκριμένου άρθρου ανασκόπησης είναι να συνοψίσει και να παρουσιάσει τις μεταγευματικές μελέτες, που αφορούν την επίδραση της κατανάλωσης κρασιού παράλληλα με ένα γεύμα σε καρδιαγγειακούς δείκτες.

Επιδημιολογικά στοιχεία για την ευεργετική δράση του κρασιού

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μετριοπαθής κατανάλωση αλκοολούχων ποτών σχετίζεται με μειωμένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακές παθήσεις¹⁻³. Η σχέση αυτή παρουσιάζει τη χαρακτηριστική μορφή του γράμματος J, δηλαδή η μικρή-μετριοπαθής κατανάλωση κρασιού μειώνει τον σχετικό κίνδυνο θνησιμότητας, ενώ αντίθετα η αυξημένη κατανάλωση κρασιού έχει τα αντίθετα αποτελέσματα και οδηγεί σε αύξηση του σχετικού κινδύνου θνησιμότητας. Η καρδιο-προστατευτική δράση της μετριοπαθούς κατανάλωσης αλκοόλ φαίνεται να εξαρτάται από: την ηλικία, το φύλλο, τον τρόπο κατανάλωσης (steady or binge) και τον τύπο του αλκοόλ.

Η πρώτη αναφορά στην ευεργετική δράση της κατανάλωσης κρασιού έγινε το 1979 από τον St Legar και τους συνεργάτες του⁴ όπου παρατηρήθηκε αντίστροφη σχέση μεταξύ κατανάλωσης κόκκινου κρασιού και θνησιμότητας από ισχαιμική καρδιοπάθεια σε έναν πληθυσμό από 18 χώρες. Αργότερα το 1992 χρησιμοποιήθηκε από τους Remand και De Lorgeril ο όρος «Γαλλικό παράδοξο» για να χαρακτηρίσουν τη στατιστική παρατήρηση, ότι οι Γάλλοι εμφανίζουν μικρά ποσοστά από καρδιαγγειακά νοσήματα παρόλο που

καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες κορεσμένων λιπαρών⁵. Οι συγγραφείς απέδωσαν την παράδοξη παρατήρηση στην κατανάλωση κόκκινου κρασιού στηριζόμενοι στα αποτελέσματα της μελέτης MONICA (MONItoring system for Cardiovascular disease), στην οποία φάνηκε ότι παρόλο που οι Γάλλοι έχουν παρόμοιους παράγοντες κινδύνου (δηλαδή αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, αυξημένη πίεση, αυξημένα ποσοστά καπνιστών και αυξημένο δείκτη μάζας σώματος), όπως και οι άλλοι πληθυσμοί που συμμετείχαν στη μελέτη, εμφάνισαν τα χαμηλότερα, με εξαίρεση την Ιαπωνία, ποσοστά θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα. Δεδομένου του γεγονότος ότι οι Γάλλοι συνηθίζουν να πίνουν κρασί με τα γεύματα τους απέδωσαν την υπεροχή των Γάλλων στην μετριοπαθή κατανάλωση κρασιού και κυρίως στην κατανάλωση του κόκκινου κρασιού.

Έκτοτε διάφορες θεωρίες έχουν προταθεί για να εξηγήσουν το Γαλλικό παράδοξο⁶. Η θεωρία «της υποεκτίμησης της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά» υποστηρίζει ότι υπάρχει μεθοδολογικό πρόβλημα και ότι είχε υποεκτιμηθεί η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα στο πληθυσμό της Γαλλίας⁷. Παρόλα αυτά ακόμα και όταν έγινε διόρθωση των ποσοστών και συμπεριλήφθησαν και οι θάνατοι από άγνωστες ή μη καθορισμένες αιτίες πάλι τα ποσοστά θνησιμότητας των Γάλλων ήταν μικρότερα από αυτά των άλλων πληθυσμών. Φαίνεται επομένως ότι η συγκεκριμένη θεωρία δεν μπορεί να εξηγήσει το «Γαλλικό παράδοξο». Μια άλλη θεωρία που έχει προταθεί είναι « Η θεωρία της χρονικής υστέρησης (time-lag theory)»⁸. Οι υποστηρικτές της

* Διεύθυνση Επικοινωνίας: Ελισάβετ Φραγκοπούλου, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Ελ. Βενιζέλου 70, Καλλιθέα
E-mail: efragop@hua.gr

συγκεκριμένης θεωρίας στηρίζονται στην παρατήρηση ότι η διατροφή των Γάλλων και των Βρετανών ήταν παρόμοια για ένα μικρό χρονικό διάστημα περίπου 15 ετών και ότι για δεκαετίες οι Γάλλοι κατανάλωναν μικρότερες ποσότητες ζωικού λίπους. Θεωρούν επομένως ότι τα παρατηρούμενα μειωμένα επίπεδα θνησιμότητας οφείλονται σε αυτή την χρονική υστέρηση. Η θεωρία αυτή προκάλεσε πολλές αντιδράσεις στην επιστημονική κοινότητα και απορρίφθηκε από την πλειοψηφία των ερευνητών ως απλοϊκή, αφού στηρίχθηκε σε πολύ καθορισμένους παράγοντες κινδύνου όπως τα επίπεδα χοληστερόλης και δεν έλαβε υπόψη της άλλους παράγοντες κινδύνου, που παίζουν σημαντικό ρόλο στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Αργότερα ο de Lorgeril, ο οποίος ήταν ένας από τους ερευνητές που εισήγαγε τον όρο «Γαλλικό παράδοξο» δημοσίευσε το 2002 μια μελέτη που σκοπό είχε να καταγράψει το σύνολο των διατροφικών συνθηκών των Γάλλων και να εξετάσει εάν η υιοθέτηση μιας Μεσογειακού τύπου διαίτας είναι υπεύθυνη για τα χαμηλά ποσοστά θνησιμότητας των Γάλλων⁹. Παρόλα αυτά τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι Γάλλοι δεν ακολουθούν μια Μεσογειακού τύπου διαίτα όπως οι νότιες χώρες της Μεσογειακής Λεκάνης. Οι ερευνητές της μελέτης επομένως υποστηρίζουν ότι τα χαμηλά ποσοστά θνησιμότητας των Γάλλων δεν οφείλονται στην προσκόλληση τους σε Μεσογειακού τύπου δίαιτα επισημαίνοντας όμως ότι άλλα χαρακτηριστικά της τυπικής διαίτας που ακολουθούν οι Γάλλοι μπορεί να συμβάλουν στην εξήγηση του «Γαλλικού παραδόξου».

Φαίνεται επομένως ότι μέχρι στιγμής δεν έχει βρεθεί κάποια κοινά αποδεκτή εξήγηση του «Γαλλικού παραδόξου» και ότι η κατανάλωση κρασιού αποτελεί μέχρις στιγμής την πιο διαδεδομένη θεωρία. Η ερευνητική μας ομάδα πάνω από μια δεκαετία ασχολείται με την εξήγηση του «Γαλλικού παραδόξου» και έχει πιστοποιήσει την ύπαρξη στο σταφύλι, τον μούστο και το κρασί την ύπαρξη βιοδραστικών ενώσεων με ισχυρή αντιφλεγμονώδη – αντιθρομβωτική δράση αφού αναστέλλουν τη δράση του Παράγοντα Ενεργοποίησης των Αιμοπεταλίων (Platelet Activating Factor, PAF).

Τα συστατικά του κρασιού και οι δράσεις τους

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί τη βασική συνιστώσα για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Κατά την έναρξη και εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης οι βασικοί φυσιολογικοί μηχανισμοί που κυριαρχούν είναι η φλεγμονή, η θρόμβωση και το οξειδωτικό στρες. Η οξείδωση της λιποπρωτεΐνης LDL θεωρείται ότι παίζει καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη της βλάβης. Κατά την οξείδωσή της παράγονται ισχυρά προ-φλεγμονώδη μόρια, όπως είναι ο PAF και τα οξειδωμένα φωσφολιπιδίδια (οξειδωμένες φωσφατιδυλοχολίνες, oxPC), στα οποία οφείλει κατά κύριο λόγο την αθηρογόνο δράση της. Τα βασικά στάδια της αθηροσκληρωτικής βλάβης είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η διήθηση της λιποπρωτεΐνης LDL στον υποενδοθηλιακό χώρο και η οξείδωσή της, η μετατροπή των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα, ο πολ-

λαπλασιασμός και η μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων και τέλος ο σχηματισμός του θρόμβου¹⁰.

Τα συστατικά του κρασιού έχει βρεθεί ότι μπορούν να ασκήσουν προστατευτική δράση αναστέλλοντας ή επιβραδύνοντας τα διάφορα στάδια της αθηροσκλήρωσης. Η αιθανόλη που αποτελεί το 10 με 13 % του όγκου του κρασιού έχει βρεθεί ότι προκαλεί αύξηση της HDL-χοληστερόλης, μείωση της LDL-χοληστερόλης και μείωση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων. Οι δράσεις αυτές της αιθανόλης μπορούν να εξηγήσουν μόνο εν μέρη την προστατευτική δράση της κατανάλωσης κρασιού¹. Εκτός από την αιθανόλη το κρασί είναι πλούσιο σε άλλα μικρο-συστατικά, φαινολικές ενώσεις και τα κλασικά φωσφο- και γλυκο-λιπιδίδια^{6,11}, τα οποία προέρχονται από το σταφύλι και φαίνεται να είναι υπεύθυνα για την υπεροχή του κρασιού έναντι των άλλων αλκοολούχων ποτών. Το κόκκινο κρασί λόγω του τρόπου οινοποίησης έχει περισσότερες φαινολικές ενώσεις έναντι του λευκού κρασιού και για αυτό το λόγο αρχικά αποδόθηκαν μόνο σε αυτό οι προστατευτικές ιδιότητες του κρασιού. Πιο συγκεκριμένα τα βιοδραστικά συστατικά του κρασιού αναστέλλουν: την οξείδωση της LDL δρώντας ως αντιοξειδωτικά (δεσμευτές προ-οξειδωτικών μετάλλων, εκκαθαριστές ελευθέρων ριζών, αναστολείς οξειδωτικών ενζύμων), τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων από διάφορους συσσωρευτικούς παράγοντες (ADP, θρομβίνη), τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, προκαλούν αγγειοχαλάρωση και τέλος αναστέλλουν την δράση προ-φλεγμονωδών παραγόντων όπως των κυτταροκινών¹²⁻¹³. Στο πλαίσιο αυτό η ερευνητική μας ομάδα έχει μελετήσει την βιολογική δράση εκχυλισμάτων κρασιών από διάφορες ποικιλίες έναντι της επαγόμενης από PAF συσσώρευσης αιμοπεταλίων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δυο κρασιά ένα κόκκινο, με κύρια ποικιλία το Cabernet Sauvignon, και ένα λευκό κρασί, με κύρια ποικιλία τη Ρομπόλα, παρουσίασαν την καλύτερη ανασταλτική δράση^{6,14}. Τα εκχυλίσματα των συγκεκριμένων κρασιών παρατηρήσαμε ότι παρουσιάζουν και ισχυρή αντιοξειδωτική δράση, αφού είχαν την ικανότητα να αναστέλλουν την δράση της λιποξυγονάσης, να εκκαθαρίζουν ελεύθερες ρίζες και να δεσμεύουν προ-οξειδωτικά μέταλλα¹⁵.

Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι δεν έχουν όλα τα φαινορικά συστατικά την ίδια ικανότητα να εκδηλώνουν προστατευτική δράση με τους παραπάνω μηχανισμούς. Αυτή η παρατήρηση μπορεί να εξηγήσει αφενός το γεγονός ότι δεν εκδηλώνουν όλα τα κόκκινα κρασιά την ίδια δράση, αλλά και αφετέρου γιατί υπάρχουν λευκά κρασιά τα οποία εκδηλώνουν παρόμοια ή και καλύτερη δράση από τα κόκκινα κρασιά.

Επιπρόσθετα, είναι σημαντικό πριν αξιολογηθεί η διατροφική αξία του κρασιού να μελετηθεί η απορρόφηση και η βιοδιαθεσιμότητα των συστατικών του από τον ανθρώπινο οργανισμό. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι κάποια από τα φαινορικά συστατικά του κρασιού, όπως οι ανθοκυανίνες, η κερκετίνη και η ρεσβερατρόλη, απορροφούνται σε ικανοποιητικές συγκεντρώσεις, ώστε να εκδηλώσουν τη βιολογική τους δράση^{16,17}. Σε κλινικές μελέτες έχει βρεθεί ότι κατά

την κατανάλωση κρασιού τα φαινολικά συστατικά ενσωματώνονται στην λιποπρωτεΐνη LDL¹⁸. Πρέπει επίσης να τονισθεί ότι τα φαινολικά συστατικά υφίστανται ενζυμικές τροποποιήσεις στο στομάχι και το λεπτό έντερο και μετατρέπονται σε γλυκουρονιωμένα-, θείο-, ακέτυλο- και μέθυλο-παράγωγα. Για αυτό το λόγο ολοένα και περισσότερες μελέτες εξετάζουν την βιολογική δράση των μεταβολιτών των φαινολικών ενώσεων.

Μεταγευματική κατάσταση και αθηροσκλήρωση

Κατά τη μεταγευματική κατάσταση, στην οποία βρίσκεται ο οργανισμός αμέσως μετά την κατανάλωση ενός γεύματος, λαμβάνει χώρα μια ποικιλία αντιδράσεων. Μετά από κάθε γεύμα γνωρίζουμε ότι τα επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης, ελεύθερων λιπαρών οξέων και τριακυλογλυκερολών αυξάνονται. Η κατάσταση αυτή συνήθως συνοδεύεται με αυξημένο οξειδωτικό στρες, αυξημένη φλεγμονή, αυξημένη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, υπερπηκτικότητα και ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος.

Η μεταγευματική κατάσταση θεωρείται ότι μπορεί να δημιουργήσει ένα περιβάλλον ευνοϊκό για την ανάπτυξη των αθηρωματικών παραγόντων κινδύνου και της στεφανιαίας νόσου, δεδομένου ότι στην εποχή μας οι περισσότεροι άνθρωποι βρίσκονται διαρκώς σε μεταγευματική φάση. Ο Zilver-Smith και οι συνεργάτες του¹⁹ το 1970 συνέδεσαν πρώτη φορά την αθηροσκλήρωση με τη μεταγευματική κατάσταση. Έκτοτε πολλές μελέτες συσχέτισαν τη μεταγευματική φάση με τη δυσλειτουργία ενδοθηλίου, την παρουσία ενεργοποιημένων φλεγμονωδών κυττάρων στον οργανισμό, διαταραχές στο σύστημα πήξης και την εμφάνιση οξειδωτικού στρες²²⁻³⁰. Παράλληλα έγινε κατανοητό ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αποτελεί άμεση συνάρτηση του μεταγευματικού μεταβολισμού και κυρίως της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας και λιπαιμίας.

Η κατανάλωση ενός γεύματος φαίνεται να προκαλεί άμεσες μεταβολές στα συστατικά του πλάσματος, αφού όπως παρατηρείται σε φυσιολογικά άτομα η συγκέντρωση τόσο των λιποειδών όσο και της γλυκόζης και της ινσουλίνης αυξάνονται αυτόματα μετά το πέρας των γευμάτων. Σε υγιείς ανθρώπους η ποσότητα της γλυκόζης στο αίμα παρουσιάζει συνεχείς διακυμάνσεις αλλά με μικρές αυξομειώσεις. Συνήθως 15 λεπτά μετά την κατανάλωση ενός πλούσιου σε υδατάνθρακες γεύματος η γλυκόζη φτάνει στο υψηλότερο σημείο, ενώ μέσα σε μια ώρα από την κατανάλωση του πέφτει στις φυσιολογικές τιμές²³. Η μεταγευματική λιπαιμία αποτελεί μία κατάσταση που λαμβάνει χώρα υπό φυσιολογικές συνθήκες αρκετές φορές την ημέρα. Το διατροφικά προσλαμβανόμενο λίπος που μεταφέρεται στα κυλομικρά, τα οποία μπορούν να αποδώσουν τις τριακυλογλυκερόλες στους διάφορους ιστούς προς αποθήκευση (λιπώδης ιστός) ή προς άμεση χρήση τους (καρδιά, μύες). Η μεταγευματική άνοδος των τριακυλογλυκερολών στο αίμα διαρκεί περίπου

6-8 ώρες σε υγιείς νορμολιπιδαιμικούς εθελοντές ενώ σε παθολογικές καταστάσεις είναι παρατεταμένη²⁴.

Τόσο η μεταγευματική γλυκαιμία όσο και η μεταγευματική λιπαιμία φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένη φλεγμονή και οξειδωτικό στρες²¹. Η έκταση που θα λάβουν χώρα αυτά τα φαινόμενα μετά τη λήψη ενός γεύματος φαίνεται να εξαρτάται από μη διατροφικούς αλλά και διατροφικούς παράγοντες. Στους μη διατροφικούς παράγοντες συμπεριλαμβάνεται συνήθως κάποια παθολογική κατάσταση όπως η παχυσαρκία και ο διαβήτης αλλά και χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής όπως η καθιστική ζωή. Οι παραπάνω καταστάσεις φαίνεται ότι επιβαρύνουν την μεταγευματική απόκριση του οργανισμού. Οι διατροφικοί παράγοντες έχουν να κάνουν με τη σύσταση του γεύματος και συγκεκριμένα με το θερμιδικό του περιεχόμενο, το γλυκαιμικό του δείκτη και τη σύσταση του σε λιπαρά. Για παράδειγμα, ο Nappo και οι συνεργάτες του²⁵ έδειξαν ότι ένα γεύμα πλούσιο σε λιπαρά (50 g λίπους, 50 g υδατανθράκων) αυξάνει τον TNFα, την IL-6, το sICAM-1 και το sVCAM-1 σε υγιείς εθελοντές και σε μεγαλύτερο βαθμό σε διαβητικούς εθελοντές. Αντίθετα ένα γεύμα πλούσιο σε υδατάνθρακες (144 g υδατανθράκων, 17 g λίπους) αυξάνει τους προ-φλεγμονώδεις μεσολαβητές και τα μόρια προσκόλλησης μόνο στους διαβητικούς εθελοντές. Επιπλέον ο Dickinson και οι συνεργάτες του²⁶ έδειξαν ότι ένα γεύμα με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη ενεργοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα NF-κΒ, που εμπλέκεται στην έκφραση προ-φλεγμονωδών μεσολαβητών, σε αντίθεση με ένα γεύμα με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη. Όσον αφορά το οξειδωτικό στρες μελέτες έχουν δείξει μια θετική συσχέτιση μεταξύ των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης και τριακυλογλυκερολών με δείκτες οξειδωτικού στρες τόσο σε υγιείς όσο και σε διαβητικούς ασθενείς^{27,28}.

Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι η μεταγευματική κατάσταση σχετίζεται και με αλλαγές στα επίπεδα των παραγόντων αιμόστασης καθώς και στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων^{29,30}. Από τους παράγοντες που έχουν βρεθεί να αυξάνονται μεταγευματικά μετά από την λήψη ενός λιπαρού γεύματος είναι ο παράγοντας VII²⁹. Παρόλα αυτά δεν έχει αποδειχθεί ότι η μεταγευματική αύξηση του παράγοντα VII σχετίζεται με παραγωγή θρομβίνης αφού τα επίπεδα του θραύσματος 1+2 της προθρομβίνης (δείκτης σχηματισμού της θρομβίνης) και το σύμπλοκο θρομβίνης-αντιθρομβίνης δεν μεταβάλλονται με την κατανάλωση υψηλού σε λιπαρά γεύματος. Επιπρόσθετα, κάποιες μελέτες (όχι όλες) έχουν δείξει ότι ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1) αυξάνεται μεταγευματικά μετά τη λήψη ενός λιπαρού γεύματος³¹. Όσον αφορά την συσσώρευση των αιμοπεταλίων υπάρχουν μελέτες, που δείχνουν ότι μειώνεται μεταγευματικά και άλλες που καταλήγουν στο αντίθετο συμπέρασμα^{32,33}. Προηγούμενη μελέτη της ερευνητικής μας ομάδας έδειξε ότι μεταγευματικά (μετά την κατανάλωση ραφιναρισμένου ελαιολάδου και ψωμιού) τα αιμοπετάλια ήταν πιο ευαίσθητα στην επαγόμενη από ADP συσσώρευση αιμοπεταλίων ενώ μια

Πίνακας 1. Διασταυρούμενες μεταγευματικές μελέτες κατανάλωσης κρασιού παράλληλα με ένα γεύμα- Επίδραση σε επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης, λιπιδίων.

Εθελοντές	Παρέμβαση	Μετρούμενοι Δείκτες Χρονικά διαστήματα	Αποτέλεσμα	Αναφορά
20 διαβητικοί (12α, 8γ) (ηλικία: 53-55)	ΣΓ (600 Kcal: 53%Υ, 30%Λ, 17%Π) με ή χωρίς κρασί (300 mL)	TG, Γλυκόζη, Ινσουλίνη	Καμία διαφορά μεταξύ των παρεμβάσεων	35
8 (α) υγιείς (ηλικία: 19-22)	ΣΓ και μετά από 45 λεπτά λ. κρασί (30 γρ αλκοόλ συνολικά) για 90 λεπτά	Ινσουλίνη, γλυκόζη (0, 45, 90, 135 λεπτά)	Μείωση της ινσουλίνης με το κρασί	36
10 (5α, 5γ) υγιείς (ηλικία: 19-25)	ΣΓ (2278 Kcal:88%Υ, 5%Λ, 16%Π) με νερό ή με μπύρα ή με λ. κρασί ή με τζιν	Γλυκόζη, ινσουλίνη (0, 30, 60, 90, 120, 150, 180 λεπτά)	Μείωση των AUC γλυκόζης με λ. κρασί και τζιν, όχι διαφορά στην ινσουλίνη	37
17 (γ) δυσλιπιδαιμικές, μετα-εμμηνοπαυσιακές (ηλικία: 50-70)	ΣΓ (25 gΛ, 50 gΥ) με νερό ή κ. κρασί ή μ.α κ. κρασί (400 mL)	TG, LDL-C, HDL-C, apoB48, ινσουλίνη	Μείωση των TG και της ινσουλίνης στο ΣΓ με κ. κρασί σε σχέση με το νερό	38
13 υγιείς (ηλικία: 23-41)	ΥΛΓ (0.8 gΛ, 15 calories/Kg: 19%Υ, 48%Λ, 20%Π) με κ. κρασί (3 mL/Kg) ή με ισοθερμιδικό αναψυκτικό	TG, LDL-C, HDL-C, TC0, 2, 4 και 6 ώρες	Καμία διαφορά μεταξύ των παρεμβάσεων	41
15 υγιείς μικ	ΥΛΓ με ή χωρίς κ. κρασί (200 mL)	TG, χοληστερόλη 0, 2, 4 και 8 ώρες	Καμία διαφορά μεταξύ των παρεμβάσεων	42
13 ασθενείς CAD	ΣΓ (2.222 kJ): 62%Υ, 20%Λ, 18%Π με λ. κρασί ή με κ. κρασί ή ισοθερμιδικό αναψυκτικό (4 mL/kg)	TG, LDL-C, HDL-C, TC, γλυκόζη 0, 1 και 6 ώρες	Όχι διαφορά μεταξύ των δυο κρασιών, και τα δύο κρασιά αύξησαν τα TG και μείωσαν τα επίπεδα HDL-C και γλυκόζης σε σχέση με το αναψυκτικό	43
10 (α) υγιείς μικ (ηλικία: 32-38)	ΣΓ (782 Kcal: 30%Υ, 53%Λ, 12%Π) με νερό ή με κ. κρασί ή λ. κρασί ή με αλκοολούχο υδατικό διάλυμα (4 mL/kg)	Γλυκόζη, Ινσουλίνη, TG, LDL-C, HDL-C, TC	Καμία διαφορά μεταξύ των παρεμβάσεων	39

α: άντρες, γ: γυναίκες, μικ: μη καπνίζοντες

TG: τριακυλογλυκερόλες, LDL-C: LDL-χοληστερόλη, HDL-C: HDL-χοληστερόλη, TC: ολική χοληστερόλη

τάση αύξησης της ευαισθησίας τους στη συσσώρευση παρατηρήθηκε όταν χρησιμοποιήθηκε ως συσσωρευτικός παράγοντας ο PAF³⁴.

Μεταγευματικές μελέτες κατανάλωσης κρασιού παράλληλα με γεύμα

Η ύπαρξη βιοδραστικών συστατικών στο κρασί καθώς και η συνήθεια να καταναλώνεται είτε μόνο του είτε παράλληλα με τα γεύματα ώθησε την ερευνητική κοινότητα να μελετήσει την επίδραση του στη μεταγευματική κατάσταση. Οι μελέτες μπορούν να χωριστούν σε αυτές που εξετάζουν την μεταγευματική επίδραση της κατανάλωσης κρασιού και αυτές που εξετάζουν την μεταγευματική επίδραση της κατανάλωσης κρασιού παράλληλα με ένα γεύμα. Η αναζήτηση στη βάση δεδομένων Pubmed (1994-2012) για διασταυρούμενες τυχαίοποιημένες μεταγευματικές μελέτες που εξετάζουν την

επίδραση της κατανάλωσης κρασιού παράλληλα με ένα γεύμα σε βιοχημικούς δείκτες καρδιαγγειακών νοσημάτων έδωσε τα αποτελέσματα που φαίνονται στους Πίνακες 1, 2 και 3.

Επίδραση στα επίπεδα της γλυκόζης και της ινσουλίνης

Έχει φανεί ότι η επίδραση που έχει το αλκοόλ στα μεταγευματικά επίπεδα της γλυκόζης και της ινσουλίνης εξαρτάται τόσο από την ποσότητα των υδατανθράκων του γεύματος όσο και από την ινσουλινο-αντίσταση που εμφανίζουν οι εθελοντές. Ο Ceriello και οι συνεργάτες του δεν παρατήρησαν διαφορά στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στην παρέμβαση του κρασιού σε σχέση με το γεύμα αναφοράς³⁵. Ο Kokanec και οι συνεργάτες³⁶ του έδειξαν σε υγιείς εθελοντές ότι κατά την κατανάλωση ενός γεύματος σε 45 λεπτά και την επακόλουθη κατανάλωση λευκού κρασιού για 90 λεπτά τα επίπεδα ινσουλίνης μειώθηκαν σημαντικά, φτάνοντας τα επί-

Πίνακας 2. Διασταυρούμενες μεταγευματικές μελέτες κατανάλωσης κρασιού παράλληλα με ένα γεύμα- Επίδραση σε δείκτες οξειδωτικού στρες – φλεγμονής.

Εθελοντές	Παρέμβαση	Μετρούμενοι Δείκτες Χρονικά διαστήματα	Αποτέλεσμα	Αναφορά
15 υγιείς μικ	ΥΛΓ με ή χωρίς κ. κρασί (200 mL)	TAC, TBARS, ουρικό οξύ 0, 2, 4 και 8 ώρες	Καμία διαφορά εκτός από αύξηση του TAC, και του ουρικού οξέως στο ΣΓ με κρασί σε σχέση με το χωρίς κρασί	42
10 υγιείς (4α, 6γ) μικ (ηλικία: 28-36)	ΣΓ (κοτολέτες κοτόπουλο, 250 g) με ή χωρίς κρασί 200 mL	MDA πλάσμα και ούρα	Μικρότερη αύξηση στο ΣΓ με κρασί σε σχέση με το χωρίς κρασί	46
20 διαβητικοί (12α, 8γ) (ηλικία: 53-55)	ΣΓ (600Kcal:53%Υ,30%Λ,17%Π) με ή χωρίς κρασί (300 mL)	TAC, ex vino οξείδωση LDL	Αύξηση TAC στο ΣΓ με κρασί σε σχέση με το χωρίς κρασί. Μικρότερη αύξηση στην οξείδωση LDL στο ΣΓ με κρασί σε σχέση με το ΣΓ χωρίς κρασί	35
10 υγιείς (5α, 5γ)	ΣΓ με η χωρίς κρασί (6 mL/Kg)	TAC	Αύξηση στο ΣΓ με κρασί σε σχέση με το χωρίς κρασί	44
6 υγιείς μικ α (ηλικία: 25-40)	ΥΛΓ (38%Υ, 24%Λ, 14%Π) με κ. κρασί (400 mL) ή υδατική αιθανόλη	TAC, ουρικό οξύ, ex vino οξείδωση LDL 0, 1 και 3 ώρες	Αύξηση στο ΣΓ με κρασί σε σχέση με το χωρίς κρασί, μείωση στο ΣΓ με κρασί σε σχέση με το ΣΓ με υδατική αιθανόλη	45
15 υγιείς μικ (11α, 4γ) (ηλικία: 27-43)	ΥΛΓ (2.380 kJ:70 mL μιλκσείκ/μ ²) με ή χωρίς κ. κρασί (0,35 g αλκοόλ/Kg)	Στα κυλομικρά LOOH, TBARS, ORAC	Καμία διαφορά	47
12 υγιείς (6α, 6γ) (ηλικία: 24-35)	ΣΓ (χάμπουργκερ, 200 g: 34gΥ, 26gΛ, 26gΠ) με νερό ή κ.κρασί (300 mL)	Προϊόντα οξείδωσης της χοληστερόλης	Μείωση στο ΣΓ με κρασί σε σχέση με το χωρίς κρασί	49
10 υγιείς μικ α (ηλικία: 32-38)	ΣΓ (782 Kcal: 30%Υ, 53%Λ, 12%Π) με νερό ή με κ.κρασί ή λ. κρασί ή με αλκοολούχο υδατικό διάλυμα (4 mL/kg)	TBARS, ex vino οξείδωση ορού	Καμία διαφορά μεταξύ των παρεμβάσεων	48
16 υγιείς μικ	ΥΛΓ χωρίς ή με κ. κρασί σε δυο δόσεις (20 και 12g/μ ²) ή με βότκα	Ενεργοποίηση NF-κΒ σε PBMC 3, 6, και 9 ώρες	Μείωση της ενεργοποίησης του NF-κΒ με το ΥΛΓ με κ. κρασί όχι με τη βότκα σε σχέση με το χωρίς ποτό	
13 ασθενείς CAD	ΣΓ (2.222 kJ): 62%Υ, 20%Λ, 18%Π με λ. κρασί ή με κ. κρασί ή ισοθερμικό αναψυκτικό (4 mL/kg)	IL-6, CRP, ICAM-1, sVCAM-1, 0, 1 και 6 ώρες	Αύξηση της IL-6 και στα δύο κρασιά σε σχέση με το αναψυκτικό	43

α: άντρες, γ: γυναίκες, μικ: μη καπνίζοντες

TAC: ολική αντιοξειδωτική ικανότητα, TBARS: ενώσεις που αντιδρούν με το θειοβαρβιτουρικό οξύ, MDA: μηλονυλοαλδεΐδη, NF-κΒ: πυρηνικός παράγοντας κΒ, PBMC: περιφερικά μονοπύρνα κύτταρα αίματος, ORAC: ικανότητα απορρόφησης ριζών οξυγόνου, IL-6: ιντερλευκίνη-6, CRP: C αντιδρώσα πρωτεΐνη, ICAM-1: ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1, sVCAM-1: αγγειακό κυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1

πεδονοστείας, ενώ τα επίπεδα γλυκόζης δεν μεταβλήθηκαν. Το μειονέκτημα όμως της συγκεκριμένης μελέτης είναι ότι δεν υπήρχε ομάδα αναφοράς. Σε άλλη μελέτη των Brand-Milley και των συνεργατών³⁷ εξετάστηκε η επίδραση του κρασιού μεταγευματικά στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης παράλληλα με ένα γεύμα και φάνηκε ότι το κρασί μείωσε το

AUC (area under the curve) της γλυκόζης σε σχέση με το γεύμα αναφοράς (νερό) αλλά δεν επηρέασε το AUC της ινσουλίνης. Επιπλέον, σε δυσλιπιδαιμικές μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες φάνηκε να μειώνονται τα επίπεδα της ινσουλίνης στη παρέμβαση με το κόκκινο κρασί σε σχέση με το γεύμα αναφοράς³⁸. Αντίστοιχα σε μελέτη που πραγματοποιήσαμε

Πίνακας 3. Διασταυρούμενες μεταγευματικές μελέτες κατανάλωσης κρασιού παράλληλα με ένα γεύμα. Επίδραση σε δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας – αιμόστασης.

Εθελοντές	Παρέμβαση	Μετρούμενοι Δείκτες Χρονικά διαστήματα	Αποτέλεσμα	Αναφορά
12 υγιείς μκ (8α, 4γ) (ηλικία: 27-35)	ΣΓ με κ. κρασί ή με μη αλκοολούχο κρασί (250 mL)	FMD 0, 30 και 60 λεπτά	Αύξηση στο μη αλκοολούχο κρασί	51
11 υγιείς μκ α (ηλικία: 33-35)	ΣΓ με νερό ή με κ.κρασί ή με μη αλκοολούχο κρασί (500 mL) ή βότκα	FMD 0, 30 και 120 λεπτά	Αύξηση στο κρασί και το μη αλκοολούχο κρασί σε σχέση με το νερό	52
14 ασθενείς CAD κ α (ηλικία: 30-70)	ΣΓ με λ.κρασί ή με κ.κρασί ή ισοθερμιδικό αναψυκτικό (4 mL/kg)	FMD 0, 1 και 6 ώρες	Όχι διαφορά μεταξύ των δυο κρασιών, και τα δύο κρασιά αύξησαν το FMD	53
15 ασθενείς (ηλικία: 42-62)	Ψωμί και τυρί (4%Λ) με κ. κρασί ή με μη αλκοολούχο κρασί (250 mL) 0, 30, 60, 90 λεπτά	FMD, ινωδογόνο	Καμία διαφορά στο ινωδογόνο, μείωση του FMD στο κ.κρασί, αύξηση του FMD στο μη αλκοολούχο κρασί	54
8 υγιείς μκ (ηλικία: 45-55)	ΣΓ (10700 kJ: 53%Υ, 34%Λ, 13%Π) με νερό ή κ. κρασί (400 ml) ή μπύρα (1000 ml) ή τζίν (144 ml)	PAI αντιγόνο και δραστηριότητα, tPA αντιγόνο και δραστηριότητα 0, 1, 3, 5, 9 και 13 ώρες	Αύξηση PAI δραστηριότητα και tPA αντιγόνο μείωση δραστηριότητας tPA με μέγιστο στις 5 ώρες με το αλκοόλ. Αύξηση δραστηριότητα tPA στις 13 ώρες με το αλκοόλ	55
12 υγιείς μκ (ηλικία:33-59)	ΣΓ (14-22 Kcal/Kg: 55%Υ, 30%Λ, 15%Π) με νερό ή ΣΓ με κ.κρασί ή όχι γεύμα με νερό ή με κ. κρασί (60 γρ αλκοόλ)	Συσώρευση αιμοπεταλίων προκαλούμενη από διάτμηση, PAI-1, von WF, TG, θρομβοξάνια στα ούρα	Μείωση της συσώρευσης των αιμοπεταλίων σε όλες τις παρεμβάσεις, αύξηση του PAI-1 και των TG στο κρασί σε σχέση με το νερό	56
10 υγιείς μκ α (ηλικία: 32-38)	ΣΓ (782 Kcal: 30%Υ, 53%Λ, 12%Π) με νερό ή με κ. κρασί ή λ. κρασί ή με αλκοολούχο υδατικό διάλυμα (4 mL/kg)	Συσώρευση αιμοπεταλίων επαγόμενη από PAF, PAI-1, TBARS, ex νίνο οξειδωση ορού	Μείωση της συσώρευσης των αιμοπεταλίων στη παρέμβαση των κρασιών σε σχέση με την παρέμβαση νερού και στην παρέμβαση κ. κρασιού σε σχέση με αλκοολούχο υδατικό διάλυμα. Αύξηση των επιπέδων PAI-1 στις αλκοολούχες παρεμβάσεις σε σχέση με την παρέμβαση νερού	57

σε υγιείς εθελοντές δεν παρατηρήθηκε καμία διαφοροποίηση στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης στις παρεμβάσεις με λευκό και κόκκινο κρασί σε σχέση με τις παρεμβάσεις αναφοράς (νερό, αλκοολούχο υδατικό δ/μα)³⁹. Ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς όπου τα συστατικά του κρασιού μπορεί να έχουν υπογλυκαιμική δράση είναι η αναστολή των ενζύμων α-αμυλάση και α-γλυκοζιδάση⁴⁰.

Επίδραση στα επίπεδα των λιπιδίων

Τα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα από την κατανάλωση κρασιού στα λιπιδιό του ορού, και τις λιποπρωτεΐνες μελετήθηκε στην έρευνα των Djousse και των συνεργατών

του⁴¹. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρξε μια τάση για μεγαλύτερη αύξηση των τριακυλογλυκερολών και των VLDL μετά το γεύμα με το κρασί, η οποία όμως δεν ήταν στατιστικώς σημαντική. Επίσης δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα της HDL-, της LDL- και της ολικής χοληστερόλης. Παρόμοια ο Ventura και οι συνεργάτες του⁴² δεν παρατήρησαν καμία διαφοροποίηση στα επίπεδα των τριακυλογλυκερολών σε υγιείς εθελοντές στην παρέμβαση του κρασιού σε σχέση με το γεύμα αναφοράς. Η Naissades και οι συνεργάτες της³⁸ έδειξαν σε δυσλιπιδαιμικές μεταεμνηνοπαισιακές γυναίκες ότι η κατανάλωση κόκκινου κρασιού παράλληλα με ένα γεύμα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των τριακυλογλυκερολών σε σχέση με το γεύμα ανα-

φοράς κάτι που δεν παρατηρήθηκε στο μη αλκοολούχο κόκκινο κρασί. Επιπλέον, σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο φάνηκε ότι η κατανάλωση κόκκινου και λευκού κρασιού παράλληλα με το γεύμα αύξησε τα επίπεδα τριακυλογλυκερόλων σε σχέση με το ισοθερμικό αναψυκτικό⁴³. Αντίστοιχα σε μελέτη που πραγματοποιήσαμε σε υγιείς εθελοντές παρατηρήθηκε αύξηση των τριακυλογλυκερόλων στις παρεμβάσεις με αλκοολούχο ποτό (λευκό ή κόκκινο κρασί και αλκοολούχο υδατικό δ/μα) σε σχέση με την παρέμβαση του νερού, ενώ καμία επίδραση δεν παρατηρήθηκε στα επίπεδα στα επίπεδα HDL-χοληστερόλης, LDL-χοληστερόλης και ολικής χοληστερόλης μεταξύ των παρεμβάσεων³⁹.

Από τις παραπάνω μελέτες φαίνεται ότι η αύξηση των τριακυλογλυκερόλων πιθανώς να οφείλεται στην αλκοόλη και όχι στα άλλα συστατικά του κρασιού

Επίδραση σε δείκτες οξειδωτικού στρες

Δεδομένου της αύξησης του οξειδωτικού στρες κατά την μεταγευματική κατάσταση θεωρήθηκε ότι η ύπαρξη των αντιοξειδωτικών στο κρασί θα βελτίωνε τους δείκτες οξειδωτικού στρες. Στις περισσότερες μελέτες η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα του ορού (TAC, ORAC, TRAP) των εθελοντών αυξήθηκε τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε διαβητικούς^{35,42,44,45}. Τα επίπεδα των TBARS εκφρασμένα ως μηλονηλοαλδεΐδη στον ορό μειώθηκαν στην μελέτη του Grelis και των συνεργατών του⁴⁶ στη παρέμβαση του γεύματος με το κρασί έναντι του σκέτου γεύματος, ενώ του Blakhurst και των συνεργατών του⁴⁷ στα επίπεδα των TBARS στα κυλομικά δεν παρατηρήθηκε κάποια διαφοροποίηση με το κρασί. Επιπλέον, σε δυο μελέτες έχουν μετρήσει την *ex vivo* αντίσταση της LDL στην οξείδωση. Η μια πραγματοποιήθηκε σε διαβητικούς ασθενείς που φάνηκε ότι η κατανάλωση κρασιού παράλληλα με το γεύμα μειώνει την οξείδωση της LDL σε σχέση με το γεύμα⁴⁵. Η άλλη πραγματοποιήθηκε σε υγιείς εθελοντές και έδειξε να το κρασί δεν διαφοροποιεί την οξείδωση της LDL σε σχέση με το σκέτο γεύμα αλλά σε σχέση με την κατανάλωση υδατικού διαλύματος αιθανόλης παράλληλα με το γεύμα αναφοράς⁴⁴. Επιπρόσθετα, στην μελέτη τη δική μας δεν παρατηρήθηκε καμία διαφοροποίηση μεταξύ των τεσσάρων παρεμβάσεων (λευκό κρασί ή κόκκινο κρασί ή αλκοολούχο υδατικό δ/μα ή νερό) στα επίπεδα των TBARS και στην *ex vivo* αντίσταση του ορού στην οξείδωση⁴⁸. Τέλος η Natella και οι συνεργάτες της σε μια πιο πρόσφατη μελέτη παρατήρησαν μείωση των προϊόντων οξείδωσης της χοληστερόλης στη παρέμβαση με το κρασί έναντι της παρέμβασης αναφοράς⁴⁹.

Επίδραση σε δείκτες φλεγμονής

Οι μελέτες που μετράνε μεταγευματικά τους δείκτες φλεγμονής κατά την κατανάλωση κρασιού παράλληλα με ένα γεύμα είναι περιορισμένες. Ο Williams και οι συνεργάτες του εξέτασαν σε ασθενείς με CAD την μεταγευματική μεταβολή

της IL6, της CRP, του ICAM-1 και του sVCAM-1 μετά την κατανάλωση είτε λευκού είτε κόκκινου κρασιού, είτε αναψυκτικού παράλληλα με ένα γεύμα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μόνο τα επίπεδα της IL6 αυξήθηκαν και στις δυο παρεμβάσεις με το κρασί στις 6 ώρες⁴³. Οι συγγραφείς απέδωσαν την αύξηση αυτή στη δράση της αιθανόλης στο ήπαρ. Επιπλέον, σε μελέτη όπου εξετάσανε την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ σε περιφερειακά μονοκύτταρα, ο οποίος εμπλέκεται στην παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, είδαν ότι η κατανάλωση κρασιού παράλληλα με ένα λιπαρό γεύμα οδηγεί σε μείωση της ενεργοποίησης του σε σχέση με το γεύμα αναφοράς⁵⁰.

Επίδραση σε δείκτες ενδοθηλιακής λειτουργίας

Οι μελέτες που εξετάζουν την μεταγευματική επίδραση της κατανάλωσης κρασιού σε δείκτες συνήθως μετράνε την αγγειοδιαστολή μέσω ροής (Flow-Mediated-Dilatation, FMD). Σε όλες τις μελέτες φάνηκε ότι το μη αλκοολούχο κρασί αύξησε το FMD^{51,52,54}. Αντίθετα τα αποτελέσματα για την κατανάλωση κρασιού είναι αντικρουόμενα αφού δεν έδειξε να επιδρά στο FMD⁵¹, ούτε έδειξε να το αυξάνει⁵³ και σε μια μελέτη έδειξε να έχει το αντίθετο αποτέλεσμα δηλαδή να προκαλεί μείωση του FMD⁵⁴. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη μελέτη των Whelan και των συνεργατών του που εξέτασαν την επίδραση τόσο του λευκού όσο και του κόκκινου κρασιού δεν φάνηκε να υπάρχει διαφοροποίηση ανάμεσα στους δυο τύπους κρασιών⁵³.

Επίδραση σε δείκτες αιμόστασης

Οι μελέτες που εξετάζουν την μεταγευματική επίδραση της κατανάλωσης κρασιού σε δείκτες αιμόστασης συνήθως μετράνε δείκτες ινωδολύσης και συγκεκριμένα τον αναστολέα ενεργοποίησης του πλασμαλογόνου (PAI) ή δείκτες πήξης όπως τον παράγοντα VII, τον ενεργοποιητή του πλασμαλογόνου (tPA) ή τον παράγοντα von Willebrand. Από τις πρώτες μελέτες είναι του Hendriks και των συνεργατών του⁵⁵, όπου μελέτησαν την επίδραση της κατανάλωσης τριών αλκοολούχων ποτών σε σχέση με την κατανάλωση νερού παράλληλα με το γεύμα. Όλα τα αλκοολούχα ποτά αύξησαν την δραστηριότητα του PAI και το αντιγόνο του tPA, ενώ μείωσαν την δραστηριότητα του tPA σε σχέση με το νερό. Το επόμενο όμως πρωί η δραστηριότητα του tPA ήταν μεγαλύτερη στα αλκοολούχα ποτά σε σχέση με το νερό. Ο Numminen και οι συνεργάτες παρατήρησαν μείωση της επαγόμενης από διάτμηση συσώρευσης αιμοπεταλίων τόσο στο γεύμα αναφοράς όσο και στην παρέμβαση με το κόκκινο κρασί. Επίσης στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε αύξηση του PAI-1 και μείωση των πολυμερών του παράγοντα von WF στο κρασί σε σχέση με το νερό, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στα επίπεδα των θρομβοξανίων στα ούρα⁵⁶. Στη μελέτη που πραγματοποίησε η ερευνητική μας ομάδα σε υγιείς εθελοντές που έλαβαν μέρος σε 4 παρεμβάσεις (λευκό κρασί ή κόκκινο κρασί

ή αλκοολούχο υδατικό δ/μα ή νερό) παρατηρήθηκε μείωση της επαγόμενης από PAF συσσώρευσης των αιμοπεταλίων στις παρεμβάσεις με το λευκό και κόκκινο κρασί σε σχέση με την παρέμβαση του νερού και μείωσή της με το κόκκινο κρασί σε σχέση με την παρέμβαση της αιθανόλης. Επιπλέον, παρατηρήσαμε μια τάση για αύξηση των μεταγευματικών επιπέδων του PAI-1 στις αλκοολούχες παρεμβάσεις σε σχέση με το νερό⁵⁷.

Σύνοψη

Οι διασταυρούμενες τυχαίοποιημένες μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της κατανάλωσης κρασιού παράλληλα με ένα γεύμα σε καρδιαγγειακούς δείκτες είναι σχετικά περιορισμένες. Οι περισσότερες από αυτές εξετάζουν την αντιοξειδωτική του δράση δεδομένου της ύπαρξης των φαινολικών ενώσεων στο κρασί. Τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα (αν και είναι δύσκολο να εξαχθεί ένα γενικό συμπέρασμα λόγω της ετερογένειας των βιοχημικών δεικτών οξειδωτικού στρες) δεν φαίνεται να επιβεβαιώνουν την παρατηρούμενη σε μακροχρόνιες μελέτες αντιοξειδωτική δράση του κρασιού, αλλά αυτό που είναι πιο πιθανό είναι μεταγευματικά να αντισταθμίζουν οι φαινολικές ενώσεις την προ-οξειδωτική δράση της αιθανόλης. Όσον αφορά τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης δεν φαίνεται η κατανάλωση κρασιού να έχει σημαντική μεταγευματική επίδραση στα επίπεδα τους. Από την άλλη πλευρά φαίνεται ότι αυξάνει μεταγευματικά τα επίπεδα των τριακυλογλυκερών, δράση που φαίνεται να οφείλεται στην αιθανόλη. Αντίθετα η επίδραση της κατανάλωσης κρασιού σε δείκτες φλεγμονής και στην ενδοθηλιακή λειτουργία φαίνεται να οφείλεται στα βιοδραστικά συστατικά του κρασιού και όχι στην αιθανόλη. Επιπρόσθετα, όσον αφορά την μεταγευματική επίδραση του κρασιού στην αιμόσταση φαίνεται να προκαλεί αύξηση της ινωδολύσης, που πιθανώς οφείλεται στην αλκοόλη και αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων που οφείλεται εν μέρει στην αλκοόλη και εν μέρει στα άλλα βιοδραστικά συστατικά. Για να μπορέσουν όμως να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα πρέπει να διεξαχθούν περισσότερες κλινικές μελέτες.

Βιβλιογραφία

- Rimm EB. Invited commentary – Alcohol consumption and coronary heart disease: Good habits may be more important than just good wine. *Am J Epidemiol* 1996; 143:1094-1098.
- Renaud S, Lanzmann-Petithory D, Gueguen R, Conard P. *Biol Res* 2004; 37(2):183-7.
- Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(5):499-506.
- St Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *Lancet* 1979; 1(8124):1017-1020.
- Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339:1523-1526.
- Fragopoulou E, Demopoulos CA, Antonopoulou S. Lipid minor constituents in wines. A biochemical approach in the French paradox. *International Journal of Wine Research* 2009; 1(1): 131-143.
- McMichael J. French wine and death certificates. *Lancet* 1979; 1:1186-1187.
- Law M, Wald N. Why heart disease mortality is low in France: the time lag explanation. *BMJ* 1999; 318(7196):1471-1476.
- de Lorgeril M, Salen P, Paillard F, Laporte F, Boucher F, de Leiris J. Mediterranean diet and the French paradox: two distinct biogeographic concepts for one consolidated scientific theory on the role of nutrition in coronary heart disease. *Cardiovasc Res* 2002; 54(3):503-515.
- Demopoulos CA, Karantonis HC, Antonopoulou S. Platelet activating factor - A molecular link between atherosclerosis theories. *European Journal of Lipid Science and Technology* 2003; 105(11):705-716.
- Waterhouse AL. Wine phenolics. *Ann NY Acad Sci* 2002; 957:21-36.
- Dell'Agli M, Buscialà A, Bosisio E. Vascular effects of wine polyphenols. *Cardiovasc Res* 2004; 63(4):593-602.
- Cordova AC, Jackson LS, Berke-Schlessel DW, Sumpio BE. The cardiovascular protective effect of red wine. *J Am Coll Surg* 2005; 200(3):428-439.
- Fragopoulou E, Antonopoulou S, Nomikos T, Demopoulos CA. Structure elucidation of phenolic compounds from red/white wine with antiatherogenic properties *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids* 2003; 1632 (1-3):90-99.
- Xanthopoulou MN, Fragopoulou E, Kalathara K, Nomikos T, Karantonis HC, Antonopoulou S. Antioxidant and anti-inflammatory activity of red and white wine extracts. *Food Chemistry* 2010; 120 (3):665-672.
- Cao G, Prior A. Anthocyanins are detected in human plasma after oral administration of an elderberry extract. *Clin Chem* 1999; 45:574-576.
- Manach C, Morand C, Crespy V, et al. Quercetin is recovered in human plasma as conjugated derivative which retain antioxidant properties. *FEBS Lett* 1998; 426:331-336.
- Nigdikar S, Williams NR, Griffin BA, Howard AN. Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:258-265.
- Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60:473-485.
- Wolff SP, Nourooz-Zadeh J. Hypothesis: UK consumption of dietary lipid hydroperoxides - a possible contributory factor to atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1996; 119:261-263.
- Sies H, Stahl W, Sevanian A. Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *J Nutr* 2005; 135:969-72.
- Ebenbichler CF, Kirchmair R, Egger C, Patsch JR. Postprandial state and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6:286-290.
- Dickinson S, Brand-Miller J. Glycemic index, postprandial glycemia and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16(1):69-75.
- Karpe F. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *J Intern Med* 1999; 246:341-55.
- Nappo F, Esposito K, Cioffi M, Giugliano G, Molinari AM, Paolisso G, Marfella R, Giugliano D. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(7):1145-50.
- Dickinson S, Hancock DP, Petocz P, Ceriello A, Brand-Miller J. High-glycemic index carbohydrate increases nuclear factor-kappaB activation in mononuclear cells of young, lean healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(5):1188-93.
- Bae JH, Bassenge E, Kim KB, Kim YN, Kim KS, Lee HJ, et al. Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress. *Atherosclerosis* 2001; 155(2):517-523.
- Saxena R, Madhu SV, Shukla R, Prabhu KM, Gambhir J. K. Postprandial hypertriglyceridemia and oxidative stress in patients of type 2 diabetes mellitus with macrovascular complications. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 2005; 359(1-2):101-108.
- Miller GJ. Postprandial lipaemia and haemostatic factors. *Atherosclerosis* 1998; 141:S47-S51.
- Silveira A. Postprandial triglycerides and blood coagulation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109(4):527-3.
- Montegaard C, Tulk HM, Lauritzen L, Tholstrup T, Robinson LE. Acute ingestion of long-chain (n-3) polyunsaturated fatty acids decreases fibrinolysis in men with metabolic syndrome. *J Nutr* 2010; 140(1):38-43.

32. Nimpf J, Malle E, Leopold B, Wurm H, Kostner GM. Postprandial hyperlipemia inhibits platelet aggregation without affecting prostanoid metabolism. *Prostaglandin Leukot Essent Fatty Acids* 1989; 37:7-13.
33. Freese R, Mutanen M. Postprandial changes in platelet function and coagulation factors after high-fat meals with different fatty acid compositions. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49:658-64.
34. Fragopoulou E, Detopoulou P, Nomikos T, Pliakis E, Panagiotakos DB, Antonopoulou S. Mediterranean wild plants reduce postprandial platelet aggregation in patients with metabolic syndrome. *Metabolism* 2012; 61(3):325-34.
35. Ceriello A, Bortolotti N, Motz E, Lizzio S, Catone B, Assaloni R, Tonutti L, Taboga C. Red wine protects diabetic patients from meal-induced oxidative stress and thrombosis activation: a pleasant approach to the prevention of cardiovascular disease in diabetes. *Eur J Clin Invest* 2001; 31(4):322-8.
36. Kokavec A, Crowe SF. Effect on plasma insulin and plasma glucose of consuming white wine alone after a meal. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27(11):1718-23.
37. Brand-Miller JC, Fatema K, Middlemiss C, Bare M, Liu V, Atkinson F, Petocz P. Effect of alcoholic beverages on postprandial glycemia and insulinemia in lean, young, healthy adults 1-3. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(6):1545-51.
38. Naissides M, Mamo JC, James AP, Pal S. The effect of acute red wine polyphenol consumption on postprandial lipaemia in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2004; 177(2):401-8.
39. Καλαθάρá K. Επίδραση της κατανάλωσης κρασιού μεταγευματικά σε δείκτες φλεγμονής σε υγιείς άντρες. Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδικεύσεως, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, 2011.
40. Hanhineva K, Törrönen R, Bondia-Pons I, Pekkinen J, Kolehmainen M, Mykkänen H, Poutanen K. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *International Journal of Molecular Sciences* 2010; 11(4):1365-1402.
41. Djoussé L, Ellison RC, McLennan CE, Cupples LA, Lipinska I, Tofler GH, Gokce N, Vita JA. Acute effects of a high-fat meal with and without red wine on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1999; 84(6):660-4.
42. Ventura P, Bini A, Panini R, Marri L, Tomasi A, Salvioli G. Red wine consumption prevents vascular oxidative stress induced by a high-fat meal in healthy volunteers. *Int J Vitam Nutr Res* 2004; 74(2):137-43.
43. Williams MJ, Sutherland WH, Whelan AP, McCormick MP, de Jong SA. Acute Effect of Drinking Red and White Wines on Circulating Levels of Inflammation-Sensitive Molecules in Men With Coronary Artery Disease. *Metabolism* 2004; 53(3):318-323.
44. Maxwell S, Cruickshank A, Thorpe G. Red wine and antioxidant activity in serum. *Lancet* 1994; 344(8916):193-4.
45. Natella F, Ghiselli A, Guidi A, Ursini F, Scaccini C. Red wine mitigates the postprandial increase of LDL susceptibility to oxidation. *Free Radic Biol Med* 2001; 30(9):1036-44.
46. Gorelik S, Ligumsky M, Kohen R, Kanner J. A novel function of red wine polyphenols in humans: prevention of absorption of cytotoxic lipid peroxidation products. *FASEB J* 2008; 22(1):41-6.
47. Blackhurst DM, Marais AD. Concomitant consumption of red wine and polyunsaturated fatty acids in edible oil does not influence the peroxidation status of chylomicron lipids despite increasing plasma catechin concentration. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16(8):550-8.
48. Αραμπατζή K. Επίδραση της κατανάλωσης κρασιού μεταγευματικά σε δείκτες οξειδωτικού στρες σε υγιείς άνδρες. Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδικεύσεως, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, 2012.
49. Natella F, Maccone A, Ramberti A, Forte M, Mattivi F, Matarese RM, Scaccini C. Red wine prevents the postprandial increase in plasma cholesterol oxidation products: a pilot study. *Br J Nutr* 2011; 4:1-6.
50. Blanco-Colio LM, Valderrama M, Alvarez-Sala LA, Bustos C, Ortego M, Hernandez-Presa MA, Cancelas P, Gomez-Gerique J, Millán J, Egido J. Red wine intake prevents nuclear factor-kappaB activation in peripheral blood mononuclear cells of healthy volunteers during postprandial lipemia. *Circulation* 2000; 102(9):1020-6.
51. Agewall S, Wright S, Doughty RN, Whalley GA, Duxbury M, Sharpe N. Does a glass of red wine improve endothelial function? *Eur Heart J* 2000; 21(1):74-8.
52. Hashimoto M, Kim S, Eto M, Iijima K, Ako J, Yoshizumi M, Akishita M, Kondo K, Itakura H, Hosoda K, Toba K, Ouchi Y. Effect of acute intake of red wine on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *Am J Cardiol* 2001; 88(12):1457-60, A9.
53. Whelan AP, Sutherland WH, McCormick MP, Yeoman DJ, de Jong SA, Williams MJ. Effects of white and red wine on endothelial function in subjects with coronary artery disease. *Intern Med J* 2004; 34(5):224-8.
54. Karatzi K, Papamichael C, Aznaouridis K, Karatzis E, Lekakis J, Matsouka C, Boskou G, Chiou A, Sitara M, Feliou G, Kontoyiannis D, Zampelas A, Mavrikakis M. Constituents of red wine other than alcohol improve endothelial function in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2004; 15(8):485-90.
55. Hendriks HF, Veenstra J, Velthuis-te Wierik EJ, Schaafsma G, Klufft C. Effect of moderate dose of alcohol with evening meal on fibrinolytic factors. *BMJ* 1994; 308(6935):1003-6.
56. Numminen H, Kobayashi M, Uchiyama S, Iwata M, Ikeda Y, Riutta A, Syrjälä M, Kekomäki R, Hillbom M. Effects of alcohol and the evening meal on shear-induced platelet aggregation and urinary excretion of prostanoids. *Alcohol Alcohol* 2000; 35(6):594-600.
57. Xanthopoulou MN, Kalathara K, Arabatzi C, Antonopoulou S, Fragopoulou E. Postprandial effect of wine consumption upon platelet aggregation. 62^ο Ελληνικής Εταιρείας Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας, 9-11 Δεκεμβρίου 2011.

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Η κατάθεση μπορεί να γίνει με ταχυδρομική αποστολή (δισκέτα ή cd) στη διεύθυνση:

Μαραθωνομάχων 26, 151 24, Μαρούσι ή στην ηλεκτρονική διεύθυνση dranakoulia@tmg.gr

Πλήρεις οδηγίες στους συγγραφείς

Στόχος του περιοδικού

Σχεδιάστηκε για να βοηθήσει τους Έλληνες καρδιολόγους και ερευνητές στην ενημέρωση αναγνωρίζοντας ότι με την εξέλιξη της γνώσης και την εξειδίκευση που υπάρχει είναι δύσκολο πια να είναι πάντα ενημερωμένος ο ειδικός. Στόχος μας θα είναι η συστηματοποίηση των πληροφοριών και η σφαιρική ενημέρωση του ειδικού.

1. Η παρουσίαση εξελίξεων από ειδικούς σε διάφορους τομείς
2. Αναλυτική και σφαιρική παρουσίαση της βιβλιογραφίας
3. Άρθρα επικαιρότητας από καταξιωμένους καρδιολόγους του ελληνικού χώρου

Οι συγγραφείς καλούνται να περιγράψουν τις κύριες εξελίξεις στον τομέα τους καθώς και πλήρη βιβλιογραφική ενημέρωση με ειδικές παραπομπές στις σημαντικές εργασίες. Τα κυριότερα άρθρα θα έχουν μορφή ανασκόπησης.

Πρέπει να έχει περίπου 3000 λέξεις και να δίνει έμφαση σε όλες τις βασικές εξελίξεις στο υπό ανάπτυξη θέμα. Στόχος είναι πέρα από την αναφορά των εξελίξεων να δίνεται και η προσωπική εμπειρία και άποψη. Προσοχή βέβαια χρειάζεται ώστε να αποφεύγονται βιαστικά και ανεπιβεβαίωτα συμπεράσματα από την προσωπική εμπειρία.

Δομή ανασκόπησης

Εισαγωγική σελίδα: Θα πρέπει να περιλαμβάνει τον πλήρη τίτλο της ανασκόπησης, την συνολική καταμέτρηση λέξεων (εξαιρώντας τις βιβλιογραφίες), τα πλήρη ονόματα των συγγραφέων και τον επιστημονικό τίτλο. Η πλήρης διεύθυνση του κύριου συγγραφέα, το τηλέφωνο επικοινωνίας, το fax και η ηλεκτρονική διεύθυνση πρέπει να αναφέρονται.

Περίληψη με δομή κειμένου: Τρεις παράγραφοι με αντίστοιχο τίτλο όχι μεγαλύτερο των 200 λέξεων. Αναφορά 3-5 λέξεων-κλειδιά.

Δομή περίληψης: Στόχος ανασκόπησης: Γιατί κρίνεται σημαντική και ενδιαφέρουσα.

Πρόσφατες εξελίξεις: Τα κύρια σημεία που αναλύονται στο κείμενο.

Συμπέρασμα: Η σημασία των εξελίξεων στην κλινική πράξη ή έρευνα.

Εισαγωγή: Παράγραφος με στόχο την ανασκόπηση και αναφορά στην προγενέστερη έρευνα.

Κυρίως κείμενο: Μπορεί να περιλαμβάνει υποκεφάλαια.

Συμπέρασμα: Συμπεράσματα από την ανασκόπηση και προτάσεις για μελλοντική έρευνα.

Ευχαριστήρια: Σε συνεργάτες και χορηγούς.

Βιβλιογραφίες

Εικόνες και λεζάντες: Όλες οι εικόνες πρέπει να έχουν λεζάντα.

Εικόνες και πίνακες: Πρέπει να αναφέρονται στο κείμενο.

Βιβλιογραφίες

Μελέτες δημοσιευμένες που πρέπει να αναφέρονται στο τμήμα της βιβλιογραφίας εάν έχουν αναφερθεί στο κείμενο. Πρέπει να αριθμούνται με το σύστημα Vancouver. Μην δημοσιευμένο υλικό πρέπει να αναφέρεται στο κείμενο με ειδική σημείωση για παράδειγμα: Churchill SW, personal communication.

Μορφή βιβλιογραφίας

Στο κείμενο οι βιβλιογραφίες θα πρέπει να σημειώνονται σε αγκύλη, [1,2,3,4].

Αν οι συγγραφείς είναι πάνω από 4 να αναφέρονται οι 3 πρώτοι και et al. Το πρώτο γράμμα του τίτλου της εργασίας να είναι κεφαλαίο.

Τα περιοδικά θα πρέπει να αναφέρονται κατά το Index Medicus.

Παραδείγματα:

Συγγραφέας Α, Συγγραφέας Β. Τίτλος. Περιοδικό 2000; 4:25-27.

Βιβλίο: Συγγραφέας Α, Συγγραφέας Β. Τίτλος. Έκδοση. Εκδότης; 2000. 4:25-27.

- Εάν είναι τροποποιημένες εικόνες πρέπει να αναφέρεται η πηγή τους καθώς και η ειδική άδεια χρήσης τους, το οποίο είναι ευθύνη και υποχρέωση των συγγραφέων να προσκομίσουν.

Το κόστος αναπαραγωγής έγχρωμων εικόνων θα επιβαρύνει το περιοδικό.

Οι εικόνες μπορεί να είναι σε μορφή TIFF (tagged image file format) ή και word. Οι ηλεκτρονικές σαρωμένες φωτογραφίες πρέπει να είναι τουλάχιστο **300 dpi**.

Ειδικές επισημάνσεις

Εάν υπάρχουν επιχορηγήσεις ή αντικρουόμενα συμφέροντα πρέπει να αναφέρονται.

Δομή εργασίας

- Διπλό διάστιχο
- 3000 λέξεις περίπου
- Περίληψη 200 λέξεων και 3-5 λέξεις κλειδιά
- Δομή: εισαγωγή, κυρίως κείμενο με υποκεφάλαια, συμπέρασμα και βιβλιογραφία
- Πίνακες και εικόνες