



Πτυχιακή Εργασία

«Το ελαιόλαδο και η συμβολή του στην υγεία του καρδιαγγειακού
συστήματος»



Αθανασία Μαγκιώση, ΑΜ: 2194

Βασιλική Πίνδη, ΑΜ: 2238

Επιβλέπουσα: Σφακιανάκη Ειρήνη

ΣΗΤΕΙΑ, Ιούλιος 2020

HELLENIC MEDITERRANEAN UNIVERSITY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF SCIENCES OF NUTRITION & DIETETICS

THESIS
for the Undergraduate Degree

**SUBJECT:Olive oil and its contribution to prevention of cardiovascular
diseases**



EDITORS: Magkiosi Athanasia, YD:2194

Pindi Vasiliki. YD: 2238

SUPERVISOR:SfakianakiIrini

SITIA, Julie 2020

Ευχαριστίες

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε θερμά την καθηγήτριά μας, κ. Ειρήνη Σφακιανάκη για όλη τη βοήθειά της στη συγγραφή της πτυχιακής μας εργασίας, καθώς μας υποστήριξε σε όλη τη διάρκεια συγγραφής της. τόσο με τις γνώσεις της όσο και με τις ιδέες της για το σχεδιασμό και τη διατύπωση της εργασίας. Επίσης, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τους καθηγητές του Τμήματός μας, στο σύνολό τους, αφού χωρίς τις γνώσεις και την καθοδήγησή τους όλα αυτά τα χρόνια, η εκπόνηση της πτυχιακής μας εργασίας θα ήταν αδύνατη.

Περίληψη

Το ελαιόλαδο είναι η κύρια πηγή λίπους στη Μεσογειακή διατροφή, η οποία συνδέεται με χαμηλή θνησιμότητα για καρδιαγγειακές παθήσεις. Παρ' όλα αυτά, τα δεδομένα σχετικά με την κατανάλωση ελαιόλαδου και τα πρωτεύοντα τελικά σημεία για καρδιαγγειακές παθήσεις είναι σπάνια. Ωστόσο, υπάρχει ένα μεγάλο σύνολο δεδομένων που παρέχουν στοιχεία για τα οφέλη της κατανάλωσης ελαιόλαδου σε δευτερεύοντα τελικά σημεία για τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Τα οφέλη από την κατανάλωση ελαιόλαδου υπερβαίνουν την απλή μείωση της χοληστερόλης των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) σε σύγκριση με εκείνη των κορεσμένων λιπαρών και αναδύεται ένα ευρύ φάσμα οφελών στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που συνδέονται με την κατανάλωση ελαιόλαδου. Στην παρούσα εργασία, περιγράφουμε το καρδιαγγειακό σύστημα, τις νόσους που σχετίζονται με αυτό καθώς και επεκτεινόμαστε στο ελαιόλαδο, τη σύστασή του, τις αντιοξειδωτικές ιδιότητές τους και τα βιολογικά και κλινικά αποτελέσματα που σχετίζονται με την κατανάλωσή του στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών, την οξειδωτική βλάβη, τη φλεγμονή, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την αρτηριακή πίεση και τη θρόμβωση. Επιπρόσθετα, αναφερόμαστε σε διάφορες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί και έχουν εκθειάσει αποδεικτικά στοιχεία για τα οφέλη των δευτερευόντων συστατικών του ελαιόλαδου στην υγεία των ανθρώπων. Ας σημειωθεί ότι το ευρύ φάσμα των αντι-αθηρογενετικών επιδράσεων που συνδέονται με την κατανάλωση ελαιόλαδου θα μπορούσε να συμβάλει στην εξήγηση των χαμηλότερων ποσοστών θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα που παρατηρούνται στις χώρες της Νότιας Ευρώπης και της Μεσογείου, σε σύγκριση με άλλες δυτικοευρωπαϊκές χώρες, παρά την υψηλή επικράτηση των παραγόντων κινδύνου στεφανιαίας καρδιακής νόσου. Τέλος, αναφέρουμε τα οφέλη του ελαιόλαδου και το πώς συμβάλλει στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων και εκθέτουμε διατροφικές κατευθυντήριες οδηγίες για την καρδιαγγειακή φροντίδα.

Λέξεις – Κλειδιά

Καρδιαγγειακές παθήσεις, ελαιόλαδο, Μεσογειακή διατροφή, θνησιμότητα, παράγοντες κινδύνου

Abstract

Olive oil is the primary source of fat in the Mediterranean diet (MedD), which is associated with low mortality for cardiovascular disease. However, data concerning olive oil consumption and primary endpoints for cardiovascular disease are rare. However, a large body of data exists providing evidence of the benefits of olive oil consumption on secondary endpoints for cardiovascular disease. The benefits of olive oil consumption are beyond mere reduction of the low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) compared with that of saturated fats, and a broad spectrum of benefits on cardiovascular risk factors is now emerging associated with olive oil consumption. In this thesis, we describe the cardiovascular system, the diseases associated with it and expand on olive oil, its composition, its antioxidant properties and most important biological and clinical effects related to its consumption on lipoprotein metabolism, oxidative damage, inflammation, endothelial dysfunction, blood pressure and thrombosis. In addition, we are referring to various studies that have been carried out and have provided evidence of the benefits of the minor components of olive oil to human health. It should be noted that the wide range of anti-atherogenic effects associated with olive oil consumption could contribute to explain the lower rates of cardiovascular mortality found in Southern European and Mediterranean countries in comparison with other westernized countries, despite a high prevalence of coronary heart disease risk factors. Finally, we mention the benefits of olive oil and how it contributes to primary prevention of cardiovascular disease and set out nutritional guidelines for cardiovascular care

Keywords

Cardiovascular diseases, olive oil, Mediterranean Diet, mortality, risk factors

Περιεχόμενα

Περίληψη	iv
Abstract	v
Κατάλογος Εικόνων	x
Κατάλογος Σχημάτων	xi
Κατάλογος Πινάκων	xii
Συνοτομογραφίες&Ακρωνύμια	xiii
Εισαγωγή	1
1. Καρδιαγγειακό σύστημα.....	4
1.1. Ανατομία της καρδιάς.....	4
1.1.1. Κόλποι και κοιλίες της καρδιάς.....	6
1.1.2. Τρεις στοιβάδες του τοιχώματος του καρδιακού τοιχώματος	7
1.1.3. Η κυκλοφορία του αίματος στην καρδιά	8
1.1.4. Οι βαλβίδες της καρδιάς	8
1.1.5. Κυκλοφορικό σύστημα και αγγείωση της καρδιάς.....	9
1.2. Φυσιολογία της καρδιάς – ο καρδιακός κύκλος	11
1.2.1. Πνευμονική και συστηματική κυκλοφορία του αίματος	12
1.2.2. Η ροή του αίματος	13
1.3. Η αρτηριακή πίεση του αίματος	15
1.3.1. Μονάδες αρτηριακής πίεσης.....	16
1.3.2. Αθηρωματικές πλάκες	17
2. Καρδιαγγειακά νοσήματα	19
2.1. Ταξινόμηση συγγενών καρδιοπαθειών και γενικά χαρακτηριστικά.....	20

2.2. Μη – κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες.....	23
2.3. Κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες	25
2.4. Λοιπές συγγενείς καρδιοπάθειες.....	26
3. Νοσήματα καρδιάς σε διάφορες καταστάσεις.....	27
3.1. Φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα.....	27
3.1.1. Επιδημιολογία της καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις.....	28
3.1.2. Παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές νόσους σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις.....	29
3.2. Οικογενής υπερχοληστερολαιμία	32
3.2.1. Κλινικά χαρακτηριστικά που επηρεάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στην οικογενή υπερχοληστερολαιμία.....	32
3.2.2. Γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν τον οικογενή φαινότυπο της υπερχοληστερολαιμίας.....	35
3.3. Σακχαρώδης διαβήτης	38
3.3.1. Καρδιαγγειακή νόσος και διαβήτης.....	39
3.3.2. Κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου στον διαβήτη.....	40
3.3.3. Διαβήτης και μακροαγγειοπάθεια.....	41
3.3.4. Παθοφυσιολογία της διαβητικής μακροαγγειοπάθειας	42
3.3.5. Παθογένεση της αγγειοπάθειας	43
3.3.6. Τρόποι θεραπείας της διαβητικής αγγειοπάθειας.....	46
3.4. Εγκεφαλικό επεισόδιο.....	48
3.4.1. Καρδιακή βλάβη ως συνέπεια του εγκεφαλικού επεισοδίου.....	50
3.4.2. Μηχανισμοί αλληλεπίδρασης εγκεφάλου – καρδιάς μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο	53

4. Η διατροφική αξία του ελαιολάδου (και η συμβολή του στην υγεία του καρδιαγγειακού).....	61
4.1. Ο καρπός της ελιάς και τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του	61
4.2. Διατροφική αξία της ελιάς και του ελαιολάδου.....	63
4.3. Η χημική σύσταση του ελαιολάδου: τα φωσφολιπίδια και οι πρωτεΐνες	66
4.3.1. Φαινόλες	66
4.3.2. Φωσφολιπίδια	67
4.3.3. Πρωτεΐνες	67
4.4. Συστατικά του ελαιολάδου σε μικρή περιεκτικότητα	68
4.4.1. Τριακυλογλυκερόλες	68
4.4.2. Στερόλες.....	69
5. Αντιοξειδωτικές ιδιότητες ελαιολάδου: Πολυφαινόλες, τοκοφερόλες και φυτοστερόλες.....	71
5.1. Πολυφαινόλες	71
5.2. Τοκοφερόλες.....	75
5.3. Ελαιοευρωπείνη, τυροσόλη, υδροξυτυροσόλη και σκουαλένιο	79
5.4. Οξέα: καφεϊκό, βανιλικό, συρυγγικό, κουμαρικό.....	82
5.4.1. Καφεϊκό οξύ.....	82
5.4.2. Βανιλικό οξύ	82
5.4.3. Συρυγγικό οξύ.....	82
5.4.4. Κουμαρικό οξύ	83
6. Ελαιόλαδο και νόσοι του καρδιαγγειακού συστήματος	85
6.1. Ελαιόλαδο και υγεία του καρδιαγγειακού συστήματος.....	85
6.1.1. Λιπίδια και λιποπρωτεΐνες	86
6.1.2. Οξειδωτική βλάβη.....	88

6.1.3. Φλεγμονή και αγγειοπροστατευτικές επιδράσεις	90
6.2. Πρωτογενής πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου με μεσογειακή διατροφή πλούσια σε εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο	92
6.2.1. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές της διατροφικής παρέμβασης με τη χρήση της Μεσογειακής διατροφής.....	94
6.2.2. Μεσογειακή διατροφή και άλλες καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου	98
6.2.3. Αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης ελαιολάδου και CVD	99
6.3. Ελαιόλαδο και πρόληψη άλλων παθήσεων	100
6.3.1. Χημειοπρόληψη	100
6.3.2. Νευροψυχιατρικές διαταραχές.....	102
6.3.3. Σακχαρώδης διαβήτης	104
6.4. Διατροφικές κατευθυντήριες οδηγίες για την καρδιαγγειακή φροντίδα	105
6.4.1. Οφέλη στην υγεία	108
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	112
Βιβλιογραφία	113
ΠαράρτημαΑ: «Canada’s Low-Risk Alcohol Drinking Guidelines»	158
Παράρτημα Β: «Eating Well Guide».....	159
ΠαράρτημαΓ: «Canada Food Guide»	160
Παράρτημα Δ: «Πηγές τροφίμων όπου μπορεί να βρεθούν διαλυτές και αδιάλυτες ίνες»	161

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1-1: Η θέση της καρδιάς.....	4
Εικόνα 1-2: Το περικάρδιο	5
Εικόνα 1-3: Οι κόλποι και οι κοιλίες της καρδιάς.....	7
Εικόνα 1-4: Οι βαλβίδες της καρδιάς	9
Εικόνα 1-5: Αρτηρία και φλέβα – Κυκλοφορικό σύστημα. Το κόκκινο αναπαριστά το οξυγονωμένο αίμα, ενώ το μπλε υποδεικνύει απο – οξυγονωμένο αίμα.....	10
Εικόνα 1-6: Αναπαράσταση καρδιακού κύκλου	11
Εικόνα 1-7: Πνευμονική και συστηματική κυκλοφορία του αίματος	12
Εικόνα 1-8: Καρδιακός σφυγμός.....	14
Εικόνα 1-9: Συστολική και διαστολική πίεση αίματος.....	16
Εικόνα 1-10: Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης του αίματος.....	17
Εικόνα 4-1: Ελαιώνες	61
Εικόνα 4-2: Τρία μέρη της ελιάς: επικάρπιο, σάρκα ή μεσοκάρπιο και πυρήνας.....	62
Εικόνα 4-3: Συνοπτική επισκόπηση χαρακτηριστικών και τυπών του ελαιολάδου.....	64
Εικόνα 4-4: Εξοπλισμός παραγωγής ελαιολάδου.....	65

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 2-1: Κατηγοριοποίηση συγγενών καρδιοπαθειών.....	22
Σχήμα4-1: UHPLC Charged Aerosol Detector	69
Σχήμα 4-2: GCανάλυση των στερολών στο ελαιόλαδο	70
Σχήμα 5-1: Σχηματική αναπαράσταση που παρουσιάζει τα κύρια βιοχημικά αποτελέσματα και την κλινική σημασία των πολυφαινολών του ελαιολάδου.....	73
Σχήμα 5-2: Μη – σαπωνοποιούμενα συστατικά του ελαιολάδου	76
Σχήμα 5-3: Αντιοξειδωτικές ουσίες στο ελαιόλαδο	80

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 3-1 Διαγνωστικά κριτήρια για την οικογενή υπερχοληστερολαιμία	34
Πίνακας 6-1 Διατροφικές παρεμβάσεις και πρακτικές αλλαγής του τρόπου ζωής για τη μείωση LDL – C/ TGκαι την αύξηση HDL – C σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο CVD ή σε ασθενείς που νοσούν από.....	109
Πίνακας 6-2 “Canada’s Low – RiskDrinking (Παράρτημα (Α). “EatingWell” (Παράρτημα Β) και “Canada’sFoodGuide” (Παράρτημα Γ) Διατροφικές συστάσεις.	111

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

AC	AdenylylCyclase
ACE	Angiotensin – ConvertingEnzyme
ACTH	Adreno – Cortico – Tropic – Hormone
AD	AlzheimerDisease
AGT	AnGioTensinogen
AHRs	adjustedHazardRatios
ALOX5AP	5 – LipOXygenaseActivatingProtein
AMPK	AMP – activated protein Kinase
BBB	BloodBrainBarrier
BP	Blood Pressure
CEPT	CholesterylEsterTransferProtein
CHD	CongenitalHeartDefect
CHD	CoronaryHeartDisease
cIMT	carotidIntima – MediaThickness
CKMB	CreatinephosphoKinase – MyocardialfractionMass
CR	Caloric Restriction
CRP	C – ReactiveProtein
CVD	CardioVascular Disease
DHA	DocosaHexaenoicAcid
DMARD	Disease – ModifyingAntirheumaticDrug
DPP-4	DiPeptidylPeptidase – 4
EPA	EicosaPentaenoicAcid
EPIC	EuropeanProspectiveInvestigationinCarcerandNutrition
ESR	ErythrocyteSedimentationRate
ER	EstrogenReceptor
EVOO	Extra Virgin Olive Oil
FH	FamilialHypercholesterolemia

Gs	stimulatory G protein
HDL	High Density Lipoprotein
HPA	Hypothalamic – Pituitary – Adrenal
hsCRP	highsensitivityCRP
ICAM	IntraCellularAdhesionMolecule – 1
IDF	InternationalDiabeticFederation
IGT	ImpairedGlucoseTolerance
iNOS	Nitric Oxide Synthase
JIA	JuvenileIdiopathicArthritis
LDL	Low Density Lipoprotein
LPL	LipoProteinLipase
LVDD	Left – VentricularDiastolicDysfunction
LVEF	Left Ventricular EjectionFraction
MCI	MildCognitiveImpairment
MedD	MediterraneanDiet
MI	MyocardialInfarction
miR	microRNA
MUFAs	MonoUnsaturated Fat Acids
NMDA	N – Methyl – D – Asparticacid
NSC	NeurogenicStressCardiomyopathy
PAI-1	PlasminogenActivatorInhibitor – 1
PBMCs	Peripheral Blood Mononuclear Cells
PDGF	Platelet – DerivedGrowthFactor
PKA	Protein Kinase A
PKC	ProteinKinaseC
PON	ParaOxoNase
PREDIMED	PrevenciónconDieta Mediterránea
PVD	PeripheralVascularDisease
RA	RheumatoidArthritis
RAAS	Renin – Angiotensin – AldosteroneSystem

ROS	Reactive Oxygen Species
SAH	SubArachnoidHemorrhage
SFAs	SaturatedFatAcids
SLE	SystemicLupusErythematosus
SMC	SmoothMuscleCell
SMR	StandardisedMortalityRatio
T2DM	Type 2 DiabetesMellitus
TG	TriGlycerides
TNF	TumourNecrosisFactor
VOO	Virgin Olive Oil
vWF	vonWillebrandFactor
WBCs	WhiteBloodCells
WHO	WorldHealthOrganization

Εισαγωγή

Πολλές επιστημονικές μελέτες έχουν δείξει ότι το ελαιόλαδο είναι ένα πολύτιμο συστατικό και αποτελεί ένα ισχυρό όπλο κατά των χρόνιων ασθενειών με πολλαπλά οφέλη. Αναλυτικότερα φαίνεται ότι συμβάλλει στην πρόληψη των καρδιαγγειακών παθήσεων και ειδικότερα στη μείωση της «κακής» χοληστερόλης, τη διατήρηση της «καλής» χοληστερόλης σε ιδανικά επίπεδα, στην προστασία από καρδιαγγειακές νόσους λόγω των αντιοξειδωτικών που περιέχει, στην πρόληψη του καρκίνου και των εγκεφαλικών επεισοδίων, αφού συμβάλλει στη βελτίωση της κυκλοφορίας στον εγκεφαλικό ιστό (Convas et al, 2009).

Η σύνθεση του ελαιολάδου διαφέρει από δείγμα σε δείγμα καθώς πολυάριθμοι παράγοντες συμβάλλουν στη διαμόρφωση της σύστασής του και κατ' επέκταση της θεραπευτικής του αξίας. Το γεωγραφικό πλάτος, το κλίμα, η ποικιλία και ο βαθμός ωριμότητας του καρπού κατά τη συλλογή επηρεάζει τη σύνθεση του, κυριότερα σε λιπαρά οξέα (Salvador, et al 2003). Το ελαιόλαδο, αποτελεί πλούσια πηγή λιπαρών οξέων, αλλά και ελαιϊκού οξέος που εξαιτίας της μονοακορεστότητάς του, θεωρείται πολύτιμο για την υγεία, αφού έχει συσχετισθεί με τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρδιοπαθειών, αγγειοπαθειών και στεφανιαίας νόσου σύμφωνα με δημοσιευμένο υλικό της διεθνούς βιβλιογραφίας (Terés et al 2008).

Η ευεργετική δράση του ελαιολάδου οφείλεται επίσης στην υψηλή περιεκτικότητά του σε αντιοξειδωτικές ουσίες, που έχουν ως αποτέλεσμα την ουσιαστική μείωση των καταστροφικών συνεπειών των ελεύθερων ριζών, ενισχύοντας την άμυνα του οργανισμού και ισχυροποιώντας την καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία (Ghorbel et al 2015). Γενικότερα το ελαιόλαδο περιέχει ουσίες με ισχυρό αντιοξειδωτικό και ανοσοπροστατευτικό χαρακτήρα (Vissers, et al 2004). όπως είναι η τοκοφερόλη, οι φαινόλες δηλαδή τα φλαβονοειδή, φαινολικά οξέα, στυλβένες και λιγνάνες, αλλά και το σκουαλένιο και οι φυτοστερόλες. η εξειδικευμένη δράση των οποίων θα αναλυθεί στα πλαίσια της παρούσας εργασίας (Garcia-Martinez et al 2016; Rigacci S et al 2016).

Ίσως από τα σημαντικότερα ευρήματα των σύγχρονων μελετών είναι το γεγονός ότι η κατανάλωση φυτικών στερολών προκαλεί μειωμένες συγκεντρώσεις ολικής χοληστερόλης

και λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας στο αίμα. Ο μηχανισμός πιθανόν αφορά την αναστολή της εντερικής απορρόφησης της χοληστερόλης ανεξαρτήτως των επιπέδων της κατανάλωσης από τον οργανισμό. Η ποσότητα των φυτοστερολών που προσλαμβάνεται με διατροφή πλούσια σε παρθένο ελαιόλαδο, προσφέρει πλεονεκτήματα όσον αφορά τη συγκέντρωση χοληστερόλης στο αίμα και ειδικότερα σε υπερλιπιδαιμικούς ασθενείς ή σε ανθρώπους που πραγματοποιούν διατροφή πλούσια σε χοληστερόλη, που καταναλώνουν δηλαδή κυρίως ζωϊκά λίπη (Selvaraj 2016). Υπάρχουν αρκετές αναφορές για τις αντιογκογονικές επιδράσεις των φυτοστερολών και ειδικότερα της β-σιτοστερόλης. Τα ευρήματα είναι ιδιαίτερα υποσχόμενα για τις φυτοστερόλες και ειδικότερα για τη β-σιτοστερόλη, εφόσον ενδέχεται πέραν των πλεονεκτημάτων τους αναφορικά με το καρδιαγγειακό σύστημα να παρουσιάζουν σημαντική αντικαρκινογόνο δράση σε μορφές καρκίνου όπως του προστάτη, του εντέρου, του μαστού και του στομάχου (Gorzynik-Debicka et al 2018).

Τέλος, φαίνεται ότι το ελαιόλαδο μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο της στεφανιαίας νόσου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και των εγκεφαλικών επεισοδίων, χάρη στην υψηλή περιεκτικότητά του σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και φυτοχημικά αντιοξειδωτικά που μειώνουν την LDL-κακή χοληστερόλη στο αίμα (Namayandeh et al 2010). Έρευνες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος ενός ατόμου να υποστεί καρδιακή προσβολή μειώνεται έως και 40% μετά από περίπου 4 έτη από την έναρξη μιας δίαιτας πλούσια σε ελαιόλαδο, τα όσπρια και τα λαχανικά, αλλά με περιορισμένες ποσότητες κόκκινου κρέατος και γαλακτοκομικών προϊόντων (Nakbi et al, 2010; Guasch-Ferré et al 2014).

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας είναι να περιγραφεί ο ρόλος του ελαιολάδου στην πρόληψη και τη θεραπεία των παθήσεων του κυκλοφορικού συστήματος. Οι παθήσεις που αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα αλλά και αυτές που προκαλούνται δευτερευόντως από προβλήματα αυτού είναι ιδιαίτερα συχνές στο σύγχρονο δυτικό κόσμο. Φαίνεται πως απορρέουν κατά βάση από γενετικούς και διατροφολογικούς παράγοντες, για τους οποίους θα γίνει εκτενής αναφορά και ανάλυση στα πλαίσια του περιεχομένου της εργασίας. Επιπλέον, θα γίνει αναφορά και στη διατροφολογική υποστήριξη των ασθενών που πάσχουν ήδη από καρδιαγγειακό νόσημα, ενώ θα καταδειχθούν και τα συμπεράσματα που αφορούν τις οδηγίες πρόληψης και θεραπείας των νόσων του καρδιαγγειακού συστήματος.

1. Καρδιαγγειακό σύστημα

1.1. Ανατομία της καρδιάς

Η καρδιά, ένα κοίλο όργανο του σώματος, αποτελεί μία αντλία αίματος η οποία εντοπίζεται στο μέσον του θώρακος και αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες (Παπαδημητρίου 2009). Όπως παρατηρείται στην Εικόνα 1-1 το 60% του όγκου της ευρίσκεται στην αριστερή πλευρά σε σύγκριση με τη μέση γραμμή ενώ η κορυφή της ευρίσκεται στραμμένη προς τα κάτω. Το όργανο το ίδιο εντοπίζεται ανάμεσα στην τρίτη και την έκτη πλευρά, και ο σφυγμός μπορεί να ψηλαφηθεί περίπου στο πέμπτο μεσοπλεύριο διάστημα στη μεσοκλειδική γραμμή (Παπαδημητρίου, 2010). Κύριος ρόλος της καρδιάς είναι η παροχή αιματικής ροής σε όλο τον οργανισμό, από τα μεγάλα αγγεία έως το τριχοειδικό δίκτυο του δέρματος (Παπαδημητρίου, 2010).



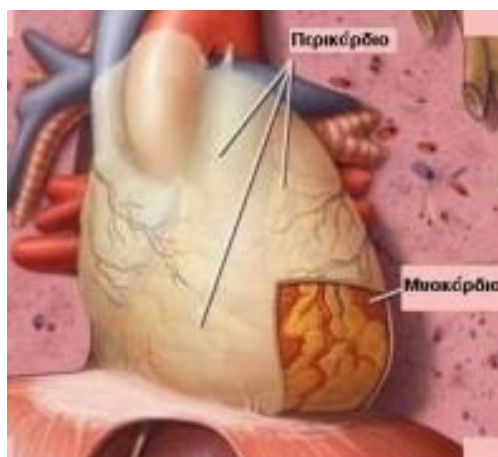
Εικόνα 1-1: Η θέση της καρδιάς

(Πηγή: <https://www.in.gr/2018/04/06/health/health-news/kardia-rythmizei-tin-paragogi-tou-lipous/>)

Η καρδιά αποτελείται από τέσσερα διαμερίσματα: τον δεξιό και τον αριστερό κόλπο και την δεξιά και στην αριστερή κοιλία. Κύριος ρόλος των κόλπων είναι η ώθηση του αίματος μέσα στις κοιλίες (αποφορτίζοντα διαμερίσματα). Οι σύγχρονες δράσεις των αντλιών των κόλπων και των κοιλιών της καρδιάς συνιστούν τον καρδιακό κύκλο κατά τον οποίο

πραγματοποιείται κοιλιακή επιμήκυνση και πλήρωση, δηλαδή διαστολή, της καρδιάς και μετέπειτα κοιλιακή βράχυνση και εκκένωση, δηλαδή συστολή της καρδιάς (Mooreetal., 2012). Η διάταξη μεταξύ των κόλπων και των κοιλιών είναι συγκεκριμένη, με τον δεξιό και τον αριστερό κόλπο να εντοπίζονται όπισθεν και δεξιότερα της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας αντίστοιχα. Η αρχιτεκτονική αυτή εικάζεται ότι συμβαίνει προκειμένου να συνυπάρχουν αρμονικά η καρδιά και οι πνευμονικοί λοβοί, χωρίς να διαταράσσεται η ενδοθωρακική πίεση και να υπάρχει τριβή μεταξύ των δομών κατά τον αναπνευστικό κύκλο (Peto, 2007).

Η στήριξη της καρδιάς στο μεσοθωράκιο, δηλαδή στο κεντρικό διαμέρισμα της θωρακικής κοιλότητας που περιέχει όλα τα θωρακικά σπλάχνα εκτός από τους πνεύμονες, οφείλει την ύπαρξή της στο περικάρδιο (Εικόνα 1-2). Το περικάρδιο, μέσω της αναδίπλωσής του σχηματίζει το επικάρδιο στην αρχή των μεγάλων αγγειακών κλάδων της αορτικής και πνευμονικής αρτηρίας ή στην αρχή της άνω/κάτω κοίλης και πνευμονικών φλεβών. Οι ενώσεις που σχηματίζονται ανάμεσα στα παραπάνω όργανα, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν και οστικά στοιχεία όπως το στέρνο και τους σπόνδυλους, κρατούν την καρδιά στη θέση της παρά τη συνεχή κίνησή της (Berdajs, 2014).



Εικόνα 1-2: Το περικάρδιο

(Πηγή: http://greekmednews.blogspot.com/2012/10/blog-post_29.html)

Αναφορικά με το βάρος και τον όγκο κάθε καρδιακού μυ ανάμεσα στους διαφορετικούς οργανισμούς, αξίζει να σημειωθεί ότι τα μεγέθη αυτά εξαρτώνται από το φύλο, τη φυσική κατάσταση και γενικά τη σωματοδομή του κάθε οργανισμού, αλλά και το ποσοστό του λίπους που ενυπάρχει στο επικάρδιο. Σε έναν ενήλικα, κατά μέσο όρο η εγκάρσια διάμετρος της καρδιάς είναι 8-9 εκατοστά, η προσθιοπίσθια 6 εκατοστά, ενώ η απόσταση ανάμεσα στο ανώτερο και το κατώτερο άκρο της είναι περίπου 12 εκατοστά. Το βάρος της καρδιάς κυμαίνεται από 230 έως 350 γραμμάρια σε έναν ενήλικο άνθρωπο, ενώ οποιαδήποτε διαφοροποίηση άνω των 350 γραμμαρίων καλείται μεγαλοκαρδία και αποτελεί παθολογική κατάσταση (Moller&Reif, 2014).

1.1.1. Κόλποι και κοιλίες της καρδιάς

Η καρδιά ως κοίλο όργανο, όπως προαναφέρθηκε παραπάνω, αποτελείται από 4 κοιλότητες: δύο κόλπους και δύο κοιλίες (Εικόνα 1-3). Ο δεξιός κόλπος και η δεξιά κοιλία επικοινωνούν μέσω της τριγλώχινας βαλβίδας, ενώ ο αριστερός κόλπος και η αριστερή κοιλία επικοινωνούν μέσω της μιτροειδούς βαλβίδας. Στο εσωτερικό του οργάνου, οι δύο κοιλίες διαχωρίζονται με το μεσοκοιλιακό διάφραγμα και οι δύο κόλποι με το μεσοκολπικό διάφραγμα. Στο δεξιό κόλπο εκβάλλουν οι κοίλες φλέβες, εν συνεχεία το αίμα πηγαίνει στη δεξιά κοιλία και μέσω αυτής στην πνευμονική αρτηρία όπου και οξυγονώνεται καθώς διέρχεται από τους πνεύμονες. Μετέπειτα το αίμα μετακινείται στον αριστερό κόλπο μέσω των φλεβών και ύστερα στην αριστερή κοιλία για να καταλήξει στην αορτή (Moller&Reif, 2014). Οι παραπάνω αρτηρίες, όπως και όλοι οι αρτηριακοί μηχανισμοί του οργανισμού, διαθέτουν βαλβίδες οι οποίες επιτρέπουν στο αίμα να ρέει με μία μόνο κατεύθυνση μπλοκάροντας κατά αυτό τον τρόπο τις παλινδρομήσεις. Οι μεγάλες αρτηρίες, δηλαδή η πνευμονική και η αορτική, έχουν τρεις σιγμοειδείς βαλβίδες οι οποίες καλούνται και γλωχίνες (Παπαδημητρίου, 2010).



Εικόνα 1-3: Οι κόλποι και οι κοιλίες της καρδιάς

(Πηγή: <http://www.incardiology.gr/kardia/diastoli.html>)

1.1.2. Τρεις στοιβάδες του τοιχώματος του καρδιακού τοιχώματος

Το τοίχωμα κάθε καρδιακού διαμερίσματος αποτελείται από τρεις στοιβάδες, από το βάθος προς την επιφάνεια: το ενδοκάρδιο, το μυοκάρδιο και το επικάρδιο (Mooreetal., 2012). Το ενδοκάρδιο αποτελεί μία λεπτή έσω στοιβάδα ή επενδύοντα υμένα της καρδιάς το οποίο καλύπτει επίσης τις βαλβίδες της, το μυοκάρδιο είναι μία παχειά ελικοειδή μέση στοιβάδα αποτελούμενη από καρδιακό μυ ενώ το επικάρδιο αποτελεί μία λεπτή εξωτερική στοιβάδα που σχηματίζεται από το σπλαγχνικό πέταλο του ορώδους περικαρδίου (Mooreetal., 2012). Ουσιαστικά το ενδοκάρδιο και το περικάρδιο αποτελούν την εσωτερική και εξωτερική επένδυση του μυοκαρδίου αντίστοιχα. Από ιστολογική άποψη ο κύριος ιστός της καρδιάς είναι το μυοκάρδιο. Τούτο αποτελεί δύο αυτοτελή συγκύτια, το συγκύτιο των κοιλιών και το συγκύτιο των κόλπων, ειδικής δομής και λειτουργίας μυοκαρδιακών ινών. Με το μυοκάρδιο είναι συνυφασμένο ένα ειδικό σύστημα μυϊκών ινών το οποίο απαρτίζει το σύστημα αγωγής των διεγέρσεων και το οποίο αποτελεί τη μοναδική σύνδεση μεταξύ των κόλπων και των κοιλιών. Τέλος ας σημειωθεί ότι μυϊκές ίνες αγκυροβολούν στον ινώδη σκελετό της καρδιάς, ο οποίος ως εγκάρσιο διάφραγμα χωρίζει πλήρως τους κόλπους από τις κοιλίες και αποτελεί προσφυτικό πεδίο και για τα δύο συγκύτια (Mooreetal., 2012; Παπαδημητρίου, 2010).

1.1.3. Η κυκλοφορία του αίματος στην καρδιά

Η φύση της καρδιάς μπορεί να χαρακτηριστεί και διφυής δεδομένου του ότι αποτελείται από δύο αντλίες, τη δεξιά και την αριστερή, οι οποίες πραγματοποιούν ακριβώς τις ίδιες λειτουργίες με τη διαφορά ότι παροχετεύουν το αίμα σε διαφορετικά κυκλοφορικά κανάλια, δηλαδή την πνευμονική ή μικρή κυκλοφορία, και τη συστηματική ή μεγάλη κυκλοφορία. Το αίμα ρέει πάντοτε από τους κόλπους προς τις κοιλίες μέσω του βαλβιδικού μηχανισμού που περιγράφηκε, ενώ η συστολή των κοιλιών ωθεί το αίμα στις αντίστοιχες αρτηρίες. Η δεξιά καρδιά μετασχηματίζει το αποξυγωνομένο αίμα σε οξυγωνομένο, ενώ η αριστερή καρδιά ωθεί το οξυγωνομένο αίμα μέσα στη μεγάλη κυκλοφορία με συγκεκριμένη πίεση και ρυθμό παροχής. Για το λόγο αυτό, το τοίχωμα της αριστερής καρδιάς είναι πολύ παχύτερο από αυτό της δεξιάς (DecodeStudyGroup, 2001).

Όπως έχει ήδη περιγραφεί οι δύο κόλποι της καρδιάς διαχωρίζονται ανατομικά χάρη στην παρουσία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και οι δύο κοιλίες χάρη στην παρουσία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος στο εσωτερικό της καρδιάς (Παπαδημητρίου, 2010). Η δίοδος του αίματος από τον δεξιό κόλπο προς την δεξιά κοιλία εξασφαλίζεται όταν ανοίγει η τριγλώχινα βαλβίδα που υπάρχει μεταξύ των δύο κοιλοτήτων. Ο δεξιός κόλπος δέχεται τη φλεβική επιστροφή από την άνω και κάτω κοίλη φλέβα και τον στεφανιαίο κόλπο. Από την άλλη, ο αριστερός κόλπος δέχεται τη φλεβική επιστροφή από τις πνευμονικές φλέβες και το αίμα στη συνέχεια διέρχεται μέσω της μιτροειδούς βαλβίδας –η οποία σε αντίθεση με την τριγλώχινα, έχει δύο γλωχίνες –στην αριστερή κοιλία. Το τοίχωμα των δύο κόλπων είναι λεπτό, αλλά το τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας είναι πιο λεπτό σε σύγκριση με το τοίχωμα της αριστερής κοιλίας η οποία έχει τριπλάσιο πάχος. Η εκβολή της δεξιάς κοιλίας είναι στην πνευμονική αρτηρία και της αριστερής στην αορτή (Peto, 2007).

1.1.4. Οι βαλβίδες της καρδιάς

Οι κολλοκοιλιακές βαλβίδες της καρδιάς, δηλαδή η μιτροειδής και η τριγλώχινα, καθώς και οι βαλβίδες με τις οποίες επικοινωνούν η δεξιά κοιλία, η αριστερή κοιλία με την πνευμονική αρτηρία και την αορτή αντίστοιχα, οι οποίες καλούνται μηννοειδείς βαλβίδες – εντοπίζονται και οι 4 στους 4 ινώδεις δακτυλίους της καρδιάς (Εικόνα 1-4). Η τριγλώχινα

βαλβίδα ευρίσκεται μεταξύ του δεξιού κόλπου και της δεξιάς κοιλίας και έχει 3 γλωχίνες, σε αντίθεση με την μιτροειδή που έχει 2 γλωχίνες. Στο πίσω τμήμα των γλωχίνων αυτών ευρίσκεται ένα σύνολο στερεών χορδών οι οποίες κρατούν σταθερές τις γλωχίνες εκεί που είναι κλειστές. Όλες αυτές οι βαλβίδες μπορούν να ανοίξουν μόνο σε μία κατεύθυνση καθώς το αίμα κινείται από τον κόλπο, στην κοιλία και έπειτα εξωθείται σε αρτηριακό στέλεχος (Παπαδημητρίου, 2009). Η αορτή και η πνευμονική αρτηρία, έχουν στην βάση τους την αορτική και πνευμονική βαλβίδα αντίστοιχα, οι οποίες καλούνται μηνοειδείς. Διαθέτουν 3 γλωχίνες οι οποίες όταν είναι ανοιχτές εξασφαλίζουν τη ροή του αίματος από τις κοιλίες προς τις αρτηρίες (MollerandReif, 2014).



Εικόνα 1-4: Οι βαλβίδες της καρδιάς

(Πηγή: <https://nucleus2012.wordpress.com/2015/>)

1.1.5. Κυκλοφορικό σύστημα και αγγείωση της καρδιάς

Τα αιμοφόρα αγγεία της καρδιάς περιλαμβάνουν τις στεφανιαίες αρτηρίες και τις καρδιακές φλέβες, οι οποίες μεταφέρουν αίμα προς και από το μεγαλύτερο μέρος του μυοκαρδίου. Επίσης, το ενδοκάρδιο δέχεται οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά μέσω διάχυσης ή μικρών αγγείων απευθείας από τα διαμερίσματα της καρδιάς. Τα αιμοφόρα αγγεία της καρδιάς, φυσιολογικά, ευρίσκονται εντός του λιπώδη ιστού και εκτείνονται κατά το μήκος της επιφάνειας της καρδιάς ακριβώς κάτωθεν του επικαρδίου. Ας σημειωθεί ότι τα αιμοφόρα αγγεία της καρδιάς νευρώνονται τόσο από το συμπαθητικό όσο και από το παρασυμπαθητικό σύστημα (Mooreetal., 2012).

Πιο συγκεκριμένα, το αρτηριακό δίκτυο της καρδιάς αποτελείται από τις αρτηρίες, τα αρτηρίδια, το τροχοειδικό δίκτυο, τα φλεβίδια και τις φλέβες. Ο διαχωρισμός μεταξύ των αρτηριών και των φλεβών έγκειται στο ότι οι αρτηρίες μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στις κυψελίδες, ενώ οι φλέβες ωθούν το αίμα πίσω στην καρδιά. Τα τοιχώματα των παραπάνω αιμοφόρων αγγείων αποτελούνται από ενδοθήλιο, ίνες κολλαγόνου και λείες μυϊκές ίνες, με παραλλαγές να εντοπίζονται ανάμεσα στα διαφορετικά είδη αγγείων των παραπάνω τύπων ιστού (Εικόνα 1-5) (Berdajs, 2014).

Τα αγγεία του τριχοειδικού δικτύου, σε αντίθεση με τα άλλα είδη αγγείων, διαθέτουν μία μονήρη στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα να επιτρέπουν επιλεκτικά τη μετακίνηση ουσιών συγκεκριμένου μοριακού βάρους όπως είναι οι ηλεκτρολύτες, το νερό και τα αέρια του αίματος, και να μπλοκάρουν τη μετακίνηση μεγαλύτερων μορίων όπως είναι τα λευκώματα. Οι αρτηρίες μεσαίου μεγέθους σχηματίζονται από έναν έσω και έναν εξωτερικό χιτώνα και διαθέτουν πιο ελαστική δομή και καλύτερη βατότητα. Ο μέσος χιτώνας συγκεκριμένα αποτελεί δομή πλούσια σε μυϊκές ίνες και κολλαγόνο, ενώ ο έξω χιτώνας όντας πιο ανελαστικός και πλούσιος σε ινώδη ιστό διατηρεί τις αγγειακές δομές να μην πιο ελαστικές αλλά και ανθεκτικότερες. Σε πλήρη αντίθεση με όσα περιγράψαμε για τις αρτηρίες, οι φλέβες έχουν πιο ανεπτυγμένο τον ανελαστικό συνδετικό ιστό και ιδιαίτερα το φλεβικό δίκτυο των κάτω άκρων έχει βαλβίδες που αποτρέπουν την επιστροφή του αίματος στα τριχοειδή (Εικόνα 1-5) (Peto, 2007).



Εικόνα 1-5: Αρτηρία και φλέβα – Κυκλοφορικό σύστημα. Το κόκκινο αναπαριστά το οξυγονωμένο αίμα, ενώ το μπλε υποδεικνύει απο – οξυγονωμένο αίμα

(Πηγή: <https://www.dreamstime.com/stock-image-artery-vein-vector-circulatory-system-red-indicates-oxygenated-blood-blue-indicates-deoxygenated-image30654011>)

1.2. Φυσιολογία της καρδιάς – ο καρδιακός κύκλος

Ο καρδιακός κύκλος περιγράφει την πλήρη κίνηση της καρδιάς ή του καρδιακού χτύπου και περιλαμβάνει την περίοδο από την αρχή ενός καρδιακού ήχου μέχρι την αρχή του επόμενου ήχου (Mooreetal., 2012). Ο καρδιακός κύκλος απαρτίζεται από έναν κύκλο κολπικής και κοιλιακής συστολής καθώς και διαστολής του μυοκαρδίου, όλα τα παραπάνω κατά επανάληψη. Κατά τη διαστολή του μυοκαρδίου πραγματοποιείται επιστροφή του αποξυγνομένου αίματος από την περιφέρεια στο δεξιό κόλπον μέσω των κοίλων φλεβών, ενώ παράλληλα το οξυγνομένο αίμα που μεταφέρεται μέσω των πνευμονικών φλεβών πληρεί τον αριστερό κόλπο (Παπαδημητρίου 2009). Στη φάση αυτή οι αορτικές και πνευμονικές βαλβίδες της καρδιάς είναι κλειστές και η πίεση μέσα στους κόλπους είναι ίση με την πίεση μέσα στις κοιλίες. Στη συνέχεια η πίεση στους κόλπους αυξάνεται με αποτέλεσμα το άνοιγμα των κολποκοιλιακών κοιλιών και βαλβίδων, οι οποίες κοιλίες γεμίζουν με αίμα κατά τη φάση της διαστολής του μυοκαρδίου. Κατά τη συστολή των κόλπων, το εναπομείνων αίμα που περιέχεται σε αυτούς, καταλήγει στις κοιλίες (Εικόνα 1-6) (Παπαδημητρίου, 2009).



Εικόνα 1-6: Αναπαράσταση καρδιακού κύκλου

(Πηγή: <http://biology-pictures.blogspot.com/2011/10/cardiac-cycle-picture.html>)

Στη συνέχεια πραγματοποιείται η φάση συστολής των κοιλιών που χαρακτηρίζεται από αύξηση της πίεσης μέσα στις κοιλίες και σύγκλιση των κολποκοιλιακών βαλβίδων. Μετέπειτα, καθώς η πίεση μέσα στις βαλβίδες συνεχίζει να αυξάνεται και η

πίεση των κοιλιών ξεπεράσει τις πιέσεις της πνευμονικής αρτηρίας και της αορτής, προκαλείται διάνοιξη των μηνοειδών βαλβίδων και το αίμα ρέει από τις κοιλίες προς την αορτή και την πνευμονική. Στη συνέχεια αφού οι κοιλίες έχουν αδειάσει από αίμα, ακολουθεί η φάση της χάλασης όπου η πίεση στις κοιλίες πέφτει και οι μηνοειδείς κλείνουν αποτρέποντας έτσι το αίμα να επιστρέψει πίσω στις κοιλίες απ' όπου και προήλθε(Εικόνα 1-6) (Mooreetal., 2014).

1.2.1. Πνευμονική και συστηματική κυκλοφορία του αίματος

Η πνευμονική αρτηρία καταλήγει να φτάνει μέσω των διακλαδώσεων της στις κυψελίδες. Αναλυτικότερα χωρίζεται σε δύο κλάδους, τον αριστερό και τον δεξιό οι οποίοι διοχετεύουν τον αίμα στις κυψελίδες του βρογχικού δέντρου όπου και οξυγονώνεται και οδηγείται στον αριστερό κόλπο δια μέσου των πνευμονικών φλεβών. Αυτή η διαδρομή του αίματος, δηλαδή από την πνευμονική αρτηρία στις κυψελίδες και μετέπειτα μέσω των πνευμονικών φλεβών στον αριστερό κόλπο καλείται μικρή ή πνευμονική κυκλοφορία και είναι υπεύθυνη για την επαρκή οξυγόνωση του αίματος και του μυοκαρδίου και κατ' επέκταση όλων των ιστών του σώματος (Εικόνα 1-7) (Παπαδημητρίου, 2010).



Εικόνα 1-7: Πνευμονική και συστηματική κυκλοφορία του αίματος

(Πηγή: <https://polomd.wordpress.com/2012/07/14/systemic-and-pulmonary-circulation/>)

Μεγάλη ή συστηματική κυκλοφορία καλείται η πορεία του αίματος από την αορτή σε ολόκληρη την περιφέρεια και ύστερα πίσω στο δεξιό κόλπο μέσω της άνω και της κάτω κοίλης φλέβας. Η πορεία αυτή πραγματοποιείται μέσω των συνεχών διακλαδώσεων των αρτηριών σε μικρότερα αγγεία τα οποία καταλήγουν στο τριχοειδικό αρτηριακό σύστημα και εν συνεχεία στο φλεβικό τριχοειδικό σύστημα το οποίο μέσω των συνεχών συνενώσεων των μικρών αγγείων δημιουργεί φλεβικό δίκτυο το οποίο καταλήγει στις κοίλες φλέβες. Η μεγάλη κυκλοφορία είναι υπεύθυνη για την παροχή οξυγονομένου αίματος στο σώμα και τη μεταφορά του αποξυγονομένου αίματος στο μυοκάρδιο (Εικόνα 1-7)(SilversteinandNunn, 2002).

1.2.2. Η ροή του αίματος

Η ροή του αίματος είναι στην ουσία το γεγονός ότι το αίμα κινείται εντός των αγγείων με συγκεκριμένη κατεύθυνση. Εξαρτάται από την κλίση πίεσης και συγκεκριμένα την κλίση της υδροστατικής πίεσης, μεταξύ των δύο αγγειακών άκρων καθώς και από τις αγγειακές αντιστάσεις (R) οι οποίες πρέπει να υπερνικηθούν. Χάρη στις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, το αίμα παρόλο που κατά την εξώθηση από την αριστερή κοιλία στην αορτή έχει αρχική πίεση της τάξης των 120mm της στήλης υδραργύρου, εν τέλει όταν φτάνει στον δεξιό κόλπο όπου εκβάλλει μέσω της άνω και κάτω κοίλης φλέβας, η πίεση της παρουσιάζει πολύ χαμηλότερη τιμή. Οι αντιστάσεις εντός των αγγείων διαμορφώνονται από το μήκος και τη διάμετρο των αγγείων, αλλά και από το βαθμό γλοιότητας του αίματος, ο οποίος εξαρτάται από πληθώρα παραγόντων και αλλάζει μεταξύ των διάφορων παθολογικών καταστάσεων. Με τη βοήθεια του μαθηματικού τύπου $Q = \Delta P / R$, μπορούμε να υπολογίσουμε την αιματική ροή (Q) σε ml ανά λεπτό (Anderson 2004).

Σε μια αρτηρία ή φλέβα με φυσιολογικά τοιχώματα, χωρίς ενδοθηλιακές βλάβες, αθηρωματικές πλάκες και θρομβώσεις, η ταχύτητα ροής είναι σταθερή και γραμμική. Η γραμμική ροή σημαίνει ότι το αίμα κινείται σε στιβάδες εκ των οποίων η μία είναι το αίμα που εφάπτεται στο τοίχωμα το οποίο προωθείται με αργή ροή και οι άλλες που κινούνται στο κεντρικό τμήμα του αγγείου έχουν μεγαλύτερη ταχύτητα ροής. Αντίθετα όταν η εσωτερική επιφάνεια του αγγείου δεν είναι ομαλή, όταν ο αυλός είναι στενωμένος, όταν δεν είναι μακρύ και ευθύ το αγγείο αλλά υπάρχει κάποιο είδος απότομης στροφής και

όταν η ταχύτητα με την οποία κινείται το αίμα είναι πολύ γρήγορη, τότε η ροή αποκτά στροβιλώδη χαρακτήρα και η αιματική κυκλοφορία λόγω της ανώμαλης κίνησης της – ευθεία και διαγώνια – οδηγεί σε ανάπτυξη σημαντικών τριβών μεταξύ του κυκλοφορόντος όγκου αίματος και της αγγειακής δομής (Laaksonen, et al., 2002).

Το λεγόμενο «Stokevolume» ή όγκος παλμού είναι ο όγκος αίματος ο οποίος εξωθείται από την αριστερή κοιλία σε κάθε συστολή. Κατά μέσο όρο, σε κατάσταση ηρεμίας, η φυσιολογική τιμή του όγκου παλμού υπολογίζεται στα 70-90ml σε ενήλικους ανθρώπους. Μια άλλη σημαντική αριθμητική τιμή είναι τα περίπου 50ml του τελοσυστολικού όγκου, της ποσότητας αίματος δηλαδή που παραμένει εντός της αριστερής κοιλίας και αποτρέπει τα τοιχώματά της να συμπτυχθούν. Κατά τη διάρκεια της κοιλιακής συστολής το τοίχωμα της αορτής διατείνεται με αποτέλεσμα να μπορεί να δεχθεί μεγάλο όγκο αίματος σε υψηλή πίεση, ενώ κατά τη διαστολή της αριστερής κοιλίας η αορτή επανέρχεται στη φυσιολογική της διάμετρο και πίεση αφού ταυτόχρονα με τη διαστολή των κοιλιών το αίμα προχωρά από την αορτή προς ολόκληρο το σώμα για να επιστρέψει τελικά μέσω των κοιλών φλεβών στον δεξιό κόλπο. Ο συνεχής αυτός καρδιακός κύκλος προκαλεί και επιτρέπει τη συνεχή διατήρηση της αιματικής ροής σε όλα τα όργανα και τους ιστούς του σώματος (Kanaya, Grady & Barret, 2002)



Εικόνα 1-8: Καρδιακός σφυγμός

(Πηγή: <https://www.gymx.gr/blog/607>)

Η συνεχής αιματική ροή που άρχεται από την εξώθηση του αίματος στην αορτή και τη συνακόλουθη διάτασή της, δημιουργεί το σφυγμικό κύμα, δηλαδή το κύμα αίματος το οποίο ψηλαφάται και στα πειφερικά αγγεία (Παπαδημητρίου 2010). Το σφυγμικό κύμα ψηλαφάται σε πολλές περιοχές του σώματος, αλλά συνηθέστερα στην κερκιδική αρτηρία του αντιβράχιου ή στη ραχιαία επιφάνεια του ποδιού. Η ταχύτητα μετάδοσης του κύματος είναι περίπου 6-9 μέτρα ανά δευτερόλεπτο, ταχύτητα που ξεπερνά τη μετάδοση της αιματικής ροής η οποία κυμαίνεται από 100 έως 500 εκατοστά το δευτερόλεπτο. Η διαφορά των παραπάνω όρων έγκειται στο ότι το σφυγμικό κύμα αναφέρεται σε κύμα πίεσης σε τοίχωμα, ενώ η αιματική ροή είναι η κίνηση του όγκου του αίματος στο εσωτερικό ενός αγγείου(Scalco, 2005).

1.3. Η αρτηριακή πίεση του αίματος

Η πίεση ορίζεται ως μονόμετρο φυσικό μέγεθος, που προκύπτει από το πηλίκο του μέτρου της δύναμης F που πιέζει κάθετα και ομοιόμορφα μία επιφάνεια εμβαδού A προς το εμβαδόν της επιφάνειας A . Η εφαρμογή του παραπάνω τύπου στο καρδιαγγειακό σύστημα πραγματοποιείται με την πίεση που ασκεί το αίμα στα τοιχώματα των αρτηριών. Συμπερασματικά, η Αρτηριακή Πίεση αποτελεί το πηλίκο της δύναμης F προς τη μονάδα της επιφάνειας της αρτηρίας και έτσι προκύπτει ο τύπος $P=F/A$. Εισάγοντας έναν καθετήρα στην κοιλότητα μιας αρτηρίας και καταγράφοντας την πίεση, κατά τη διάρκεια των κοιλιακών συστολών η πίεση έχει σχετικά υψηλή τιμή ενώ κατά την διάρκεια των διαστολών έχει χαμηλή τιμή. Κατανοούμε, λοιπόν, πως κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου λαμβάνουν χώρα όλες οι μέσες τιμές των συστολών και των διαστολών (Εικόνα 1-9) (Selvarajah - 2018). Είναι απαραίτητο να διευκρινιστεί ότι η απόλυτη τιμή της συστολικής πίεσης λοιπόν, εξαρτάται από την πίεση και την ταχύτητα που διοχετεύεται το αίμα μέσα στα αγγεία αλλά και από την διατασιμότητα του τοιχώματος της αορτής και των αρτηριών. Αντιθέτως, οι τιμές της διαστολικής πίεσης εξαρτώνται από περισσότερους παράγοντες, όπως για παράδειγμα από τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, από την καρδιακή συχνότητα, τη διατασιμότητα του τοιχώματος της αορτής και την τιμή της συστολικής πίεσης (Metcalf&Metcalf, 2008). Περαιτέρω διαφοροποιήσεις ανάμεσα στα

δύο αυτά μεγέθη θα περιγραφούν στα πλαίσια της ανάλυσης της παθολογίας του καρδιαγγειακού συστήματος.

Η αρτηριακή πίεση ρυθμίζεται με κυκλώματα αρνητικής ανάδρασης, δηλαδή με ένα σύστημα τροφοδότησης το οποίο βασίζεται σε έναν κύκλο ερεθίσματος και απόκρισης του ίδιου του οργανισμού (Παπαδημητρίου, 2010). Οι πιο βασικοί τασεοϋποδοχείς, δηλαδή οι υποδοχείς που ανιχνεύουν τη διάταση των αγγειακών τοιχωμάτων, ευρίσκονται στο αρτηριακό τόξο και τον καρωτιδικό κόλπο, στο μέρος διχασμού της κοινής καρωτίδας. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης προκαλεί διάταση του τοιχώματος των αγγείων, διέγερση των τασεοϋποδοχέων και αποστολή νευρικών ώσεων στο κέντρο που ευρίσκεται στον προμήκη μυελό. Σε αυτό το σημείο μεταβάλλεται η δραστηριότητα της καρδιάς ως προς την ένταση και τη συχνότητα συστολής καθώς και τον τόνο των αγγείων, πράγμα το οποίο προκαλεί μείωση της έντασης συστολής, με συνέπεια την ανάπτυξη βραδυκαρδίας και αγγειοδιαστολής (Lotufoetal., 2001).



Εικόνα 1-9: Συστολική και διαστολική πίεση αίματος

(Πηγή: <https://www.quora.com/What-is-meant-by-systolic-and-diastolic-blood-pressure>)

1.3.1. Μονάδες αρτηριακής πίεσης

Ο υπολογισμός της αρτηριακής πίεσης πραγματοποιείται με τη βοήθεια σφυγμομανόμετρου ή αλλιώς πιεσόμετρου και οι μονάδες μέτρησής της είναι τα χιλιοστά της στήλης υδραργύρου (mm/Hg). Καθώς υπάρχει τόσο το υδραργυρικό όσο και το μηχανικό μανόμετρο και το ηλεκτρονικό πιεσόμετρο, το πιο αξιόπιστο θεωρείται το

υδραργυρικό, χωρίς να υποτιμάται η αξία και των άλλων δύο τύπων. Η επιλογή του υδραργύρου οφείλεται στο ότι έχει ειδικό βάρος 13,6 σε σύγκριση με το ύδωρ που έχει ειδικό βάρος ίσο με 1. Πρακτικά αυτό σημαίνει ότι όταν η συστολική αρτηριακή πίεση κάποιου ασθενούς, προκαλεί ανύψωση της υδραργυρικής στήλης 150 χιλιοστά, αν η στήλη ήταν στήλη ύδατος η ανύψωση που θα προκαλούνταν θα ήταν $150 \text{ επί } 13,6 = 2040$ χιλιοστά > 2 μέτρα. Αυτό καθιστά δυσχερή τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης με στήλες ύδατος (Lotufo, et al., 2001). Στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 1-10) παρουσιάζεται η μεθοδολογία μέτρησης της αρτηριακής πίεσης με πιεσόμετρο.



Εικόνα 1-10: Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης του αίματος

(Πηγή: <https://slideplayer.com/slide/6366438/>)

1.3.2. Αθηρωματικές πλάκες

Όπως θα περιγραφεί αναλυτικά στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, τα καρδιαγγειακά νοσήματα έχουν ως κοινό στοιχείο τη συνύπαρξη αθηρωματικής αγγειακής νόσου, δηλαδή της ύπαρξης αθηρωματικών πλακών στο εσωτερικό των τοιχωμάτων των αγγείων οι οποίες προκαλούν μείωση της αιματικής ροής στην περιοχή όπου εντοπίζονται. Ένα ευρέως γνωστό παράδειγμα είναι ο σχηματισμός αθηρωματικής πλάκας σε αρτηρίες οι οποίες συμμετέχουν στην αιμάτωση του εγκεφάλου, ο οποίος οδηγεί σε στένωση των εν

λόγω αρτηριών και σε συνακόλουθη πρόκληση ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων. Με παρόμοιο τρόπο, η παρουσία αθηρωματικής πλάκας στα στεφανιαία αγγεία που αρδεύουν το μυοκαρδιακό μυ είναι ικανά να προκαλέσουν έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενώ η παρουσία της στις λαγονομηριαίες αρτηρίες προκαλεί γενικευμένη δυσλειτουργία των αγγείων και συμπτώματα που ποικίλουν από άλγος ηρεμίας έως και γάγγραινα. Ας τονιστεί ότι η αθηρωματική πλάκα είναι μία χρόνια ασυμπτωματική οντότητα η οποία χρήζει πρόληψης και σωστής αντιμετώπισης από την ιατρική κοινότητα σε παγκόσμιο επίπεδο (Παπαδημητρίου, 2010)

Οι λόγοι ανάπτυξης αθηρωματικής νόσου ποικίλλουν. Συγκεκριμένα το φυσιολογικό γήρας που επέρχεται με την πάροδο του χρόνου στον ανθρώπινο οργανισμό, οδηγεί σε ανάπτυξη κάποιου βαθμού αθηρωμάτωσης στα αγγεία. Επίσης το άρρεν φύλο αποτελεί διακριτό παράγοντα κινδύνου καθιστώντας τους άνδρες ευπαθή ομάδα πληθυσμού σε σχέση με τις γυναίκες, με την πιθανότητα αθηρωματικής νόσου σε έναν άνδρα να είναι ήδη αυξημένη από μικρότερη ηλικία σε σύγκριση με μια γυναίκα. Λοιπές παράμετροι είναι το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία και συγκεκριμένα οι αυξημένες τιμές LDL (LowDensityLipoprotein, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη) με ταυτόχρονα χαμηλές τιμές HDL (HighDensityLipoprotein, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη), η υπεργλυκαιμία που συνοδεύει τον Σακχαρώδη Διαβήτη, η παχυσαρκία και η αρτηριακή υπέρταση. Όσοι έχουν αρκετούς παράγοντες κινδύνου, έχουν κατά επέκταση και μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν καρδιαγγειακή νόσο ή να υποστούν καρδιαγγειακό σύμβαμα εντός των επόμενων ετών. Κατά συνέπεια η αλλαγή τρόπου ζωής και η αποφυγή έως και εξάλειψη των παραγόντων κινδύνου, θα πρέπει να είναι στόχος όλων των καρδιολόγων και γενικότερα όλων των ιατρών. Όταν παρά την τροποποίηση των συνηθειών ζωής, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος ενός ασθενούς δεν μειώνεται, συνιστάται η αντιμετώπιση και προσπάθεια ρύθμισης των συνοσηροτήτων και των παραγόντων κινδύνου με ειδική φαρμακευτική αγωγή (Laakso, et al., 1988).

2. Καρδιαγγειακά νοσήματα

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν ένα μεγάλο παγκόσμιο πρόβλημα το οποίο αφορά ευρύ ηλικιακό φάσμα, ενώ συχνά σημειώνονται και θάνατοι από τη βρεφική έως και την τρίτη ηλικία. Ιδιαίτερο εύρημα των σύγχρονων ερευνών αποτελεί το γεγονός ότι η συγγενείς, και όχι οι επίκτητες καρδιοπάθειες, προκαλούν θάνατο σε κάθε 10 από τα 1000 νεογνά που γεννιούνται. Ως συγγενή καρδιαγγειακά νοσήματα λογίζονται εκείνα τα οποία δεν είναι επίκτητα, δηλαδή εκείνα που λόγω κληρονομικών ή άλλων παραγόντων, υπάρχουν στον ανθρώπινο οργανισμό ήδη από την εμβρυϊκή του ζωή. Τα συγγενή καρδιαγγειακά νοσήματα μπορεί να αφορούν τον ίδιο τον καρδιακό μυ ή τα μεγάλα αγγεία του, τόσο της μεγάλης όσο και της μικρής κυκλοφορίας (HoandMcCarthy, 2010). Οι καρδιοπάθειες πρέπει γενικότερα να υποβληθούν σε ολοκληρωμένο καρδιολογικό έλεγχο προκειμένου να κατανοηθεί η συμπεριφορά τους και να επιλεγούν οι καταλληλότερες θεραπείες (Kantor and Redington, 2010).

Η συνηθέστερη ταξινόμηση των καρδιοπαθειών καθίσταται αυτή που τις διαχωρίζει σε κυανωτικές και μη κυανωτικές / ακυανωτικές, βάσει το εάν επιτρέπουν ή όχι την ύπαρξη φυσιολογικής ποσότητας οξυγόνου στο αίμα (Ansarietal., 2001). Οι συχνότερες μη κυανωτικές καρδιοπάθειες είναι η μεσοκοιλιακή και η μεσοκολπική επικοινωνία, η στένωση βαλβίδας και ο ανοικτός βοτάλειος πόρος, ενώ η συχνότερη κυανωτική καρδιοπάθεια είναι η τετραλογία του Fallot. Υπάρχουν και άλλες παθολογίες όπως είναι για παράδειγμα η μονήρης κοιλία, είναι πιο σπάνιες και δεν αποτελούν τον κορμό της παθοφυσιολογίας της καρδιάς (Hoffman and Spaan, 1990).

Οι συγγενείς καρδιοπάθειες δεν είναι το αποτέλεσμα της δράσης ενός μόνο παράγοντα στον ανθρώπινο οργανισμό. Πλήθος παραγόντων που επηρεάζουν τη δημιουργία και την έκφραση του γενετικού υλικού ενός ανθρώπινου εμβρύου, όπως είναι το περιβάλλον, οι τοξίνες, το περιβάλλον της μήτρας κατά την εμβρυϊκή ζωή, οι λοιμώξεις, η φαρμακευτική αγωγή κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης αλλά και η ύπαρξη συγγενούς πρώτου βαθμού που πάσχει από συγγενή καρδιοπάθεια, είναι μερικές μόνο από τις παραμέτρους που επηρεάζουν το εάν ένα άτομο θα γεννηθεί με καρδιοπάθεια. Παρά την αύξηση των

ερευνών τα τελευταία 20 χρόνια στην καρδιολογία και την παθολογία της καρδιάς, οι ακριβείς μηχανισμοί της παθοφυσιολογίας της δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί, επομένως το 90% των συγγενών καρδιοπαθειών είναι ακόμη αγνώστου αιτιολογίας (Mlynarski, 2014).

Οι συγγενείς καρδιοπάθειες είναι χειρουργήσιμες ανά περιπτώσεις, τόσο στην παιδική ηλικία όσο και σε ενήλικο πληθυσμό, ενώ φαίνεται ότι ετησίως ο πληθυσμός νέων νεογνών που νοσούν είναι περίπου 25.000 περιπτώσεις στην Αμερική. Στις χειρουργικές προσεγγίσεις πραγματοποιείται διόρθωση της βλάβης ενώ στις συντηρητικές προσεγγίσεις, οι τρόποι παρέμβασης εκλογής είναι η φαρμακοθεραπεία και η φυσικοθεραπεία, που στόχο έχουν να διατηρήσουν λειτουργικό τον καρδιακό μυ και το κλάσμα εξώθησης της καρδιάς. Από τις αρχές του 2000 έως και σήμερα οι θάνατοι από συγγενείς καρδιοπάθειες έχουν μειωθεί σε ικανοποιητικό ποσοστό, γεγονός το οποίο αποδίδεται στον εκσυγχρονισμό των διαγνωστικών, φαρμακολογικών και χειρουργικών εφαρμογών (Hoffman and Spaan, 1990).

Η πρώτη επέμβαση για συγγενείς καρδιοπάθειες, όσο κι αν φαίνεται απίθανο, πραγματοποιήθηκε το 1938, σε μία εποχή που το επίπεδο θνησιμότητας και θνητότητας ήταν σημαντικά υψηλότερο σε σχέση με σήμερα. Από το 1938 έως σήμερα η τεχνολογία έχει κάνει σημαντικές προόδους επιτρέποντας έτσι τη μελέτη της φύσης των καρδιοπαθειών αλλά και της συσχέτισής τους με άλλες παραμέτρους, όπως τον αριθμό των επεμβάσεων και τη σχέση του με την πρόγνωση της πάθησης, τη σημασία της ύπαρξης εντατικής μονάδας θεραπείας αλλά και τη σημασία της καλής υγείας γενικότερα στη ρύθμιση των συμπτωμάτων των καρδιοπαθειών (Jonas&Martin, 2018).

2.1. Ταξινόμηση συγγενών καρδιοπαθειών και γενικά χαρακτηριστικά

Όπως προαναφέρθηκε οι συγγενείς καρδιοπάθειες χωρίζονται σε δύο μεγάλες ομάδες, τις κυανωτικές και τις ακυανωτικές. Η βασική διαφορά τους έγκειται στο ότι οι μη κυανωτικές προκαλούν αυξημένο φορτίο όγκου με αποτέλεσμα διαταραχές πιέσεων και

παρεμπόδιση της διέλευσης του αίματος σε κάποιο σημείο της πορείας του. Απόρροια αυτής της διέλευσης είναι η διαφυγή του αίματος από τη μεγάλη στη μικρή κυκλοφορία, με αποτέλεσμα η επιστροφή ποσότητας οξυγονομένου αίματος πίσω στους πνεύμονες. Η εμφάνιση των συμπτωμάτων στις περιπτώσεις των νεογνικών παθολογιών ξεκινάει από την πρώτη εβδομάδα της γέννησης, που συνηθέστερα εμφανίζεται ως πνευμονικό οίδημα, ταχύπνοια και συριγμό. Μία τέτοια κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται ως καρδιακή ανεπάρκεια, χαρακτηρισμός ο οποίος είναι λάθος εξ' ορισμού, διότι η καρδιά δε λειτουργεί ανεπαρκώς, η διαφυγή αίματος όμως από την οποία πάσχει καθιστά τελικώς μη λειτουργική τη μεταφορά οξυγόνου στη σωστή οδό. Το πλέον συνηθισμένο εύρημα είναι οι αυξημένες κατεχολαμίνες στο αίμα, οι οποίες συντελούν στην αύξηση της κατανάλωσης του οξυγόνου και κατ' επέκταση στην αύξηση του έργου της αναπνοής προκειμένου να ανταπεξέλθει στις ανάγκες του οργανισμού σε οξυγόνο. Απόρροια αυτού μακροπρόθεσμα είναι η τροποποίηση των πιέσεων ή αντιστάσεων στα μεγάλα αγγεία (Ansari, 2001).

Την κλινική εικόνα και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων καθορίζει το ποσοστό της απόφραξης ανά περίπτωση. Η μεγάλη απόφραξη ήδη από τη νεογνική ηλικία οδηγεί σε σοβαρά συμπτώματα και εκδηλώνεται από τις πρώτες ακόμη μέρες της νεογνικής ζωής, οδηγώντας σε δευτερογενή, εξίσου σοβαρά, προβλήματα υγείας όπως είναι το πνευμονικό οίδημα, τα περιφερικά οιδήματα αλλά και η ηπατομεγαλία. Σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς, δηλαδή σε άτομα που ευρίσκονται στην παιδική ηλικία έως ότου κλείσει ο αρτηριακός πόρος, τα συμπτώματα περιορίζονται σε αύξηση της πίεσης στον άνω κορμό και μείωση της έντασης των σφύξεων στα κάτω άκρα (Ansari et al., 2001)

Αυτήκατηγορία συγγενών καρδιοπαθειών μπορεί να χωρισθεί σε επιμέρους μικρότερες ομάδες βάσει παθοφυσιολογικών χαρακτηριστικών όπως περιπτώσεις που η πνευμονική αιματική ροή είναι μειωμένη (τετραλογία Fallot, ατρησία πνευμονικής με αμιγές διάφραγμα, ατρησία τριγλώχινας, πλήρης ανώμαλη πνευμονική φλεβική επαναφορά με συνοδό απόφραξη) ή περιπτώσεις που η πνευμονική αιματική ροή είναι αυξημένη (μετάθεση μεγάλων αγγείων, μονήρη κοιλία, πλήρης ανώμαλη πνευμονική φλεβική επαναφορά χωρίς απόφραξη). Η ακτινογραφία θώρακα αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο διαφορικής διάγνωσης ανάμεσα σε αυτές τις κατηγορίες.



Σχήμα 2-1: Κατηγοριοποίηση συγγενών καρδιοπαθειών

(Πηγή:https://www.researchgate.net/publication/313788974_1Ain_Sams_Lecture_Notes_in_Cardiovascular_Thoracic_Surgery_FUNDAMENTALS/figures?lo=1)

Στις κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες, το αίμα συνήθως εισέρχεται από την πνευμονική στη συστηματική κυκλοφορία με φορά από δεξιά προς τα αριστερά, σε αντίθεση με τις ακυανωτικές, με αποτέλεσμα να προκαλεί κυάνωση είτε σε ηρεμία είτε μετά από οποιαδήποτε μορφής και έντασης καταπόνηση. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς που ευρίσκονται στη νεογνική ζωή κινδυνεύουν από βαριά υποξαιμία, δηλαδή μειωμένα επίπεδα οξυγόνου στο αίμα, και τελικώς μπορεί να οδηγηθούν σε καταπληξία (Ansari et al., 2001).

Σε αντίθεση με τις ακυανωτικές καρδιοπάθειες, στις κυανωτικές υπάρχει κατηγορία παθολογιών που χαρακτηρίζονται όχι από παρεμπόδιση της αιματικής ροής αλλά από αύξηση της πνευμονικής αιματικής ροής. Σε περιπτώσεις ακυανωτικής καρδιοπάθειας, τα μεγάλα αγγεία του σώματος υπόκεινται μετάθεση και επομένως το αίμα επαναπροωθείται πίσω από όπου ήρθε αρχικά. Αποτέλεσμα των παραπάνω αποτελεί η ανάμειξη του οξυγονωμένου με το μη – οξυγονωμένο αίμα και κατά επέκταση η επαρκής ισορροπία στον κορεσμό του οξυγόνου, με την κλινική εικόνα του πασχόντος να αποτελεί έναν συνδυασμό κυάνωσης και καρδιακής ανεπάρκειας (Ansarietal, 2001).

Συχνά οι επεμβάσεις που πραγματοποιούνται με σκοπό τη διόρθωση μιας συγγενούς καρδιοπάθειας πρέπει να ακολουθούν άλλες χειρουργικές επεμβάσεις που πραγματοποιούνται προς προετοιμασία του οργανισμού για την τελική διόρθωση της μεγάλης βλάβης, ιδιαίτερα όταν οι ασθενείς βρίσκονται στην νεογνική ηλικία. Σε κάθε περίπτωση η προσπελασιμότητα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα πρέπει να είναι προτεραιότητες στην αντιμετώπιση των κυανωτικών συγγενών καρδιοπαθειών και μάλιστα στη σωστή ηλικία ώστε να αποφευχθούν μόνιμες δομικές βλάβες στον καρδιακό μυ και να συνεχιστεί απρόσκοπτα η ανάπτυξη του έως την ενήλικη ζωή (Rao 2013).

2.2. Μη – κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες

Η χαρακτηριστικότερη μη κυανωτική συγγενής καρδιοπάθεια είναι η μεσοκολπική επικοινωνία, κατά την οποία, οι κόλποι της καρδιάς επικοινωνούν και το αίμα κατευθύνεται από την αριστερή προς τη δεξιά καρδιά και καταλήγει στην πνευμονική αρτηρία, με αποτέλεσμα να αυξάνεται το έργο της δεξιάς καρδιάς και το προωθούμενο στους πνεύμονες αίμα (Εικόνα 2-1). Η μεσοκολπική επικοινωνία δεν εμφανίζει συμπτώματα παρά μόνο αργότερα στην ενήλικη ζωή, επομένως αρκεί για την αντιμετώπισή της η συχνή παρακολούθηση σε πόρους μεγαλύτερους από 3 χιλιοστά, διότι οι μικρότεροι από 3 χιλιοστά πόροι εμφανίζουν σύγκλιση σε ποσοστό 100%, ή η χειρουργική αντιμετώπιση εφόσον οι πόροι δεν κλείσουν και το έλλειμμα παραμένει (Duncker. 1993).



Εικόνα 2-1: Έλλειμμα κοιλιακού διαφράγματος με ροή από τον αριστερό προς το δεξιό κόλπο όπως απεικονίζεται με το κόκκινο βέλος

(Πηγή: <https://accesspediatrics.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1443§ionid=79840493>)

Αντίστοιχα προς τη μεσοκολπική, υπάρχει και η μεσοκοιλιακή επικοινωνία, όπου πάλι το αίμα κατευθύνεται από την αριστερή προς τη δεξιά καρδιά, όπου λόγω του αυξημένου έργου της αριστερής καρδιάς, ο οργανισμός μπορεί να υποστεί μόνιμες επιπλοκές όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση η οποία δεν επιδέχεται χειρουργικής αντιμετώπισης. Και στις περιπτώσεις αυτές, όπως και στη μεσοκολπική επικοινωνία, το έλλειμμα μπορεί να αναστραφεί και ο πόρος να κλείσει, αλλά μόνο σε ποσοστό 50-60% των περιπτώσεων (Duncker, 1993).

Μία ακόμη περίπτωση διαφυγής αίματος είναι η περίπτωση του ανοικτού βοτάλειου πόρου, για την οποία ενοχοποιείται η νόσος της μητέρας από ερυθρά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνη. Ο βοτάλειος πόρος είναι αγγείο το οποίο αποτελεί γέφυρα μεταξύ αορτής και πνευμονικής αρτηρίας στα νεογνά και συχνά εμφανίζει έλλειμμα, με αποτέλεσμα το αίμα να επιστρέφει στους πνεύμονες και σε περιπτώσεις κατά τις οποίες ο πόρος είναι μεγάλος, να προκαλείται σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (Duncker, 1993).

Πέραν των ανατομικών διαφυγών που αναλύθηκαν παραπάνω, οι μη κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες περιλαμβάνουν και στενώσεις, και ειδικότερα τη στένωση της αορτής που ξεκινά και αυτή κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής

Θεραπεία: Η θεραπεία εξαρτάται από την ηλικία. Στα νεογνά και βρέφη περιλαμβάνει τη χορήγηση φαρμάκων, όπως για παράδειγμα προσταγλανδίνης, διουρητικών, κ.ά., και χειρουργική επέμβαση. Στα παιδιά, η καλύτερη ηλικία χειρουργικής διόρθωσης είναι η ηλικία των 4-6 ετών πριν αρχίσει το σχολείο.

2.3. Κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες

Οι κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες εντοπίζονται συχνότερα στη στένωση της πνευμονικής βαλβίδας, η οποία προκαλείται από αλλοιώσεις στα τοιχώματα των στοιβάδων των αγγείων των πνευμονικών αρτηριών. Στην περίπτωση αυτή επιφορτίζεται η δεξιά καρδιά, οδηγεί ταχέως σε καρδιακή ανεπάρκεια καθιστώντας κατά αυτό τον τρόπο ως μοναδική θεραπεία τη βαλβιδοπλαστική η οποία συνδυάζεται με χημειοπροφύλαξη για την πρόληψη της ενδοκαρδίτιδας. Επιπρόσθετα, κατά την στένωση της αορτικής βαλβίδας, η οποία κατηγοριοποιείται επίσης στις κυανωτικές συγγενείς καρδιοπάθειες, η αριστερή καρδιά είναι επιβαρυνμένη λόγω της προσπάθειας προώθησης του αίματος μέσα από την αορτή που έχει τη στένωση, με αποτέλεσμα την μειωμένη ροή του αίματος και συνακόλουθα την αδυναμία ή την μειωμένη δυνατότητα τροφοδοσίας ορισμένων οργάνων του σώματος με αίμα, και κατά επέκταση με την πρόκληση ανακοπής(Εικόνα 2-2) (Sommeretal., 2008).



Εικόνα 2-2: Κυανωτική καρδιοπάθεια

(Πηγή: <https://www.medindia.net/patients/patientinfo/cyanotic-heart-disease.htm>)

2.4. Λοιπές συγγενείς καρδιοπάθειες

Σπανιότερη συγγενής καρδιοπάθεια είναι η τετραλογία του Fallot, που ουσιαστικά αποτελεί συνδυασμό δύο δομικών αποκλίσεων, μιας στένωσης της δεξιάς κοιλίας και μιας μεσοκοιλιακής επικοινωνίας. Στο σώμα πηγαίνει αίμα με ανεπαρκή επίπεδα οξυγόνου, το οποίο προέρχεται από τη δεξιά κοιλία, όπου όντας αποξυγονωμένο διαφεύγει στην αριστερή κοιλία και από εκεί στην αορτή προς το υπόλοιπο σώμα. Η τετραλογία του Fallot αντιμετωπίζεται χειρουργικά και πραγματοποιείται κατά βάση με σύγκλειση της μεσοκοιλιακής επικοινωνίας (Sreedhar, 2017).

Τέλος μία άλλη συγγενής καρδιοπάθεια είναι, όπως προαναφέρθηκε η εκ γενετής μετάθεση των μεγάλων αρτηριών, η οποία διορθώνεται μόνο χειρουργικά. Στις περιπτώσεις αυτές τα μεγάλα αγγεία εκφύονται ανάποδα, δηλαδή η αορτή βγαίνει από τη δεξιά κοιλία και η πνευμονική αρτηρία από την αριστερή κοιλία. Έτσι το σώμα παίρνει αίμα από τη δεξιά καρδιά, με αποτέλεσμα να μην οξυγονώνεται καθόλου, διότι η μετάθεση των μεγάλων αγγείων δε μπορεί να υποστηρίξει τη ζωή, όμως τα νεογνά με την πάθηση αυτή επιζούν μερικές ημέρες λόγω της φυσιολογικής, για την ηλικία τους, μεσοκοιλιακής επικοινωνίας η οποία αφήνει το οξυγονωμένο αίμα της αριστερής κοιλίας να περάσει στη δεξιά κοιλία (Sommeretal., 2008).

3. Νοσήματα καρδιάς σε διάφορες καταστάσεις

Οι καρδιακές παθήσεις προκαλούνται συνήθως από κάποιο νόσημα ή παράγοντες κινδύνου, που επιφέρουν βλάβη στον καρδιακό μυ. Προκειμένου να προληφθεί η εκδήλωση των καρδιακών παθήσεων είναι εξαιρετικά σημαντικό τα υπεύθυνα νοσήματα να διαγνωσθούν και να θεραπευτούν εγκαίρως. Τα συχνότερα νοσήματα που ευθύνονται για την ανάπτυξη καρδιακών παθήσεων είναι τα φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η οικογενής υπερχοληστερολαιμία και το εγκεφαλικό επεισόδιο, μεταξύ άλλων.

3.1. Φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα

Ασθενείς με χρόνιας φλεγμονώδεις ρευματικές παθήσεις όπως συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (Systemic Lupus Erythematosus, SLE), ρευματοειδή αρθρίτιδα (Rheumatoid Arthritis, RA), σπονδυλαρθρίτιδα (ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα) και εανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (Juvenile Idiopathic Arthritis, JIA) ευρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου (Cardiovascular Disease, CVD). Η παθογένεση της CVD σε αυτές τις καταστάσεις είναι πολυπαραγοντική και πιστεύεται ότι προκύπτει από μια αλληλεπίδραση φλεγμονωδών και μεταβολικών παραγόντων καθώς και παραγόντων που σχετίζονται με τη νόσο (AlhusainandBruce, 2013).

Η καλύτερη κατανόηση της συσχέτισης μεταξύ αυτών των καταστάσεων και των καρδιαγγειακών νοσημάτων μπορεί να βοηθήσει στην έγκαιρη αξιολόγηση και διαχείριση των παραγόντων κινδύνου, η οποία με τη σειρά της μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση των μακροπρόθεσμων εκβάσεων σε ασθενείς με φλεγμονώδη ρευματικά νοσήματα (AlhusainandBruce, 2013).

3.1.1. Επιδημιολογία της καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις

Είναι πλέον καθιερωμένο ότι υπάρχει μία αύξηση του επιπολασμού της καρδιαγγειακής νόσου σε πολλές χρόνιες φλεγμονώδεις ρευματικές καταστάσεις. Στον SLE, η CVD έχει επιβεβαιωθεί ως η κύρια αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας. Επίσης, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ο συνολικός επιπολασμός της κλινικής CVD κυμαινόταν από 6 έως 10%. Οι ασθενείς με SLE έχουν 5-6 φορές αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης CVD σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό και ο κίνδυνος είναι ιδιαίτερα σημαντικός σε ασθενείς νεαρής ηλικίας. Οι ασθενείς με SLE έχουν επίσης μία αυξημένη επικράτηση υποκλινικής αθηροσκλήρωσης, με έως και το 40% των ασθενών με SLE να παρουσιάζουν στοιχεία καρωτιδικής πλάκας, ανωμαλίες πυρηνικής απεικόνισης ή αυξημένη ασβεστοποίηση σταφανιαίων αρτηριών (Bruce, 2005). Υπάρχουν λίγες δημοσιευμένες μελέτες της επιδημιολογίας της CVD σε άλλες πολυσυστηματικές αυτοάνοσες ρευματικές ασθένειες, όπως η συστηματική σκλήρυνση (Systemic Sclerosis, SSc) και το σύνδρομο Sjögren's. Ωστόσο, μόνο σε μία μελέτη έχει υποδειχθεί αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας (carotid Intima – Media Thickness, cIMT) σε ασθενείς με SSc και αυτό το εύρημα δεν επαναλήφθηκε πειστικά από άλλες μελέτες (Sherer et al., 2007).

Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, υπάρχουν επίσης σαφείς ενδείξεις αύξησης του κινδύνου CVD τόσο σε κλινικό όσο και σε υποκλινικό επίπεδο. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε 1,5 φορές αυξημένο κίνδυνο θανάτου από CVD σε πληθυσμούς RA, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (Avina – Zubietta et al., 2008). Πάλι, όπως και στον SLE ο σχετικός κίνδυνος της καρδιαγγειακής νόσου είναι υψηλότερος σε ασθενείς νεαρής ηλικίας. Η αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ασθενείς με RA μπορεί να αποδοθεί σε ένα συνδυασμό παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων του υψηλότερου «φραγμού» της αθηροσκλήρωσης, των περισσότερων κλινικά «σιωπηλών» επεισοδίων ή του αυξημένου ποσοστού θνησιμότητας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (Myocardial Infarction, MI) (Mirjafari et al., 2011). Όσον αφορά την ψωριασική αρθρίτιδα, οι τρέχουσες μελέτες έχουν δημιουργήσει αντικρουόμενα αποτελέσματα, αλλά τα αναδυόμενα στοιχεία υποδηλώνουν έναν αυξημένο κίνδυνο συνολικής θνησιμότητας σε ασθενείς με PsA σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (Wong et al., 1997). Επιπλέον, η νοσηρότητα

της CVD, συμπεριλαμβανομένων των συμβάντων υπέρτασης και CVD, είναι επίσης αυξημένα σε ασθενείς με PsA (Gladman, 2012).

Παρομοίως, σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα όσον αφορά τη θνησιμότητα. Όπως αναθεωρήθηκε από τον Peters και τους συνεργάτες του, ορισμένες μελέτες δεν ανέφεραν καμία διαφορά στην θνησιμότητα μεταξύ ασθενών με AS και το γενικό πληθυσμό, ενώ άλλες ανέφεραν αυξημένο κίνδυνο θανάτου με το τυποποιημένο ποσοστό θνησιμότητας (Standardised Mortality Ratio, SMR) να κυμαίνεται από 1,5 έως 1,9. Τέλος, η καρδιαγγειακή νοσηρότητα στην AS περιλαμβάνει κυρίως ελαττώματα αγωγιμότητας και αορτική ανεπάρκεια, καθώς επίσης υπάρχουν και κάποιες ενδείξεις αυξημένης επικράτησης της ισχαιμικής καρδιοπάθειας σε ασθενείς με AS (Peters et al., 2004).

Η μελέτη της CVD σε ασθενείς με JIA είναι προκλητική. Αυτό οφείλεται στην ετερογενή φύση της νόσου με τις διάκριτες κλινικές μορφές να εμφανίζουν διαφορετικές προγνώσεις και βαθμούς φλεγμονής. Η πλειοψηφία των μελετών στη JIA εντοπίζονται εντός της παιδικής ηλικίας ενώ οι κλινικές εκδηλώσεις της CVD εμφανίζονται κατά την ενηλικίωση (Alhusaini and Bruce, 2013).

3.1.2. Παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές νόσους σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις

Είναι πλέον καθιερωμένο ότι υπάρχει μία αύξηση του επιπολασμού της καρδιαγγειακής νόσου σε πολλές χρόνιες φλεγμονώδεις ρευματικές καταστάσεις. Στον SLE, η CVD έχει επιβεβαιωθεί ως η κύρια αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας.

Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

Οι ασθενείς με SLE έχουν αυξημένο επιπολασμό ορισμένων κλασικών παραγόντων κινδύνου CVD συμπεριλαμβανομένων (Bruce, 2005; Parker et al., 2012):

- ο Της υπέρτασης και του διαβήτη, σε σύγκριση με υγιή άτομα – ελέγχου

- Της δυσλιπιδαιμίας με υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων και χαμηλότερων επίπεδων λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας, σε σύγκριση με τα μη – προσβεβλημένα άτομα ελέγχου
- Του μεταβολικού συνδρόμου που υπάρχει περίπτωση να αναπτυχθεί εν μέρει λόγω της ενεργού νόσου, ιδιαίτερα της ενεργού νεφρίτιδας, αλλά και ως συνέπεια της χρήσης κορτικοστεροειδών

Οι παράγοντες που σχετίζονται με τον συστηματικό ερυθματώδη λύκο, συμπεριλαμβανομένων των προϋπαρχουσών βλαβών σε άλλα συστήματα οργάνων, μπορούν επίσης να συμβάλουν στον κίνδυνο CVD. Με την πάροδο του χρόνου, η χρόνια φλεγμονώδης νόσος μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και αυτό αντικατοπτρίζεται από την συσχέτιση της αυξημένης C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C – Reactive Protein, CRP) και / ή του χαμηλού συμπληρώματος C3 με την κλινική και υποκλινική αθηροσκλήρωση που παρατηρείται σε ορισμένους ασθενείς με SLE (Bruce, 2005).

Όσον αφορά τη θεραπεία, οι υψηλές δόσεις και η μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών αυξάνει επίσης τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Αυτό μπορεί, εν μέρει, να οφείλεται σε παρόξυνση των κλασικών παραγόντων κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης, του σακχαρώδη διαβήτη και της δυσλιπιδαιμίας. Αντιθέτως, η χρήση αντιελονοσιακών φαρμάκων φαίνεται να μετριάζει τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, έχοντας επιδράσεις μείωσης των λιπιδίων και της γλυκόζης και μπορεί να είναι ιδιαίτερα επωφελής όταν ο ασθενής λαμβάνει στεροειδή (Bruce, 2005).

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Μετα- αναλύσεις υποδεικνύουν αυξημένο επιπολασμό του καπνίσματος, του διαβήτη και των μειωμένων επιπέδων HDL – χοληστερόλης στην RA (Boyeretal., 2011). Πράγματι, το κάπνισμα αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη RA, ειδικότερα της οροθετικής νόσου, η οποία έχει φτωχότερη συνολική πρόγνωση. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι, ορισμένοι από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου δεν δρουν όπως αναμένεται κατά την πρόβλεψη της μελλοντικής CVD νοσηρότητας και θνησιμότητας στην RA. Ιδιαίτερη σημασία έχει η παρατήρηση ότι η χαμηλότερη συνολική χοληστερόλη

σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων στην RA (Myasoedovaetal., 2011). Αυτό πιθανότατα οφείλεται στη συμβολή της χρόνιας φλεγμονής στην RA, η οποία φαίνεται να επηρεάζει τα υποσύνολα των λιπιδίων που προκαλούν ένα πιο προ-αθηρογόνο προφίλ(Bruce, 2005).

Υπάρχει αναφερθείσα θετική συσχέτιση μεταξύ της φλεγμονής και της CVD θνησιμότητας σε ασθενείς με RA (Maradit – Kremersetal., 2007). Ομοίως σε αυτή την ομάδα, τα αυξημένα επίπεδα CRP και ο αυξημένος ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων (ErythrocyteSedimentationRate, ESR) σχετίζονται με αυξημένη CVD θνησιμότητα (Bruce, 2005).

Σε σχέση με τη φαρμακευτική αγωγή, αρκετές αναφορές, συμπεριλαμβανομένης μίας συστηματικής ανασκόπησης, σημείωσαν μείωση της CVD νοσηρότητας και θνησιμότητας μεταξύ ασθενών που τους χορηγήθηκε θεραπεία με μεθοτρεξάτη (Westlakeetal., 2010). Επιπλέον, η χρήση βιολογικών παραγόντων όπως οι ανατολικοί παραγόντα νέκρωσης όγκου (TumourNecrosisFactor, TNF) έχει επίσης συσχετιστεί με βελτιωμένη δραστηριότητα της νόσου και μειωμένη φλεγμονώδη επιβάρυνση. Η επίδραση των βιολογικών παραγόντων σε μεμονωμένα γεγονότα και στην CVD θνησιμότητα εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο έντονης μελέτης και μεγαλύτερες μελέτες είναι απαραίτητες ώστε να επιλυθεί αυτό το ερώτημα. Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση των μελετών που δημοσιεύθηκαν έως σήμερα υποδηλώνει ότι η χρήση αντι-TNF φαρμάκων μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μελλοντικής CVD σε σύγκριση με την τυποποιημένη θεραπεία με τροποποιημένη αντιρρευματική φαρμακευτική αγωγή (Disease – ModifyingAntirheumaticDrug, DMARD)(Bruce, 2005).

Σπονδυλοαρθρίτιδα

Λιγότερα πράγματα είναι γνωστά σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου για CVD σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα. Αρχικά, παρουσιάζεται ένας αυξημένος επιπολασμός της παχυσαρκίας, της υπέρτασης και του σακχαρώδη διαβήτη σε ασθενείς με PsA σε σύγκριση με τους υγιή άτομα – ελέγχου(Tametal., 2008). Επιπλέον, η φλεγμονώδης διαδικασία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο CVD σε περιπτώσεις PsA. Πιο συγκεκριμένα, μία αναφορά διαπίστωσε ότι τα επίπεδα της CRP και της ESR συσχετίστηκαν με

αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (Gonzalez – Juanateyetal., 2007).

Όπως συμβαίνει στην περίπτωση της PsA, δεν υπάρχει καμία πειστική μελέτη που να έχει δημοσιευτεί σχετικά με τους CVD παράγοντες κινδύνους στην AS. Εκτός από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου, η φλεγμονή και η γενετική προδιάθεση μπορεί να συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Υπάρχουν επίσης ορισμένες ενδείξεις αυξημένης υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και φυσικής αδράνειας σε ασθενείς με JIA σε σύγκριση με υγιή άτομα (Coulsonetal., 2013).

3.2. Οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Η οικογενής υπερχοληστερολαιμία (FamilialHypercholesterolemia, FH) είναι μία αυτοσωμική επικρατής διαταραχή που εμφανίζεται στους Καυκάσιους πληθυσμούς σε αναλογία 1:500. Η FH προκαλείται από ελαττωματικούς υποδοχείς LDL, γεγονός που οδηγεί σε μειωμένη πρόσληψη LDL-C από τοπλάσμα μέσω του ήπατος. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς με FH παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα LDL-C, ξανθώματα στους τένοντες και υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (CVD) (GoldsteinandBrown, 2009). Η FH μπορεί να διαγνωστεί με βάση κλινικών κριτηρίων (Πίνακας 3-1) ή με ανίχνευση της αιτιώδους μετάλλαξης στο γονίδιο του υποδοχέα LDL (Williamsetal., 1993). Ας σημειωθεί ότι παρά το ομοιογενές υπόβαθρο της υπερχοληστεριναιμίας, η εμφάνιση και η σοβαρότητα της CVD μεταξύ ασθενών με FH ποικίλλει σημαντικά (Oosterveeretal., 2010).

3.2.1. Κλινικά χαρακτηριστικά που επηρεάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στην οικογενή υπερχοληστερολαιμία

Κλασσικοί παράγοντες κινδύνου

Οι περισσότεροι από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου CVD που εντοπίστηκαν στο γενικό πληθυσμό συμβάλλουν επίσης στον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με FH. Σε αυτούς τους παράγοντες συμπεριλαμβάνονται η ηλικία, το αρσενικό φύλο, ο

δείκτης μάζας σώματος, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και τα επίπεδα HDL – C (DeSavageetal., 2003; Jansenetal., 2004; Skoumasetal., 2007). Ας τονιστεί ότι το κάπνισμα συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο CVD έως και 9 έτη μετά την διακοπή (Krameretal., 2006). Ωστόσο, δεν σχετίζονται ανεξάρτητα όλοι οι παραπάνω παράγοντες κινδύνου με όλες τις μελέτες, πιθανώς λόγω των μικρών μεγεθών των δειγμάτων και τον περιορισμένο αριθμό των συμβαμάτων κατά τη διάρκεια της σύντομης παρακολούθησής τους (Neiletal., 2004).

«Νέοι» παράγοντες κινδύνου

Εκτός από αυτούς τους κλασικούς παράγοντες, έχει μελετηθεί και η επίδραση πολλών βιοδεικτών στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Για παράδειγμα, η υψηλής ευαισθησίας CRP (high sensitivity CRP, hsCRP), αποτελεί έναν δείκτη φλεγμονής, ο οποίος αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη σε ασθενείς με FH (Oosterveeretal., 2010). Επιπλέον, ένας αθηροπροστατευτικός βιοδείκτης στον γενικό πληθυσμό είναι η αδιπονεκτίνη, μια ορμόνη που εκκρίνεται από το λιπώδη ιστό (Matsudaetal., 2002; Pischonetal., 2004). Χαμηλά επίπεδα πλάσματος αυτής της ορμόνης αυξάνει επίσης τον κίνδυνο εμφάνισης συγγενούς καρδιακής ανεπάρκειας (Congenital Heart Defect, CHD) σε πληθυσμό με FH (Bouhalietal., 2008). Ωστόσο, τα αποτελέσματα και των δύο βιοδεικτών πρέπει να αναπαράγονται σε προοπτικές αναλύσεις.

Τέλος, τα επίπεδα της μικρής – ισομορφής της λιποπρωτεΐνης (α) (Lp [a]) σχετίζονται με κίνδυνο CHD και CVD (Holmesetal., 2005; Murasetal., 2007). Αυτό αποδείχθηκε επίσης από μια μελέτη σε παιδιά με FH. Η εν λόγω μελέτη υπέδειξε ότι παρόλο που όλα τα παιδιά της μελέτης παρουσίαζαν παρόμοια επίπεδα χοληστερόλης, τα παιδιά με FH και οικογενειακό ιστορικό CHD επιδείκνυαν υψηλότερα επίπεδα μικρής – ισομορφής Lp (a) σε σύγκριση με τα παιδιά χωρίς οικογενειακό ιστορικό CHD. Συμπερασματικά, το μέγεθος των συγκεκριμένων λιποπρωτεϊνών φαίνεται να επηρεάζει τον κίνδυνο CVD σε περιπτώσεις ασθενών με FH (Dirisameretal., 2008; Makedouetal., 2005). Αυτό το μέγεθος συσχετίζεται με τη σύνθεση των λιποπρωτεϊνών και την αθηρογένεση - η σχετική ποσότητα της HDL3 και της εξαιρετικά αθηρογόνου LDL μικρής πυκνότητας συνδέεται με τον κίνδυνο CVD (Balstadetal., 2005; Hogueetal., 2007).

Πίνακας 3-1 Διαγνωστικά κριτήρια για την οικογενή υπερχοληστερολαιμία

Criteria	Points
Family history	
First-degree relative with known premature (men <55 years; women <60 years) coronary and vascular disease, or first-degree relative with known LDL-C >95th percentile	1
First-degree relative with tendon xanthomas and/or arcus cornealis, or children aged less than 18 years with LDL-C >95th percentile	2
Clinical history	
Patient with premature (men <55 years; women <60 years) coronary heart disease	2
Patient with premature (men <55 years; women <60 years) cerebral, or peripheral vascular disease	1
Physical examination	
Tendon xanthomas	6
Arcus cornealis at less than 45 years of age	4
Cholesterol levels (mmol/l)	
LDL-C ≥8.5	8
LDL-C 6.5–8.4	5
LDL-C 5.0–6.4	3
LDL-C 4.0–4.9	1
DNA analysis: functional mutation in the LDL-receptor gene	8
<i>Diagnosis: definite familial hypercholesterolemia: >8 points; diagnosis: probable familial hypercholesterolemia: 6–8 points; diagnosis: possible familial hypercholesterolemia: 3–5 points. Data taken from [102].</i>	

(Πηγή: Oosterveeret al., 2010)

Θεραπεία

Η θεραπεία μείωσης λιπιδίων και ειδικότερα η θεραπεία με στατίνες, έχει μεγάλο αντίκτυπο στον κίνδυνο CVD σε ασθενείς με FH. Πριν από την ευρεία εισαγωγή των στατινών, η θεραπεία των ασθενών με FH επικεντρώνονταν κυρίως στη μείωση της πρόσληψης χοληστερόλης στο έντερο. Αυτοί οι αναστολείς πρόσληψης, οι αποκαλούμενοι απομονωτές χολικών οξέων, είχαν σχετικά μέτριο αποτέλεσμα στην μείωση της χοληστερόλης και στην μείωση του κινδύνου CVD (Brensikeetal., 1984). Επιπλέον, λόγω των παρενεργειών που παρουσίαζαν στον γαστρεντερικό σωλήνα, η συμμόρφωση των ασθενών με αυτή τη θεραπεία ήταν χαμηλή, σε αντίθεση με τις καλά ανεκτές στατίνες. Οι στατίνες αναστέλλουν την HMG-CoA αναγωγή, οδηγώντας σε θετική ρύθμιση των υποδοχέων LDL και κατά συνέπεια οι στατίνες θεωρούνται μία αιτιώδης θεραπεία για την FH. Επιπρόσθετα, ο κίνδυνος για CHD σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με FH στους οποίους χορηγήθηκαν μακροπρόθεσμα αυτά τα φάρμακα δεν ήταν

σημαντικά υψηλότερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού, ακόμη και όταν χρησιμοποιήθηκαν μόνο μέτριες δόσεις στατίνης (Vermissenetal., 2008).

3.2.2. Γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν τον οικογενή φαινότυπο της υπερχοληστερολαιμίας

Τύπος μετάλλαξης του LDL – υποδοχέα

Ο τύπος της μετάλλαξης του LDL – υποδοχέα επηρεάζει τη σοβαρότητα του φαινοτύπου FH. Οι μεταλλάξεις στον LDL – υποδοχέα μπορούν να ταξινομηθούν σε αρνητικές για τον υποδοχέα μεταλλάξεις χωρίς υπολειμματική λειτουργία και μεταλλάξεις ελαττωματικών υποδοχέων με αποτέλεσμα LDL υποδοχείς με υπολειμματική λειτουργία. Ένας αριθμός από μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με αρνητικές για τον υποδοχέα μεταλλάξεις παρουσίαζαν φαινότυπο μεγαλύτερης σοβαρότητας. Πιο συγκεκριμένα, αυτοί οι ασθενείς είχαν υψηλότερα επίπεδα LDL-C, υψηλότερο κίνδυνο CVD και μεγαλύτερη πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας (Alonsoetal., 2008; Junyental., 2008).

Μελέτες υποψήφιων γονιδίων

Καθώς βάσει των κλασικών παραγόντων κινδύνου, που αναφέρθηκαν προηγουμένως, δεν μπορούν να εξηγηθούν όλες οι παραλλαγές στον φαινότυπο και οι επιπλοκές της FH, πολυάριθμες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στον εντοπισμό άλλων γενετικών παραλλαγών κινδύνου πέρα από τη μετάλλαξη του υποδοχέα LDL προκειμένου να εξηγηθεί η διακύμανση του κινδύνου CVD (Oosterveeretal., 2010).

Μεταβολισμός λιπιδίων

Οι οδοί μεταβολισμού των λιπιδίων συνιστούν τα πιο σημαντικά μονοπάτια στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και αρκετές γενετικές παραλλαγές που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των λιπιδίων έχουν μελετηθεί. Παραλλαγές στα γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν με τον υποδοχέα LDL, όπως τα ApoB και ApoE, δεν έχουν συσχετιστεί με CHD σε περιπτώσεις FH (Mozasetal., 2003; Jansental., 2005). Εν

αντιθέσει, παραλλαγές στο γονίδιο PCSK9 συσχετίστηκαν με ένα ευνοϊκότερο λιπιδικό προφίλ. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό αν αυτό οδηγεί επίσης σε μείωση του κινδύνου CVD (Abifadeletal., 2009). Επιπλέον, παραλλαγές των γονιδίων που εμπλέκονται στην αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης, έχουν μελετηθεί πιο εκτεταμένα. Η αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης είναι ένα αντι - αθηρογενετικό μονοπάτι μέσω του οποίου η χοληστερόλη έχει συσσωρευτεί στα μακροφάγα επιστρέφει στο ήπαρ. Αυτό διευκολύνεται από τον μεταφορέα ATP – binding cassette (ABC)A1. Ο ABCA1 βελτιώνει τη ροή της χοληστερόλης από μακροφάγα στα HDLσωματίδια. Στη συνέχεια, η πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (CholesterylEsterTransferProtein, CETP) μεταφέρει αυτή τη χοληστερόλη από τα HDLσωματίδια στα LDLσωματίδια, τα οποία εκκαθαρίζονται από τους LDL υποδοχείς στο ήπαρ. Γενετικές παραλλαγές στα ABCA1 και CETP επηρεάζουν τον κίνδυνο CVD και CHD (Cenarroetal., 2003; Mohrschladtetal., 2005).

Ο μεταβολισμός των χυλομικρών και των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας ελέγχεται από την ApoAIV, ApoCIII και την λιποπρωτεϊνική λιπάση (LipoProteinLipase, LPL). Γενετικές παραλλαγές στα γονίδια που κωδικοποιούν αυτές τις πρωτεΐνες σχετίζονται με CVD στη FH (Choumerianouetal., 2006; Dedoussisetal., 2006). Επίσης, εξετάστηκαν οι γενετικές παραλλαγές στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον μεταφορέα, διότι μεταλλάξεις σε αυτό το γονίδιο προκαλούν σιτοστερολαιμία, που έχει ως αποτέλεσμα τον τροποποιημένο μεταβολισμό των φυτικών στερολών και την πρόωρη CVD. Τέλος, μία από τις δύο παραλλαγές που εξετάστηκαν συνδέθηκε με υψηλότερο κίνδυνο CHD σε ασθενείς με PH (Koeijvoetsetal., 2008).

LDL οξείδωση και φλεγμονή

Η LDL είναι περισσότερο αθηρογόνος όταν οξειδώνεται (WitztumandSteinberg, 1991). Οι παραοξονάσες 1 και 2 (PON1 και PON2) (ParaOxoNase, PON) υδρολύουν την οξειδωμένη LDL και επομένως δρουν προστατευτικά έναντι της CVD. Παραλλαγές στα γονίδια που κωδικοποιούν αυτές τις πρωτεΐνες συνδέονται πράγματι τόσο με πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας όσο και με την CVD (Leusetal., 2000; Roestet., 2006). Εάν η οξειδωμένη LDL δεν υδρολυθεί από αυτές τις παραοξονάσες, αυτή η

τροποποιημένη LDL μπορεί να προκαλέσει απελευθέρωση κυτοκινών μέσω των μακροφάγων οδηγώντας σε τοπική φλεγμονή. Η φλεγμονή αποτελεί ένα κύριο παθογενετικό μονοπάτι στην αθηροσκλήρωση σε περιπτώσεις FH (Bisoendialetal., 2007; Stokesetal., 2002). Ως εκ τούτου, πολλαπλά υποψήφια γονίδιαέχουν μελετηθεί στο μονοπάτι της φλεγμονής. Ένα από αυτό, κωδικοποιεί την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη 5 – λιποξυγενάση (5 – LipOXygenaseActivatingProtein, ALOX5AP) η οποία εμπλέκεται στη βιοσύνθεση των προφλεγμονωδών λευκοτριενίων και ένας απλότυπος αυτού του γονιδίου αυξάνει τον κίνδυνο CHD (VanderNetetal., 2009). Επιπλέον, η διαδικασία της φλεγμονής και εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης μπορεί να συνδέονται μέσω της ενεργοποίησης του συστήματος συμπληρώματος. Ο παράγοντας συμπλοκής Η εμποδίζει την ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση του συμπληρώματος και κατά επέκταση οι φορείς FH του γενότυπου CC της γενετικής παραλλαγής rs1061170 προστατεύονται από την CVD (Koeijvoetsetal., 2009).

Ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης

Παραλλαγές στα γονίδια που είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης έχουν επίσης συσχετιστεί με CVD στη FH. Το κύριο μονοπάτι ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης, που έχει μελετηθεί εκτενώς, είναι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (Renin – Angiotensin – AldosteroneSystem, RAAS). Αρκετοί γενετικοί παράγοντες κινδύνου έχουν εντοπιστεί στα γονίδια που κωδικοποιούν το μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης (Angiotensin – ConvertingEnzyme, ACE), το αγγειοτενσινογόνο (AnGioTensinogen, AGT) και τον υποδοχέα Ang II (AGTR1) (O’ Malleyetal., 1998; VanderNetetal., 2008; Wierzbickietal., 1998). Εκτός από μετρίως αυξημένο κίνδυνο από έναν από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, ασθενείς με FH που φέρουν πέντε ή έξι γενετικές παραλλαγές κινδύνου του μονοπατιού RAAS, διατρέχουν 2,3 φορές υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη CHD σε σύγκριση με ασθενείς με καμία ή μόνο μία παραλλαγή κινδύνου (VanderNetetal., 2008).

Πήξη αίματος και αιμόσταση

Η πήξη του αίματος και η αιμόσταση είναι σημαντικά παθογενετικά μονοπάτια στην αθηροσκλήρωση. Έχει δειχθεί ότι μία παραλλαγή στο γονίδιο της προθρομβίνης συσχετίζεται έντονα με CHD σε ασθενείς FH (Mozasetal., 2003). Ωστόσο, γενετικές παραλλαγές σε άλλα γονίδια που εμπλέκονται σε αυτό το μονοπάτι δεν έχουν υποδείξει συσχέτιση με CHD (Cenarroetal., 1999; Jansenetal., 2005).

3.3. Σακχαρώδης διαβήτης

Οικαρδιαγγειακές παθήσεις (CardioVascularDisease, CVD) και διαβήτης τύπου 2 (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) αυξάνονται ραγδαία σε όλη τη νυδρογείο. Οι εμπειρικές έρευνες κατέδειξαν ταχεία αύξηση της θνησιμότητας και της νοσηρότητας που σχετίζονται με την CVD και τον T2DM. Μεγάλο μέρος της συνδεόμενης με το διαβήτη νοσηρότητας και θνησιμότητας αντανακλά κυρίως την επιβλαβή επίδραση της σε μακροαγγειακές και μικροαγγειακές νόσους. Στις μικροαγγειακές επιπλοκές του T2DM περιλαμβάνονται η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νευροπάθεια και η νεφροπάθεια ενώ στις μακροαγγειακές επιπλοκές συγκαταλέγονται η ισχαιμική καρδιακή νόσος, η εγκεφαλοαγγειακή νόσος και οι περιφερικές αγγειακές παθήσεις. Πολλές έρευνες δείχνουν ότι η στεφανιαία καρδιακή νόσος (CoronaryHeartDisease, CHD) είναι η κύρια αιτία θνησιμότητας σε άτομα με T2DM (Rahmanetal., 2017).

Η μακροαγγειακή νόσος εμφανίζεται λόγω υποκείμενων αποφρακτικών αθηροσκληρωτικών αλλαγών των μεγάλων αρτηριών που προκαλούν λειτουργικές και δομικές ανωμαλίες των αιμοφόρων αγγείων. Οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές μπορούν να ελεγχθούν και να προληφθούν με τον έλεγχο της γλυκαιμίας, της διατήρησης του φυσιολογικού λιπιδικού προφίλ, την υιοθέτηση υγιεινών τρόπων ζωής καθώς και με τη χρήση φαρμακολογικών παρεμβάσεων. Πολλές κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι οι παρεμβάσεις του τρόπου ζωής συμβάλλουν στην πρόληψη και τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, αλλά δεν υπάρχουν αποδείξεις για μακροπρόθεσμες CVD εκβάσεις (Rahmanetal., 2017).

3.3.1. Καρδιαγγειακή νόσος και διαβήτης

Η CVD είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε άτομα με T2DM (Nessetal., 1999; Stemmer, 1999) και CHD είναι η πιο κοινή αιτία θανάτου μεταξύ των ατόμων με T2DM. Εκτιμάται ότι ετησίως έως και το 80% των 200 εκατομμυρίων ανθρώπων που υποφέρουν με T2DM θα πεθαίνει παγκοσμίως από CVD (UKPDS, 1996). Τα τελευταία έτη, η πανδημία του T2DM έχει καταστεί ως ένα σημαντικό και αυξανόμενο πρόβλημα υγείας. Συγχρόνως, οι καρδιαγγειακές επιπλοκές που σχετίζονται με τον T2DM προκαλούν σημαντική αναπηρία, πρόωρη θνησιμότητα, απώλεια παραγωγικότητας και αυξάνουν κατακόρυφα την επιβάρυνση των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης και της οικονομίας διαφόρων χωρών παγκοσμίως (ArredondoandZuniga, 2004; Barceloetal., 2003; Ooyubetal., 2004). Μεταξύ των κυριότερων επιπλοκών, η ανάπτυξη της CVD είναι δύο έως τέσσερις φορές υψηλότερη σε άτομα με T2DM σε σύγκριση με άτομα χωρίς την πάθηση (Garciaetal., 1974; Stamleretal., 1993). Επομένως, η CVD και ο T2DM έχουν καταστεί αδιαχώριστες οντότητες και πρέπει να αντιμετωπιστούν από παγκόσμιες πρωτοβουλίες στον τομέα της υγείας (Rahmanetal., 2017). Ας σημειωθεί ότι ο T2DM δρα ως ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για διάφορες μορφές CVD (μικρο- και μακροαγγειακές νόσοι) και τα άτομα με T2DM είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν καρδιαγγειακή νόσο λόγω διαφόρων παραγόντων κινδύνου (AmericanDiabetesAssociation, 1999).

Οι προκλινικές εκδηλώσεις των μακροαγγειακών παθήσεων αναπτύσσονται πολύ νωρίτερα σε νεοδιαγνωσθέντες T2DMασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί ποτέ σε θεραπεία (Rahmanetal., 2008) και αυτές οι μακροαγγειακές αλλαγές επίσης παρατηρούνται ακόμη και σε κανονικογλυκαιμικούς ή νορμοτασικούς απογόνους γονέων με T2DM (Giannattasioetal., 2008; Rahmanetal., 2009). Επιπλέον, οι πρώιμες εκδηλώσεις της προκλινικής αγγειοπάθειας και η ανάπτυξη της μακροαγγειακής νόσου βρέθηκαν πιθανώς να είναι σε αυξημένο κίνδυνο με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη (ImpairedGlucoseTolerance, IGT) (Rahmanetal., 2009).

Οι περιπλοκές CV του T2DM έχουν σημαντικό αντίκτυπο σε άτομα, οικογένειες, συστήματα υγείας και στην οικονομική ανάπτυξη παγκοσμίως (WorldHealthOrganizationDiabetes, 2017). Σύμφωνα με τη Διεθνή Διαβητική Ομοσπονδία

(International Diabetic Federation, IDF), 673 δισεκατομμύρια δολάρια δαπανήθηκαν για το διαβήτη το 2015, γεγονός που αντιστοιχεί στο 12% των παγκοσμίων υγειονομικών δαπανών (IDF, 2015). Επομένως, κρίνεται επιτακτική ανάγκη ο έλεγχος των εκκινήτων της αγγειοπάθειας – που τελικά θα εξελιχθεί σε CVD – με την υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής και τη χρήση φαρμακολογικών παρεμβάσεων (Rahman et al., 2017).

3.3.2. Κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου στον διαβήτη

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως - περισσότεροι άνθρωποι πεθαίνουν ετησίως από CVD από οποιαδήποτε άλλη αιτία. Τα άτομα που κινδυνεύουν από CVD μπορεί να παρουσιάσουν υπέρταση, υπεργλυκαιμία και υπερλιπιδαιμία, καθώς και να είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO) (WHO, 2017):

- Περίπου 17,5 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν παγκοσμίως από CVDs το 2012, αντιπροσωπεύοντας το 31% όλων των θανάτων
- Από όλους τους θανάτους από CVD, περίπου 7,4 εκατομμύρια οφειλόταν σε CHD και 6,7 εκατομμύρια οφειλόταν εγκεφαλικό επεισόδιο
- Υπολογίζεται ότι το 75% των θανάτων από CVD λαμβάνει χώρα σε χώρες χαμηλού έως μεσαίου εισοδήματος
- Από τους 16 εκατομμύρια θανάτους (άτομα ηλικίας ≤ 70 ετών) ως αποτέλεσμα μη μεταδοτικών ασθενειών, το 37% προκαλούνται από CVDs

Ο κύριος παράγοντας που συμβάλλει στην αύξηση του επιπολασμού των θανάτων από CVD είναι η αύξηση των περιπτώσεων διαβήτη με πολύ ανησυχητικό ρυθμό, ιδίως λόγω της αυξανόμενης επικράτησης της παχυσαρκίας, των επιλογών του τρόπου ζωής, της αστικοποίησης, της γήρανσης και των γενετικών παραγόντων (Liet al., 2012). Σύμφωνα με τη IDF (IDF, 2015):

- Το 2015, 415 εκατομμύρια άνθρωποι είχαν διαβήτη και το 2040, 642 εκατομμύρια άνθρωποι θα αναπτύξουν διαβήτη παγκοσμίως
- Επί του παρόντος, τα 3/4 των ατόμων με διαβήτη ζουν σε χώρες χαμηλού έως μεσαίου εισοδήματος
- Το 2015, 1 στους 11 ενήλικες είχε διαβήτη και το 2040 1 στους 10 ενήλικες θα αναπτύξει διαβήτη

- Ένας στους δύο ενήλικες με διαβήτη παραμένει αδιάγνωστος
- Κάθε 6 δευτερόλεπτα 1 άτομο πεθαίνει από διαβήτη
- Πέντε εκατομμύρια θάνατοι επήλθαν το 2015 ως αποτέλεσμα του διαβήτη

3.3.3. Διαβήτης και μακροαγγειοπάθεια

Οι αλλοιώσεις στην αγγειακή ομοιόσταση που περιλαμβάνουν ανατομικές, δομικές και λειτουργικές μεταβολές στα αιμοφόρα αγγεία οδηγούν σε πολυοργανική δυσλειτουργία και αυξάνουν το φορτίο του CV κινδύνου (Rahmanetal., 2007). Οι διαβητικές μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές έχουν παρόμοιους παθογενετικούς μηχανισμούς και χαρακτηριστικά. Στις μικροαγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνονται η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νευροπάθεια και η νεφροπάθεια και στις μακροαγγειακές επιπλοκές συγκαταλέγονται η ισχαιμική καρδιοπάθεια, η εγκεφαλοαγγειακή νόσος και οι περιφερικές αγγειακές παθήσεις (ClarkandLee, 1995; Cooperetal., 2001; VirsaladzeandKipriani, 2001). Η σχέση μεταξύ του διαβήτη και της CVD είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική (RahmanandMajumder, 2013). Μελέτες κατέδειξαν τις ακόλουθες μακροαγγειακές επιπλοκές σε ασθενείς με T2DM:

- Σε διαβητικούς άνδρες, η CV θνησιμότητα αυξήθηκε τρεις φορές (Haffneretal., 1999; RahmanandMajumder, 2015) και σε διαβητικές γυναίκες, δύο έως πέντε φορές (Singeretal., 1989; Sowers, 1998)
- Ασθενείς με διαβήτη που αναπτύσσουν κλινική CVD έχουν υψηλότερη θνησιμότητα από τους CVD ασθενείς χωρίς διαβήτη (Smithetal., 1984; Singeretal., 1989)
- Ο T2DM θεωρείται ένας από τους έξι κύριους ελεγχόμενους παράγοντες κινδύνου για CVD (Nathanetal., 2005)
- Ο T2DM και η IGT σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για CV προβλήματα (Nathanetal., 2005)
- Άτομα με T2DM έχουν επίσης υψηλά ποσοστά υπέρτασης, λιπιδικών ανωμαλιών και παχυσαρκίας, παράγοντες που συμβάλλουν στο υψηλό ποσοστό CVD (Nathanetal., 2005)
- Ο T2DM σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, υπέρτασης και διαλείπουσας χωλότητας (Balkauetal., 1997; Wingardetal., 1993)
- Περίπου 7% των ατόμων με T2DM εμφάνισαν εγκεφαλικό επεισόδιο κατά τη στιγμή της διάγνωσης και, πράγματι, το εγκεφαλικό επεισόδιο είναι η δεύτερη σημαντική αιτία θανάτου σε περιπτώσεις T2DM (Balkauetal., 1997)

- Ο κίνδυνος θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου αυξάνεται 2-3 φορές σε άτομα με διαβήτη σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς (Wingardetal., 1993), αντιπροσωπεύοντας το 15% όλων των θανάτων στον T2DM(King'sFund, 1996)
- Έχει αποδειχθεί ότι το 18% των διαβητικών ασθενών παρουσιάζει ενδείξεις στεφανιαίας καρδιακής νόσου κατά τη διάγνωση και ο κίνδυνος θανάτου από έμφραγμα του μυοκαρδίου αυξάνεται 2-4 φορές σε άτομα με T2DM (Wingardetal., 1993)
- Τα θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια ήταν 70 φορές πιο κοινά από τους θανάτους από μικροαγγειακές επιπλοκές (UKPDSGroup, 1998)
- Η περιφερική αγγειακή νόσος (PeripheralVascularDisease, PVD) εκτιμάται ότι είναι η πιο δαπανηρή επιπλοκή του διαβήτη σε σχέση με την ενδονοσοκομειακή περίθαλψη
- Η PVD αυξάνει σε μεγάλο βαθμό τον κίνδυνο διαλείπουσας χωλότητας, ελκών ποδιών, γάγγραινας, λοίμωξης και ακρωτηριασμού (King'sFund, 1996)
- Στις ανεπτυγμένες χώρες, οι ακρωτηριασμοί των κάτω άκρων είναι τουλάχιστον 10 φορές πιο κοινοί σε άτομα με διαβήτη σε σύγκριση με μη διαβητικά άτομα και περισσότερο από το ήμισυ όλων των μη – τραυματικών ακρωτηριασμών των κάτω άκρων οφείλονται στον T2DM (Siitonenetal., 1993)

3.3.4. Παθοφυσιολογία της διαβητικής μακροαγγειοπάθειας

Η αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσος εμφανίζεται κυρίως λόγω ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (Beckmanetal., 2002; Seligmanetal., 2000), η οποία μεταφράζεται σε ανεπάρκεια του αγγειακού ενδοθηλίου να υποστηρίξει το φυσιολογικό του ρόλο στη αγγειοδιαστολή και / ή στην αγγειακή ομοιόσταση. Στιςβλάβες που προκαλούνται από τη διαβητική αγγειοπάθεια περιλαμβάνονται η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η υπερ-αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων, η δυσλειτουργία των λείων μυϊκών κυττάρων (SmoothMuscleCell, SMC), η μειωμένη ινωδόλυση σε συνδυασμό με τάση για θρόμβωση και πήξη και η αυξημένηφλεγμονή (Creageretal., 2003; Luscheretal., 2003). Ως εκ τούτου, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συνδέει καθεμία από αυτές τις παθολογικές εκδηλώσεις με την ανάπτυξη μακροαγγειοπάθειας (Beckman, 2004). Η κύρια ρυθμιστική λειτουργία της διέγερσης του ενδοθηλίου περιλαμβάνει την αγγειοδιαστολή, ενώ λοιποί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την αγγειοσυστολή και τις αντιαιμοπεταλιακές και αντιπηκτικές επιδράσεις (Kadirveluetal., 2002). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία οδηγεί σε μορφολογικές και δομικές αγγειακέςαλλαγές (TaylorandPoston, 1994) το τριχοειδές ενδοθήλιο

εξαφανίζεται ταχέως (Tooke, 1995), οι διακυτταρικές συνδέσεις εξασθενούν προκαλώντας αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα (Rattanetal., 1997), η πρωτεϊνοσύνθεση υπό – ρυθμίζεται και η έκφραση των γλυκοπρωτεϊνών προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα μεταβάλλεται (Rattanetal., 1997; Tooke, 1995), προκαλώντας κατά αυτό τον τρόπο προσκόλλησιτων μονοκυττάρων και των λευκοκυττάρων και αυξημένη δια – ενδοθηλιακή μετανάστευση (Rattanetal., 1997).

Το χαρακτηριστικό γνώρισμα των διαβητικών επιπλοκών περιλαμβάνει την πρόοδο της αθηροσκληρωτικής βλάβης ή αλλοίωσης του αγγειακού συστήματος, κύρια αιτία της εξέλιξης της καρδιαγγειακής νόσου (RudermanandHaudenschild, 1984). Έχει δειχθεί ότι ο διαβήτης επιταχύνει αυτές τις διεργασίες με τη διέγερση της αθηρογενετικής δραστηριότητας των αγγειακών SMCs, τα οποία θεωρούνται αναπόσπαστα στοιχεία στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης (BeckmanandCreager, 2002). Η διαδικασία ξεκινάει ως αντίδραση στη χρόνια ελάχιστη βλάβη του ενδοθηλίου που οδηγεί σε δυσλειτουργία. Ο διαβήτης μεταβάλλει τη λειτουργία των αγγειακών λείων μυών με τρόπους που προάγουν τον σχηματισμό των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων, την αστάθεια των πλακών και τα κλινικά συμβάντα (Rahmanetal., 2017).

Επιπρόσθετα, σε διαβητικούς ασθενείς παρατηρείται συσσωμάτωση και προσκόλληση των αιμοπεταλίων. Η διαδικασία περιλαμβάνει την αύξηση της ενδογενούς ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και την μείωση των ενδογενών αναστολέων της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων (BeckmanandCreager, 2002). Τα αιμοπετάλια παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα συσσωμάτωσης στην πρώιμη κατάσταση της νόσου που μπορεί να προηγηθεί της εξέλιξης της CVD (Chaturvedi et al., 2001; Stein et al., 1995; Walsh et al., 1995). Τέλος, ο T2DM προκαλεί κάποιες αλλαγές στην πήξη του αίματος. Σε πολλούς διαβητικούς ασθενείς έχει εμφανιστεί μια προπηκτική κατάσταση, η οποία έχει αποδειχθεί ότι οφείλεται στην αύξηση των επιπέδων του αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (Plasminogen Activator Inhibitor – 1, PAI-1), του παράγοντα von Willebrand (von Willebrand Factor, vWF), του ινωδογόνου, του παράγοντα VII και των συμπλόκων θρομβίνης-αντιθρομβίνης σε περιπτώσεις μακροαγγειακών παθήσεων και φτωχού γλυκαιμικού ελέγχου (Carmassiet al., 1992; Ford et al., 1991; Ramirez et al., 1992).

3.3.5. Παθογένεση της αγγειοπάθειας

Είναι πλέον εδραιωμένο ότι οι μεταβολικοί, χημικοί και αιμοδυναμικοί παράγοντες συμβάλλουν στη χαρακτηριστική δυσλειτουργία της διαβητικής αγγειοπάθειας. Η παρατεταμένη υπεργλυκαιμία θεωρείται σημαντικός παράγοντας στην παθογένεση της διαβητικής αγγειοπάθειας (Grundyetal., 1999; Laakso, 1999). Επιπλέον, η υπεργλυκαιμία σε συνδυασμό με αρκετούς άλλους παράγοντες επιταχύνει την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης. Ειδικότερα, η υπογλυκαιμία αυξάνει το οξειδωτικό στρες (Bayes, 1991) και ενισχύει την αλληλεπίδραση μεταξύ λευκοκυττάρων και ενδοθηλίου (Morigietal., 1998) ενώ η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών, των λιποπρωτεϊνών, των απολιποπρωτεϊνών και των παραγόντων πήξης αυξάνει σφρευτικά τον αγγειοκινητικό τόνο, την αγγειακή διαπερατότητα, την ανάπτυξη και την αναδιαμόρφωση (Rattanetal., 1997; Tooke, 1995). Επιπρόσθετα, η υπεργλυκαιμία καθυστερεί την αντιγραφή των ενδοθηλιακών κυττάρων, αυξάνει τον κυτταρικό θάνατο (McMillen, 1997; SowersandEpstein, 1999; Tooke, 1995) και δυνητικά επιταχύνει την αθηροσκληρωτική διαδικασία. Η βλάβη που προκαλείται από τη γλυκόζη εμφανίζεται μέσω της προηγμένης γλυκοζυλίωσης, της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης C (ProteinKinaseC, PKC) και της συσσώρευσης της σορβιτόλης (Cooperetal., 1998; KingandBrownlee, 1996). Τα πρώιμα γλυκοποιημένα προϊόντα σε κολλαγόνο, εντερικούς ιστούς και αιμοφόρα αγγεία υφίστανται μία σειρά χημικών αναδιατάξεων προς το σχηματισμό μη – αναστρέψιμου AGE. Το προϊόν AGE προάγει την αθηροσκληρωτική επίδραση μέσω βιολογικών – μεσολαβούμενων από υποδοχέα – δράσεων, όπως για παράδειγμα μέσω μετανάστευσης μονοκυττάρων, απελευθέρωσης κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων από μακροφάγα και αύξησης της ενδοθηλιακής διαπερατότητας και της προ – πηκτικής δραστηριότητας (AronsonandRayfield, 2002).

Η δυσλειτουργία του μεταβολισμού των λιπιδίων υποκρύπτει την παθογένεση των μακροαγγειακών παθήσεων διαβητικής προέλευσης. Η διαβητική δυσλιπιδαιμία προκαλεί αύξηση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης και της LDL, μείωση των επιπέδων της HDL και αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων (Georgetal., 2000; Watkins, 2003). Η LDL και άλλες λιποπρωτεΐνες εισέρχονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα μέσω αγγειακής μεταφοράς και μπορεί να τροποποιηθούν με οξείδωση, γλυκοποίηση, συσσωμάτωση, σύνδεση με πρωτεογλυκάνες ή ενσωμάτωση σε ανοσοσύμπλοκα (Khoonet al., 1988; Steinberg, 1997; Ross, 1999).

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό που σχετίζεται με τον T2DM και την ανάπτυξη CVDs. Η αντίσταση στην ινσουλίνη προηγείται της εξέλιξης του εμφανιζόμενου T2DM και οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αύξηση των επιπέδων της ενδοθηλίνης και του vWF στο πλάσμα του αίματος (Ferrietal., 1995). Επιπλέον, η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να προκαλέσει αύξηση της αρτηριακής πίεσης μέσω ενεργοποίησης διαφόρων μηχανισμών, όπως ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, αύξησης της κατακράτησης νατρίου στα νεφρά, μεταβολής της διαμεμβρανικής μεταφοράς κατιόντων, αύξησης των δράσεων προώθησης της ανάπτυξης των SMCs και της αγγειακής υπερδραστηριότητας (HunterandGarvey, 1998; Sowersetal., 1994; Reavenetal., 1996).

Η αυξημένη έκφραση και δράση διαφόρων κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων στον T2DM μπορεί να επάγουν μακροαγγειακές βλάβες μέσω ενεργοποίησης του επιδερμικού αναπτυξιακού παράγοντα πολλαπλασιασμού των κυτοκινών (Gilbertetal., 2000) και του αιμοπεταλιακού αυξητικού παράγοντα (Platelet – DerivedGrowthFactor, PDGF) (Myllarniemietal., 1997). Οι μεταβολικοί και αιμοδυναμικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν προς διέγερση της έκφρασης κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων σε διάφορους αγγειακούς κλάδους, συμβάλλοντας στη χαρακτηριστική δυσλειτουργία που παρατηρείται στη διαβητική αγγειοπάθεια (Cooperetal., 2001).

Η ενδοκυτταρική υπεργλυκαιμία έχει εμπλακεί στην παθογένεση των διαβητικών επιπλοκών μέσω ενεργοποίησης της PKC (FeenerandKing, 1997; KoyaandKing, 1998). Η PKC φαίνεται να ενεργοποιείται σε διάφορους διαβητικούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων της καρδιάς και της αορτής (Cooper et al., 2001). Η βήτα ισόμορφη της PKC, στο διαβήτη, εμπλέκεται σε ανωμαλίες της – ενδοθηλιακά εξαρτώμενης – αγγειοδιαστολής, προάγοντας την αλληλεπίδραση των ιόντων υπεροξειδίου με το νιτρικό οξείδιο προς σχηματισμό υπεροξειδίου του νατρίου, το οποίο καταστρέφει τους ιστούς και ενεργοποιεί τα μονοκύτταρα μακροφάγα (Storeyetal., 2001). Ας σημειωθεί ότι η διαβητική αγγειοπάθεια χαρακτηρίζεται από πρόιμη μετανάστευση μονοκυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα (Brodskyetal., 2001). Κατά επέκταση, τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα ώστε να σχηματίσουν κύτταρα αφρού που εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες και μεταλλοπρωτεϊνάσες. Ενώ οι αυξητικοί παράγοντες

διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και την παραγωγή μήτρας, οι μεταλλοπρωτεΐνες προκαλούν εκφυλισμό της μήτρας (Ross, 1999).

Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που εμπλέκεται στην παθογένεση της αγγειοπάθειας είναι το οξειδωτικό στρες (Nishikawa et al., 2000). Το αυξημένο οξειδωτικό στρες στον T2DM διεγείρει τη δημιουργία ελεύθερων ριζών που προκαλούν βλάβη του αγγειακού ιστού. Στην παθογένεση της διαβητικής αγγειοπάθειας, τα λευκά αιμοσφαίρια (White Blood Cells, WBCs) διαδραματίζουν ένα δυνητικό ρόλο. Πιο συγκεκριμένα, ο υψηλός αριθμός WBC προβλέπει μία μείωση της δράσης της ινσουλίνης και την ανάπτυξη του T2DM (Vozarova et al., 2002). Καθώς η φλεγμονή είναι πρωταρχικός παράγοντας κινδύνου για την CVD (Tuttle et al., 2003), οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες καθώς και η Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη βρέθηκε να συνδέεται με την ανάπτυξη του διαβήτη. Ο αυξημένος αριθμός WBC και ειδικότερα οι αυξημένες τιμές των ενεργοποιημένων ουδετερόφιλων είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην ανάπτυξη της CVD (Sower and Lester, 1998). Σε αυτή τη διαπίστωση έγκειται το γεγονός ότι η ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων οδηγεί σε τροποποιημένες ρεολογικές ιδιότητες του αίματος, αυξήσεις αιμοσφαιρικής προσκόλλησης και καταστροφή του ενδοθηλίου μέσω κυτταροτοξικών αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και πρωτεολυτικών ενζύμων. Αυτές οι αλλαγές ενεργοποιούν τη δραστηριότητα των κοκκιοκυττάρων και των μονοκυττάρων στο σημείο της ενδοθηλιακής βλάβης και οδηγούν κατά επέκταση σε αθηρογένεση (Ernst et al., 1987).

3.3.6. Τρόποι θεραπείας της διαβητικής αγγειοπάθειας

Η CVD αποτελεί μια σημαντική επιπλοκή και κύρια αιτία πρόωρου θανάτου σε άτομα με T2DM (Rahman et al., 2011). Μεγάλο μέρος της νοσηρότητας και θνησιμότητας που σχετίζεται με το διαβήτη αντανάκλα κυρίως την επιβλαβή επίδραση του στις μακροαγγειακές και μικροαγγειακές παθήσεις (Emoto et al., 1998; Ngim et al., 1999). Καθώς ο T2DM είναι μία πολύπλοκη μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, υπέρταση, υπερπηκτικότητα και δυσλιπιδαιμία, οι διαβητικοί ασθενείς με CVD απαιτούν θεραπεία για κάθε μία από αυτές τις μεταβολικές ανωμαλίες με σκοπό την μείωση της αθηρογένεσης και την πρόληψη των CV επιπλοκών (Rahman et al., 2009). Οι κύριες στρατηγικές για μια αποτελεσματική θεραπεία είναι η αντιστροφή της αντίστασης

στην ινσουλίνη, η αποκατάσταση της λειτουργίας των β-κυττάρων και ο έλεγχος της παραγωγής ηπατικής γλυκόζης. Το κλειδί για την ορθή θεραπεία των παραπάνω περιλαμβάνει την τροποποίηση του τρόπου ζωής και τις φαρμακολογικές παρεμβάσεις (Rahman et al., 2017).

Διαχείριση του τρόπου ζωής

Η διαχείριση του τρόπου ζωής αποτελεί ουσιαστικό μέρος της διαχείρισης του T2DM και της CVD σε διαβητικούς ασθενείς. Αρχικά, συνιστάται περιορισμός του διαιτολογίου για την επίτευξη απώλειας βάρους και μείωση των παραγόντων κινδύνου για CVD σε T2DM. Ο περιορισμός των θερμίδων και η απώλεια βάρους μειώνουν την αρτηριακή πίεση σε φυσιολογικά όρια και βελτιώνουν το προφίλ των λιπιδίων στο αίμα, ιδιαίτερα των τριγλυκεριδίων και της πολύ χαμηλής –πυκνότητας λιποπρωτεΐνης της χοληστερόλης. Επιπρόσθετα, η άσκηση βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο, μειώνει ορισμένους παράγοντες κινδύνου CV και αυξάνει την ψυχολογική ευημερία (AmericanDiabetesAssociation, 1990). Επιπλέον, η σωματική άσκηση έχει αποδειχθεί ότι αντιστρέφει την αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνοντας τον αριθμό των μεταφορέων γλυκόζης στους σκελετικούς μυς, γεγονός που οδηγεί στη μείωση της ανάγκης υπογλυκαιμικών παραγόντων (Delaetal., 1994).

Φαρμακοθεραπεία

Σε ασθενείς με T2DM που δεν παρουσιάζουν βελτιώσεις στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα με διατροφική θεραπεία, γενικά συνταγογραφούνται από του στόματος υπογλυκαιμικά φάρμακα. Αυτά τα φάρμακα ελέγχουν την υπεργλυκαιμία είτε αυξάνοντας την απελευθέρωση ινσουλίνης από τα παγκρεατικά βήτα κύτταρα ή αυξάνοντας την ευαισθησία των περιφερικών ιστών προς την ινσουλίνη. Σε ασθενείς με T2DM η αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων εξαρτάται από την ενδογενή ικανότητα παραγωγής ινσουλίνης. Μεταξύ των κύριων από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμάκων είναι τα διγουανίδια και οι σουλφονουλουργίες. Άλλες ομάδες περιλαμβάνουν τους αναστολείς α-γλυκοσιδάσης, τις μεγλιτινίδες, τις θειαζολιδινεδιόνες, τα μιμητικά

ινκρετίνης και τους αναστολείς διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης-4 (DiPeptidylPeptidase – 4, DPP-4) (Rahmanetal., 2017).

3.4. Εγκεφαλικό επεισόδιο

Η καρδιακή βλάβη είναι συχνή σε ασθενείς με εγκεφαλοαγγειακή νόσο (Chenetal., 2017). Το 1947, ο Byer και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι η εγκεφαλοαγγειακή νόσος μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο μυοκάρδιο και αρρυθμία (Byeretal., 1947). Τυπικά, ένα εγκεφαλικό επεισόδιο (ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, αιμορραγία εγκεφάλου και υπαραχνοειδή αιμορραγία [SubArachnoidHemorrhage, SAH]) προκαλεί νευροαγγειακές διαταραχές αποσύνδεσης και εγκεφαλικής αυτορρύθμισης, που στη συνέχεια καθιστούν την αιματική ροή στον εγκέφαλο άμεσα εξαρτώμενη από την καρδιακή λειτουργία (Tranmeretal., 1992). Ας σημειωθεί ότι πολλαπλές αλληλεπιδράσεις συμβαίνουν μεταξύ των διαφόρων μορφών καρδιαγγειακών και εγκεφαλοαγγειακών παθήσεων (Chenetal., 2017).

Χρησιμοποιώντας μια μετα-ανάλυση, που περιλαμβάνει 25 μελέτες με συνολικά 2.690 ασθενείς, ο Bilt και οι συνεργάτες του υπέδειξαν ότι η καρδιακή δυσλειτουργία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου, εγκεφαλικής ισχαιμίας και φτωχής έκβασης μετά από SAH (vanderBiltetal., 2009). Βάσει των συσσωρευμένων κλινικών στοιχείων, είναι πιθανό ότι υπάρχει αιτιώδης σχέση μεταξύ εγκεφαλικής βλάβης και καρδιακής δυσλειτουργίας. Ωστόσο, σημαντικό κρίνεται να καθοριστεί εάν η καρδιακή δυσλειτουργία που προκαλείται σε ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο, είναι μία μη – σχετιζόμενη επιπλοκή ή αποτελεί υποκείμενη αιτία του εγκεφαλικού επεισοδίου. Επομένως, η διερεύνηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ εγκεφάλου και καρδιάς μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο έχει μεγάλη κλινική σημασία (Chenetal., 2017).

Πληθώρα τραυματισμών του εγκεφάλου, όπως εγκεφαλικό επεισόδιο (ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, αιμορραγία εγκεφάλου ή SAH), τραυματική εγκεφαλική βλάβη (TraumaticBrainInjury, TBI), όγκος στον εγκέφαλο και διάφορες αιτίες ενδοκρανιακής υπέρτασης, μπορούν να οδηγήσουν σε καρδιακή δυσλειτουργία, αρρυθμίες και καρδιακή ανεπάρκεια. Το σύνδρομο εγκεφάλου-καρδιάς, σε γενικές γραμμές, αναφέρεται σε

καρδιακή βλάβη που προκαλείται από διάφορες εγκεφαλικές διαταραχές. Παρακάτω θα επικεντρωθούμε στην αλληλεπίδραση μεταξύ εγκεφάλου και καρδιάς μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο και θα αναφερθούμε στο ρόλο που διαδραματίζει η θέση και η μετατόπιση των εγκεφαλικών βλαβών στην αλληλεπίδραση εγκεφάλου – καρδιάς, στις κλινικές εκδηλώσεις, στην παθοφυσιολογία και στους μηχανισμούς αλληλεπίδρασης εγκεφάλου – καρδιάς μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο (Chenetal., 2017).

Καρδιακή βλάβη και εγκεφαλικό επεισόδιο υπό το πρίσμα των παραγόντων κινδύνου και της προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου

Οι καρδιακές επιπλοκές που οδηγούν σε νοσηρότητα και ακόμη και θνησιμότητα τις ημέρες αμέσως μετά από οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο περιλαμβάνουν την καρδιακή προσβολή, την συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, την καρδιακή ανακοπή και τους μη φυσιολογικούς καρδιακούς ρυθμούς όπως η κολπική μαρμαρυγή (Samuels, 2007). Οι συγκλίνοντες παράγοντες κινδύνου για τις εγκεφαλοαγγειακές και καρδιαγγειακές παθήσεις όπως η υπέρταση, ο διαβήτης, η υψηλή χοληστερόλη και η ηλικία, επιδεινώνουν την καρδιακή βλάβη, ανεξάρτητα από την αιτία ή τον υποτύπο του εγκεφαλικού επεισοδίου (Wolfetal., 1991). Ως εκ τούτου, τα σοβαρά καρδιακά προβλήματα είναι πιθανότερο να οφείλονται σε συστηματική δυσλειτουργία που προκαλείται από αγγειακή βλάβη, φλεγμονή και ανοσολογικές αποκρίσεις όπως στην υπέρταση και τον διαβήτη, αντί για άμεση νευρωνική αιτιώδη συνάφεια, αν και η εγκεφαλική βλάβη μπορεί να επιδράσει στην επιδείνωση της καρδιακής δυσλειτουργίας (Selvetellaetal., 2003; Verdecchiaetal., 2001). Η μελέτη Framingham ανέφερε ότι η συχνότητα εμφάνισης του εγκεφαλικού επεισοδίου διπλασιάστηκε παρουσία στεφανιαίας νόσου, τριπλασιάστηκε με υπέρταση, τετραπλασιάστηκε με καρδιακή ανεπάρκεια και πενταπλασιάστηκε με κολπική μαρμαρυγή. Επιπλέον, περίπου το 20% των ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων προκλήθηκαν από καρδιακή νόσο, με κύριο παράγοντα κινδύνου την κολπική μαρμαρυγή (Wolf et al., 1991).

Το ιστορικό καρδιαγγειακών παθήσεων και υπέρτασης αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ElectroCardioGraphy, ECG) σε σύγκριση με ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο χωρίς πρωτογενή καρδιακή

νόσο (Khechinashvili and Asplund, 2002). Επιπλέον, ο γηραιός πληθυσμός επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από καρδιακή ανεπάρκεια λόγω δομικών ή λειτουργικών βλαβών της καρδιάς, οι οποίες επηρεάζουν την κοιλιακή πλήρωση αίματος και / ή το κλάσμα εξώθησης (Mosterd and Hoes, 2007).

3.4.1. Καρδιακή βλάβη ως συνέπεια του εγκεφαλικού επεισοδίου

Η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο είναι ο θάνατος από τις καρδιαγγειακές επιπλοκές του. Σε γενικές γραμμές, η καρδιακή βλάβη που προκαλείται από εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να οδηγήσει σε θανατηφόρα, ενδεχομένως δια βίου καρδιακά προβλήματα – όπως καρδιακή ανεπάρκεια – ή ήπια και αντιστρεπτή βλάβη – όπως καρδιομυοπάθεια επαγόμενη από νευρογενές στρες (Neurogenic Stress Cardiomyopathy, NSC) και καρδιομυοπάθεια Takotsubo. Η καρδιακή δυσλειτουργία που εκδηλώνεται κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης μετά από εγκεφαλική βλάβη συνήθως επιλύεται κατά τις επόμενες εβδομάδες παράλληλα με τη βελτίωση της νευρολογικής λειτουργίας (Yoshimura et al., 2008). Ωστόσο, η σταθεροποίηση του ασθενούς σε σχέση με τον τύπο του εγκεφαλικού επεισοδίου υπερσχύει της θεραπείας της καρδιακής δυσλειτουργίας. Η NSC διαγιγνώσκεται βάσει μειωμένου κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF), ανωμαλιών της κίνησης του κοιλιακού τοιχώματος και αυξημένων καρδιακών ενζύμων του ορού. Ενώ η καρδιομυοπάθεια Takotsubo μοιράζεται τα συμπτώματα και την παροδική φύση της NSC, προκαλείται από την ψυχολογική πίεση εν απουσία φυσικής βλάβης στον εγκέφαλο. Το ενδεικτικό σημείο της καρδιομυοπάθειας Takotsubo είναι το σύνδρομο ραγισμένης καρδιάς ή σύνδρομο εν είδη μπαλονιού που προκαλείται από την εξασθένιση των μυϊκών κυττάρων της καρδιάς. Ακόμα, η καρδιομυοπάθεια Takotsubo και η NSC μπορεί να προκαλέσουν ανωμαλίες στην κίνηση των κοιλιακών τοιχωμάτων σε άλλες περιοχές της καρδιάς (vander Bilt et al., 2015; Ghadri et al., 2016). Πολλές μελέτες επικεντρώνονται στην εξασθενημένη συστολή της κοιλίας η οποία οδηγεί σε χαμηλό κλάσμα εξώθησης, αλλά φαίνεται ότι στην NSC διαταράσσεται επίσης και η χαλάρωση της κοιλίας (Chen et al., 2017).

Αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιακή βλάβη

Οι πειραματικές μελέτες σε ζώα καθώς και τα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν μια κλίση της NSC, όπου οι ισχαιμικού – τύπου ανωμαλίες σε ECG ευρίσκονται στο 40-100% των ασθενών με SAH, εκ των οποίων το 5% παρουσιάζουν σοβαρής μορφής καρδιακές αρρυθμίες. Οι καρδιακές αρρυθμίες συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής συννοσηρότητας, παρατεταμένη νοσηλεία σε νοσοκομείο και φτωχή έκβαση ή θάνατο μετά από SAH (Fronteraetal., 2008). Η απειλητική για τη ζωή κοιλιακή αρρυθμία, σχετίζεται επίσης με αυξημένη μάζα CKMB (καρδιακό ισοένζυμο της κινάσης κρεατίνης, CreatinephosphoKinase – MyocardialfractionMass) και αυξημένο επίπεδο Τροπονίνης Τ στην αριστερή πλευρά ασθενών με ενδοεγκεφαλικό αιμορραγικό επεισόδιο (EstanolandMarin, 1975). Τέλος, το 80% των ασθενών εμφανίζουν ισχαιμικού τύπου ECGμεταβολές εντός ενός έτους μετά την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία ή την SAH (Junttilaetal., 2013).

Ο Lee και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι σε ασθενείς με αυθόρμητη και τραυματική αιμορραγία του εγκεφάλου, το 7,2% (χωρίς προηγούμενο ιστορικό ασθενών με καρδιακή νόσο) παρουσίασαν οξεία καρδιακή δυσλειτουργία και το 43% είχαν υπερτροφία LV (Leeetal., 2016). Η οξεία καρδιακή δυσλειτουργία σχετίζεται ανεξάρτητα με ενδονοσοκομειακό θάνατο (HaysandDiringer, 2006; Leeetal., 2016) καθώς επίσης και με έκβαση μειωμένης λειτουργικότητας μεταξύ του χρονικού διαστήματος του ενός έτους (Junttilaetal., 2013). Επιπρόσθετα, η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (Left – VentricularDiastolicDysfunction, LVDD) αντικατοπτρίζει ανωμαλίες στην κολπική πλήρωση με φλεβική επιστροφή, κολπική συστολή και δυνατότητες κοιλιακής χαλάρωσης. Ενώ η LVDD είναι μια αιτία καρδιοεμβολικού εγκεφαλικού επεισοδίου (εμφανίζεται στο 15% -25% του πληθυσμού, με τον κίνδυνο να αυξάνεται με την ηλικία και την υπέρταση [Parketal., 2016]), περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με SAH αναπτύσσουν LVDD, παρόλο που υπέστησαν εγκεφαλικό επεισόδιο μη καρδιοεμβολικής προέλευσης (Chenetal., 2017).

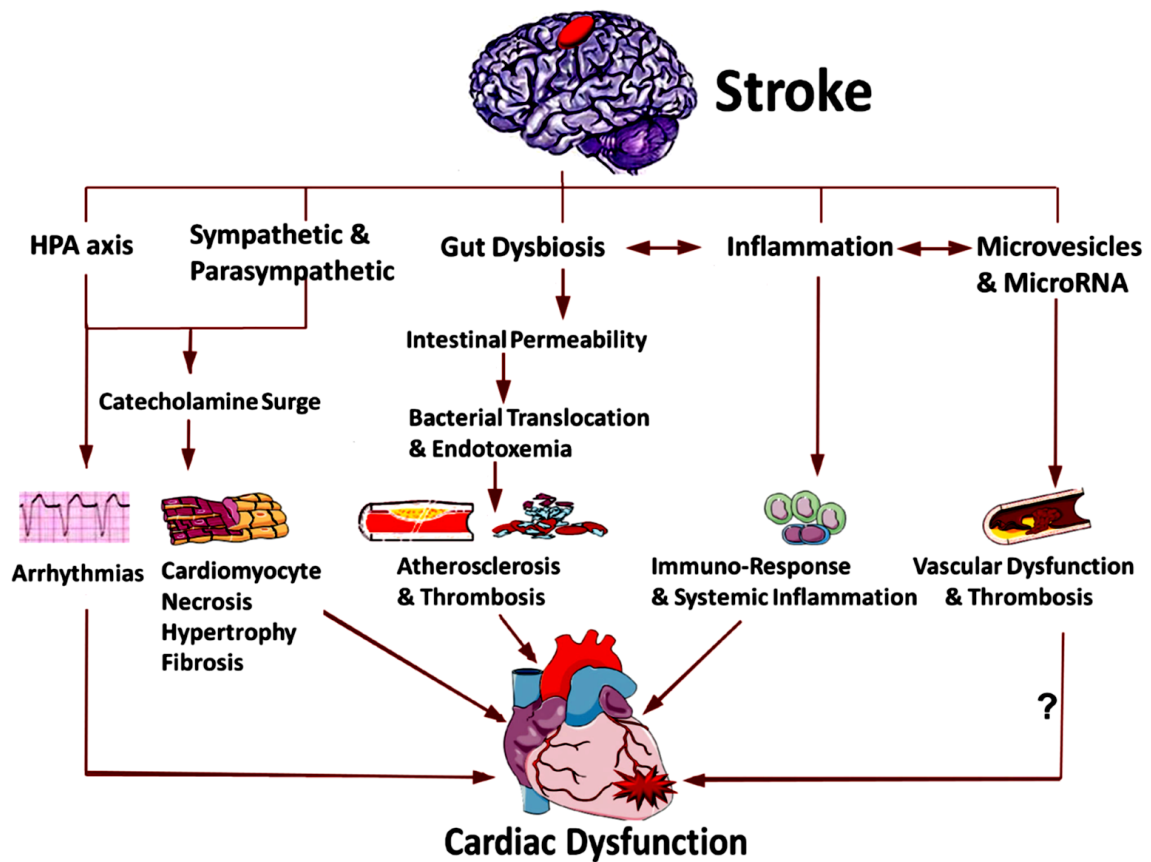
Ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιακή βλάβη

Ο κίνδυνος καρδιακών επιπλοκών αυξάνεται αναλογικά με τη σοβαρότητα του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και των νευρολογικών ελλειμμάτων που προκύπτουν (Yoshimuraetal., 2008). Παρομοίως, η μειωμένη καρδιακή λειτουργία ως συνέπεια σοβαρού οξέος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου αποτελεί έναν δείκτη πρόβλεψης χειρότερης λειτουργικής έκβασης και δευτερογενών επιπλοκών (αγγειοσπασμός, καθυστερημένη εγκεφαλική ισχαιμία, πνευμονικό οίδημα), οι οποίες απαιτούν ενεργή διαχείριση (Milionisetal., 2013). Πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν ότι το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να προκαλέσει καρδιακή δυσλειτουργία ακόμη και εν απουσία παραγόντων κινδύνου και προϋπάρχουσων καρδιακών παθήσεων(KolinandNorris, 2007). Πιο συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών μετά από ένα οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, το 19,0% των ασθενών πάσχει από τουλάχιστον ένα σοβαρό καρδιακό ανεπιθύμητο συμβάν· το 28,5% των ασθενών εμφανίζουν LVEF κάτω του 50% και το 13-29% των ασθενών παρουσιάζει συστολική δυσλειτουργία (Prosseretal., 2007; Rauhetal., 1996). Επίσης, περίπου το 67% των ασθενών με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο εμφανίζουν ισχαιμικού ή / και αρρυθμικού τύπου ECG ανωμαλίες τις πρώτες 24 ώρες μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο (Lavyetal., 1974). Ως εκ τούτου, οι καρδιακές αρρυθμίες είναι συνηθισμένες αιτίες θανάτου μετά από οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (KolinandNorris, 1984), ενώ περίπου το 88% των ασθενών με εγκεφαλικό επεισόδιο που έχουν υποστεί βλάβη στα νησίδια του φλοιού του δεξιού ημισφαιρίου του εγκεφάλου αναπτύσσουν μυοκαρδιακή βλάβη τις εβδομάδες που ακολουθούν μετά το ισχαιμικό επεισόδιο (Chenetal., 2017).

Το εγκεφαλικό επεισόδιο (κενοτοπιώδης υπότυπος) προκαλεί επίσης καρδιακά προβλήματα σε έως 70% των ασθενών, με κλινικές εκδηλώσεις όπως ECG αλλαγές, μειωμένη LVEF, ανωμαλίες κίνησης του κοιλιακού τοιχώματος και αυξήσεις των καρδιακών ενζύμων του ορού (McDermottetal., 1994; Rauhetal., 1996). Ωστόσο, υπάρχει μια έλλειψη μελετών διερεύνησης των μηχανισμών πρόκλησης καρδιακής δυσλειτουργίας λόγω μικρού ή κενοτοπιώδη εγκεφαλικού επεισοδίου τόσο σε κλινικές όσο και σε πειραματικές έρευνες (Chenetal., 2017).

3.4.2. Μηχανισμοί αλληλεπίδρασης εγκεφάλου – καρδιάς μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο

Οι μηχανισμοί αλληλεπίδρασης του εγκεφάλου και της καρδιάς που οδηγούν σε καρδιακή
δυσλειτουργία μετά από τραυματισμό του εγκεφάλου συζητούνται παρακάτω και
συνοψίζονται στο Σχήμα 3-1(Chenetal., 2017).



Σχήμα 3-1: Περίληψη των μηχανισμών αλληλεπίδρασης εγκεφάλου – καρδιάς μετά από εγκεφαλικό
επεισόδιο. Η καρδιακή δυσλειτουργία μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο μπορεί να προκληθεί από διάφορους
μηχανισμούς, όπως ενεργοποίηση του άξονα HPA, συμπαθητική και παρασυμπαθητική ρύθμιση, αύξηση
των κατεχολαμινών, δυσβολίων μικροβίων στο έντερο, ανοσολογικές αντιδράσεις και φλεγμονή.

(Πηγή: Chenetal., 2017)

Άξονας υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων (Hypothalamic – Pituitary – Adrenal, HPA), αύξηση κατεχολαμινών και συμπαθητική/παρασυμπαθητική ρύθμιση μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο

Πολλοί ασθενείς εμφανίζουν πρώιμης έναρξης κατάθλιψη που σχετίζεται με το βαθμό των λειτουργικών ελλειμμάτων, ή καθυστερημένης έναρξης κατάθλιψη. Η κατάθλιψη που έπεται ενός εγκεφαλικού επεισοδίου συμπεριλαμβανομένου του άγχους, του φόβου και του stress είναι τόσο ψυχολογικής όσο και βιοχημικής φύσης και εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την έκταση των νευρολογικών λειτουργικών ελλειμμάτων (Hachinski, 1999; Loubinouxetal., 2012). Επίσης, το ισχαιμικό στρες μπορεί να προκαλέσει καρδιομυοπάθεια Takotsubo (Yoshimuraetal., 2008). Ο άξονας HPA αποτελεί τον κύριο ρυθμιστή των ορμονών του σώματος που αφομοιώνονται σε συναισθήματα, άγχος, κατάσταση φυσικής δραστηριότητας και μεταβολισμό 56 (RosmondandBjorntorp, 2000). Ο άξονας HPA, ο οποίος αποτελείται από τις πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των 3 ενδοκρινών αδένων: του υποθαλάμου, της υπόφυσης και των επινεφριδίων, αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό τμήμα του νευροενδοκρινικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, ο υποθαλαμικός παρακοιλιακός πυρήνας είναι το κύριο κέντρο ελέγχου του HPA και εκκρίνει τον παράγοντα ή ορμόνη απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης και την αγγειοπιεσίνη, που διεγείρουν την υπόφυση προς απελευθέρωση της αδρενο-κορτικοτροπικής-ορμόνης (Adreno – Cortico – Tropic – Hormone, ACTH), ειδικά υπό στρεσογόνες συνθήκες (Whitnall, 1993). Η ACTH, με τη σειρά της, διεγείρει τον αδέν των επινεφριδίων προς απελευθέρωση της στεροειδούς ορμόνης, κορτιζόλης. Ας τονιστεί ότι, τα επίπεδα κορτιζόλης στον ορό του αίματος έχουν συσχετιστεί με τη σοβαρότητα του εγκεφαλικού επεισοδίου και την έκταση της βλάβης (Christensenetal., 2004). Η παρατεταμένη αύξηση της κορτιζόλης μπορεί να είναι νευροτοξική και έχει συσχετιστεί με αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας από εγκεφαλικό επεισόδιο (Barugh et al., 2014).

Η διέγερση του υποθαλάμου ενεργοποιεί τον συμπαθητικό τόνο και προκαλεί ECG ανωμαλίες, αρρυθμίες και νέκρωση του μυοκαρδίου (Melvilleetal., 1963). Σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε αρουραίους που υποβλήθηκαν σε ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, έχει δειχθεί ότι η ενεργοποίηση του παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου προκαλεί ισχαιμίες που προκαλούνται από το γλουταμινικό μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων N-μεθυλ-D-ασπαρτικό οξέος (N – Methyl – D – Asparticacid,

NMDA)(Jiaetal., 2015).Εν αντιθέσει, η μείωση της δραστηριότητας του παρακοιλιακού πυρήνα προάγει την ανάκτηση της καρδιακής λειτουργίας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (Infangeretal., 2010).

Επιπρόσθετα, η ενεργοποίηση του άξονα HPA μετά από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο προκαλεί σημαντική αύξηση των κατεχολαμινών (Fassbenderetal., 1994). Η υπόθεση της αύξησης των κατεχολαμινών είναι ο ευρύτερα αποδεκτός μηχανισμός αλληλεπίδρασης εγκεφάλου-καρδιάς. Ειδικότερα, η θεωρία της αύξησης των κατεχολαμινών έχει συνδεθεί στενά με καρδιακή βλάβη μετά από φυσικούς και συναισθηματικούς στρεσογόνους παράγοντες και μπορεί να προκαλέσει καρδιακή υπερτροφία ή ισχαιμία του μυοκαρδίου (Samuels, 1987; Schomig, 1990).

Το αυτόνομο νευρικό σύστημα ρυθμίζει την απελευθέρωση των κατεχολαμινών από τα επινεφρίδια. Ο τραυματισμός του εγκεφάλου μπορεί να προκαλέσει αυξημένο συμπαθητικό τόνο με μία επιπρόσθετη αύξηση της έκκρισης των κατεχολαμινών. Ως εκ τούτου, ο νευρολογικός τραυματισμός προκαλεί αύξηση των επιπέδων των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών και μαζική απελευθέρωση κατεχολαμινών από τις νευρικές απολήξεις του μυοκαρδίου προκαλώντας τοξικότητα στα καρδιομυοκύτταρα (Mertesetal., 1994). Επομένως, μακροπρόθεσμα αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών στον ορό του αίματος προάγει την καρδιοτοξικότητα (Costaetal., 2011) και μπορεί να προκαλέσει οίδημα σε περιοχές υποκινησίας, παροδική ίνωση, φλεγμονή και νέκρωση (Eiteletal., 2011; Nefetal., 2009). Επί τούτου, τα αυξημένα επίπεδα κατεχολαμίνης συσχετίζονται με βλάβη του μυοκαρδίου μετά από SAH, ενώ η διέγερση του υποθαλάμου προκαλεί ECG αλλαγές χωρίς σχετική βλάβη του μυοκαρδίου (Cruickshanketal., 1974; WeinbergandFuster, 1960).

Οι κατεχολαμίνες δρουν στην καρδιά μέσω β – υποδοχέων αυξάνοντας τη δύναμη και το ρυθμό της συστολής (Mossetal., 2015). Οι β – υποδοχείς συνδέονται με τη διεγερτική G πρωτεΐνη και μαζί ενεργοποιούν την αδενυλική κυκλάση και αυξάνουν το κυτοσολικό cAMP. Έπειτα, το cAMP συνδέεται με τις ρυθμιστικές υπομονάδες της πρωτεϊνικής κινάσης A, η οποία φωσφορυλιώνει τα κανάλια Ca^{2+} και την σαρκοπλασματική φωσφολαμπάνη οποία υπερφορτώνει τα μιτοχόνδρια με Ca^{2+} . Η υπερφόρτωση των μιτοχονδρίων με Ca^{2+} , με τη σειρά της, πυροδοτεί το οξειδωτικό στρες και το

επακόλουθο άνοιγμα των πόρων μετάπτωσης της διαπερατότητας της εσωτερικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα οσμωτική διόγκωση και απώλεια σύνθεσης ATP, γεγονός που οδηγεί στο θάνατο των κυττάρων του μυοκαρδίου (Sainietal., 2006).

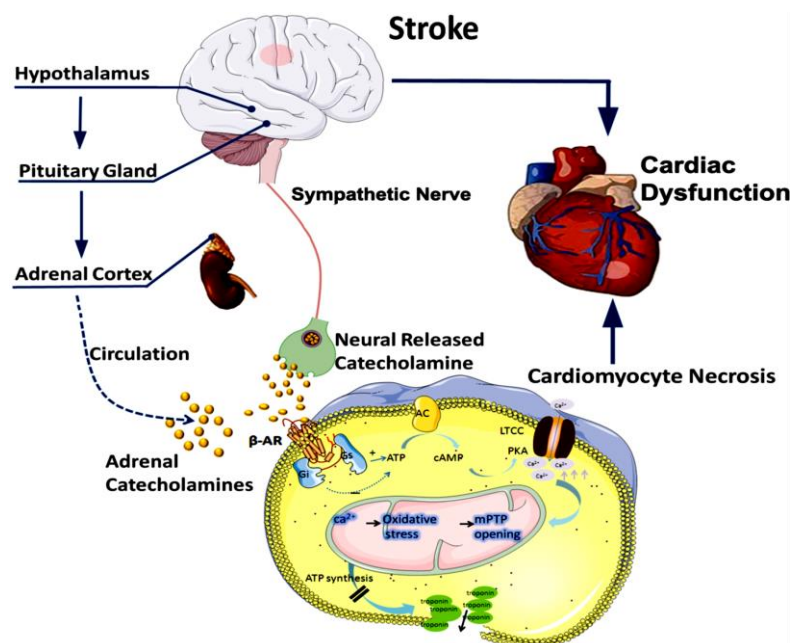
Σε πολλές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί κατά καιρούς, έχει περιγραφεί εκτενώς η συμπαθητική και παρασυμπαθητική φυσιολογία καθώς και η ρύθμιση της αλληλεπίδρασης εγκεφάλου – καρδιάς (TahsiliandGeocadin, 2017). Ο πρόσθιος εγκέφαλος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε ασθενείς με αιμορραγικό και ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η διέγερση της τροχιακής επιφάνειας του μετωπιαίου λοβού επηρεάζει την αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα (Halletal., 1977). Επιπρόσθετα, ο νησιώδης φλοιός θεωρείται ως ζωτικό τμήμα του κεντρικού αυτόνομου δικτύου (SorosandHachinski, 2012). Οι ισχαιμικές αλλοιώσεις στον νησιώδη φλοιό αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιακής επιπλοκής και μπορεί να προκαλέσουν μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, καρδιακές αρρυθμίες και μυοκυτόλυση (OzdemirandHachinski., 2008; Sanderetal., 2001). Η θέση της ισχαιμικής βλάβης επηρεάζει επίσης την καρδιακή λειτουργία μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο και πολυάριθμες μελέτες έχουν αναφέρει καρδιακή δυσλειτουργία μετά από ισχαιμική βλάβη τόσο στον αριστερό όσο και στο δεξιό νησιώδη φλοιό (Minetal., 2009; SorosandHachinski, 2012). Ας σημειωθεί ότι, το δεξί ημισφαίριο, που ελέγχει κυρίως την συμπαθητική δραστηριότητα, ενώ η παρασυμπαθητική δραστηριότητα ελέγχεται κυρίως από το αριστερό ημισφαίριο (WeinbergandFuster, 1960). Οι αλλοιώσεις στο δεξιό νησιώδη φλοιό συνδέονται με υψηλότερη θνησιμότητα σε πρώιμο στάδιο σε σύγκριση με άλλες θέσεις (Christensenetal., 2005). Στον αντίποδα, εγκεφαλικά επεισόδια στο αριστερό ημισφαίριο σχετίζονται με λιγότερες περιπτώσεις αρρυθμιών, αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης εκβάσεων καρδιακών παρενεργειών, αυξημένη μακροχρόνια θνησιμότητα και μειωμένη κίνηση του καρδιακού τοιχώματος σε σύγκριση με εγκεφαλικά επεισόδια σε άλλες θέσεις (Algraetal., 2003; Laowattanaetal., 2006).

Τέλος, η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που παρατηρήθηκε στην οξεία φάση της SAH προκαλεί βλάβη του μυοκαρδίου και συμβάλλει στην ανάπτυξη καρδιακής δυσλειτουργίας (Masudaetal., 2002). Επομένως, η εντατική παρακολούθηση της καρδιάς θα είναι ιδιαίτερα σημαντική για ασθενείς με βλάβες στο φλοιό του εγκεφάλου. Το Σχήμα 3-2 συνοψίζει το ρόλο του άξονα HPA, την αύξηση των

κατεχολαμινών και τη συμπαθητική/παρασυμπαθητική ρύθμιση που διαμεσολαβούν σε καρδιακή δυσλειτουργία μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο (Chenetal., 2017).

Ανοσοαντίδραση και συστηματική φλεγμονή μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο

Η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος που οδηγεί σε φλεγμονή μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην εξέλιξη του εγκεφαλικού επεισοδίου. Η πολύπλοκη αλληλεπίδραση των τοπικών και συστηματικών φλεγμονωδών αποκρίσεων που μπορεί να μεσολαβούν στην αλληλεπίδραση εγκεφάλου – καρδιάς μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο συνοψίζεται στο Σχήμα 3-2 (Chenetal., 2017).



Σχήμα 3-2: Ο άξονας HPA, η αύξηση των κατεχολαμινών και η συμπαθητική/παρασυμπαθητική ρύθμιση προκαλούν καρδιακή δυσλειτουργία μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο

(Πηγή: Chenetal., 2017)

Στην οξεία φάση της εγκεφαλικής βλάβης, τοπικές φλεγμονώδεις αποκρίσεις στο εγκεφαλικό παρέγχυμα συμπεριλαμβανομένων της μικρογλοΐωσης, της αστρογλοΐωσης και της έκκρισης κυτοκίνης / χημειοκίνης, εμφανίζονται ταυτόχρονα με την ενεργοποίηση

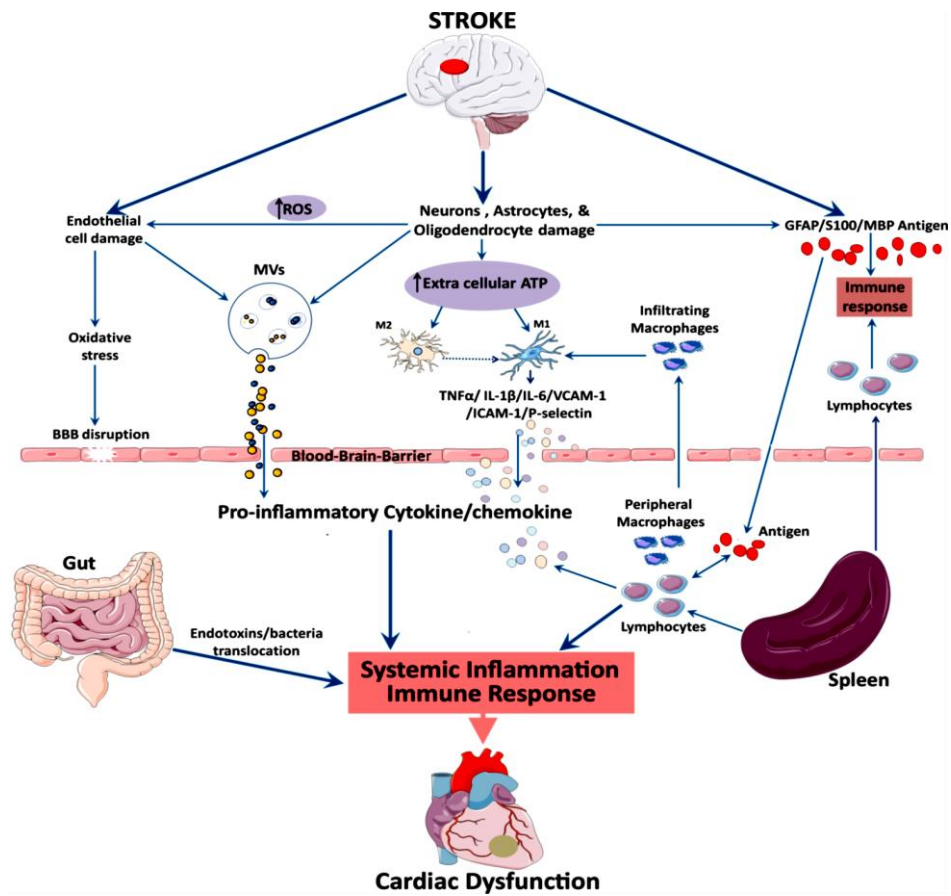
των ενδοθηλιακών κυττάρων (Gaubertietal., 2014). Η ισχαιμία μπορεί να οδηγήσει άμεσα ή έμμεσα σε βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων, μέσω της απελευθέρωσης αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ReactiveOxygenSpecies, ROS). Τα ενδοθηλιακά κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη μπορούν να αυξήσουν το οξειδωτικό στρες και να διαρρήξουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BloodBrainBarrier, BBB) (Dolletal., 2014). Επιπλέον, στη θέση της φλεγμονής, τα ενδοθηλιακά κύτταρα που έχουν υποστεί βλάβη σε συνδυασμό με τα αστροκύτταρα που μπορούν να αποβάλλουν εξωκυτταρικά κυστίδια, διαπερνούν τον BBB ταχέως και εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος. Κατά την άφιξη τους σε περιφερειακά όργανα όπως το ήπαρ, το πρωτεϊνικό και microRNA (miR) φορτίο αυτών των ενδοθηλιακών κυττάρων και των εξωκυτταρικών κυστιδίων που προέρχονται από τα αστροκύτταρα, ρυθμίζουν την οξεία απόκριση κυτοκίνης και μεσολαβούν στην μεταφορά των περιφερικών ανοσοκυττάρων στον τραυματισμένο ιστό του εγκεφάλου (Dickensetal., 2017).

Η διάρρηξη του BBB διευκολύνει την διείσδυση των περιφερικών μακροφάγων και ουδετερόφιλων στον εγκέφαλο μετά την εμφάνιση ενός εγκεφαλικού επεισοδίου (Emsleyetal., 2003; Gelderblometal., 2009). Ως συνέπεια της εκδήλωσης ισχαιμίας, παρατηρείται αύξηση του εξωκυτταρικού ATP ως αποτέλεσμα της νευρωνικής και γλοιακής εκπόλωσης (αποπόλωση νευρωνικών και νευρογλοιακών κυττάρων) και βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης των τραυματισμένων εγκεφαλικών κυττάρων. Τα υψηλά επίπεδα εξωκυτταρικού ATP μπορούν να ενεργοποιήσουν τα μικρογλοία και να διεγείρουν την παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών (IadecolaandAnrather, 2011).

Τα μικρογλοία και τα μακροφάγα μπορεί να εικάζουν για έναν νευροεκφυλιστικό φαινότυπο M1 και αυξάνουν τη φλεγμονή απελευθερώνοντας προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (IadecolaandAnrather, 2011). Κατά το πρώτο χρονικό διάστημα (λίγα λεπτά έως ώρες) μετά την έναρξη του εγκεφαλικού επεισοδίου, παρατηρείται αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (ιντερλευκίνες [IL-6, IL-1β], TNF-α, κλπ.), ιντεγκρινών, μορίων προσκόλλησης (VCAM-1, ICAM-1, P-σελεκτίνη κλπ.), χημειοκινών και μορίων υποδοχέα (IadecolaandAnrather, 2011; Lieszetal., 2011; YilmazandGranger, 2010). Αυτά τα προφλεγμονώδη μόρια μπορούν να βλάψουν περαιτέρω το BBB, να ξεκινήσουν την «στρατολόγηση» περιφερικών ανοσοκυττάρων στην εγκεφαλική μικροκυκλοφορία και στον ισχαιμικό εγκέφαλο, καθώς επίσης και να διαπεράσουν το BBB και να εισέλθουν

στην κυκλοφορία προκαλώντας συστηματική φλεγμονή (YilmazandGranger, 2010). Από την άλλη πλευρά, τα μικρογλοία και τα μακροφάγα μπορούν επίσης να εικάζουν για έναν αντιφλεγμονώδη φαινότυπο M2 ή/και για «καθαρά» κυτταρικά θραύματα από τον τραυματισμένο εγκέφαλο (IadecolaandAnrather, 2011).

Οι συστηματικές φλεγμονώδεις αποκρίσεις οδηγούνται κυρίως από έναν αριθμό κυτοκινών, χημειοκινών, ορμονών στρες καθώς επίσης υπόκεινται και σε παρασυμπαθητική / συμπαθητική ρύθμιση (Anetal., 2014). Σε οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, η εισροή λεμφοκυττάρων αρχίζει περίπου 48 ώρες μετά το επεισόδιο και τα εισβάλλοντα T – λεμφοκύτταρα προάγουν επιβλαβείς φλεγμονώδεις καταρράκτες και προκαλούν καθυστερημένη εγκεφαλική βλάβη (Emsleyetal., 2003; Lieszetal., 2011). Ενώ ένα βέλτιστο επίπεδο διήθησης λευκοκυττάρων είναι επωφελές για τον ισχαιμικό εγκέφαλο, σε περίσσεια οδηγούν σε αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση με αποτέλεσμα την φτωχή έκβαση ή ακόμη και τη θνησιμότητα (IadecolaandAnrather, 2011; Lieszetal., 2011; YilmazandGranger, 2010). Τέλος, σε ένα ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, η σπλήνα διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη μεσολάβηση της απόκρισης του περιφερειακού ανοσοποιητικού συστήματος, με την αύξηση των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων και των προφλεγμονωδών κυτοκινών και χημειοκινών όπως οι TNF-α, MCP-1, IFN-γ, IL-6 και IL-2, επιδεινώνοντας τη φλεγμονή στην οξεία φάση μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο (Offneretal., 2006). Σπληνεκτομή 8 εβδομάδες μετά από χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια αναφέρθηκε ότι βελτιώνει σημαντικά τη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας και μειώνει την υπερτροφία των καρδιομυοκυττάρων, γεγονός που υποδηλώνει το δυνητικό της ρόλο στην καρδιακή λειτουργία (Ismahiletal., 2014).



Σχήμα 3-3: Ο ρόλος της ανοσολογικής απόκρισης και φλεγμονής στην πρόκληση καρδιακής
δυσλειτουργίας μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο

(Πηγή: Chenetal., 2017)

4. Η διατροφική αξία του ελαιολάδου (και η συμβολή του στην υγεία του καρδιαγγειακού)

4.1. Ο καρπός της ελιάς και τα ποιοτικά χαρακτηριστικά του

Ο καρπός της ελιάς, ίσως του δημοφιλέστερου καρπού στη λεκάνη της Μεσογείου, είναι ο καρπός του ελαιόδεντρου ο οποίος είναι ιδιαίτερα πλούσιος σε λιπαρά οξέα και περισσότερο σε ελαϊκό οξύ το οποίο αντιπροσωπεύει σχεδόν το 75% των λιπαρών οξέων. Η ελιά ανθοφορεί περίπου κοντά στο Μάιο και η συγκομιδή των καρπών πραγματοποιείται κατά τα τέλη του φθινοπώρου ή στις αρχές του χειμώνα, και για την κατανάλωση των καρπών του πρέπει να μεσολαβήσει ορισμένο χρονικό διάστημα όπου θα πραγματοποιηθεί μία διαδικασία για τη μείωση της πικρής γεύσης της ελιάς. Η πικρή γεύση της ελιάς οφείλεται σε μία ουσία η οποία ονομάζεται ελαιοευρωπαϊνή, στην οποία τείνει να αποδοθεί ο αντιφλεγμονώδης, ο αντιμικροβιακός και ο αντικαρκινικός χαρακτήρας του ελαιολάδου (Omar, 2010).

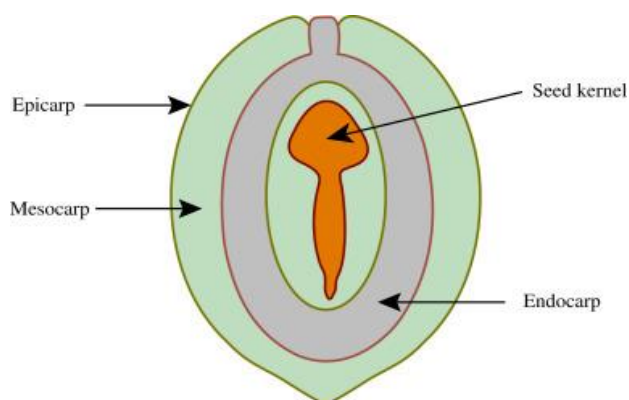


Εικόνα 4-1: Ελαιώνες

(Πηγή: <https://www.oliveoiltimes.com/olive-oil-business/sharing-harvest-olive-oil-cs-as-tree-adoption-programs/55179>)

Οι ποικιλίες της ελιάς είναι πολυάριθμες, με την πιο γνωστή κατηγοριοποίηση να συνιστά τη διάκρισή τους σε μαύρες και πράσινες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα μαύρης ελιάς αποτελούν οι ελιές Καλαμών, και οι γαλλικές ελιές Nicoise των οποίων η απόχρωση κυμαίνεται από μωβ έως μαύρη, ωριμάζουν σε άλμη πριν καταναλωθούν και σε κάποιες περιπτώσεις προστίθενται στις συσκευασίες πώλησής τους και βότανα. Παράδειγμα πράσινης ελιάς είναι, οι Μανζανίλα από την Ισπανία και οι Πικολίνε από την Ιταλία, οι οποίες επίσης ωριμάζουν σε άλμη ή ορισμένες φορές και σε γαλακτικό οξύ. Η ύπαρξη των προγόνων των ποικιλιών αυτών τοποθετείται στο 6000 π.Χ. στη λεκάνη της Μεσογείου όπως προκύπτει από καταγραφές βοτανολόγων οι οποίες δημοσιεύθηκαν γύρω στο 1950 (Besnard, 2018).

Η ελιά έχει τρία μέρη, το φλοιό ή αλλιώς επικάρπιο, τη σάρκα ή το μεσοκάρπιο και τον πυρήνα (Εικόνα 4-2). Οι ελιές ανάλογα με το μέγεθος του πυρήνα τους διακρίνονται σε μεσοπύρηνες, μικροπύρηνες και μακροπύρηνες. Το χρώμα της ελιάς κυμαίνεται από πράσινο έως βαθύ καφέ ή μαύρο, διαφοροποιείται στη φάση της ωρίμανσης ενώ ο καρπός ευρίσκεται επάνω στο δέντρο και, σε αντίθεση με την υφή της, δεν επηρεάζεται και από τις μεθόδους επεξεργασίας του καρπού την ελιάς (Ghanbarietal., 2012).



Εικόνα 4-2: Τρία μέρη της ελιάς: επικάρπιο, σάρκα ή μεσοκάρπιο και πυρήνας

(Πηγή: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123756886101008>)

Η ελιά έχει συγκεκριμένα ποιοτικά χαρακτηριστικά τα οποία προσδίδουν ποιότητα στον καρπό και κατ' επέκταση και στο ελαιόλαδο που παράγεται από συγκεκριμένες ποικιλίες. Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι το μέγεθος του καρπού, το μέγεθος του πυρήνα, η

επιδερμίδα του ελαιοκάρπου, και η περιεκτικότητα του ελαιοκάρπου σε σάκχαρα και έλαια. Πιο συγκεκριμένα, είτε η ελιά είναι βρώσιμη ή χρησιμοποιείται στη δημιουργία ελαιολάδου, η σχέση του βάρους της σάρκας προς το βάρος του πυρήνα πρέπει να είναι μεγάλη προκειμένου να υπάρχει σάρκα. Ο λόγος αυτός είναι μεγαλύτερος στις μικροπύρηνες απ' ότι είναι στις μεσοπύρηνες ή στις μακροπύρηνες. Όσο μεγαλύτερος είναι ο λόγος αυτός τόσο μεγαλύτερη είναι η αξία της ελιάς στο εμπόριο (Ghanbarietal., 2012).

Το περίβλημα της ελιάς, δηλαδή ο ελαιόκαρπος, είναι πλούσιος σε νερό και κατά κανόνα είναι ελαστικός και όχι εύθραυστος προκειμένου να αντέχει στις αντίξοες συνθήκες ή στους τρόπους επεξεργασίας που υφίστανται στα διαφορετικά στάδια της παραγωγής. Επιπρόσθετα όταν τα σάκχαρα του ελαιοκάρπου είναι σε υψηλά επίπεδα είναι ευκολότερη η συντήρηση της ελιάς, και αντίστροφα η περιεκτικότητα του ελαιοκάρπου σε έλαια πρέπει να είναι μικρότερη από 20% διαφορετικά επηρεάζεται η υφή του σε πρώτη φάση και τα χαρακτηριστικά του σε δεύτερο επίπεδο (Ghanbarietal., 2012).

Εκτός από τις τεχνητώς μαύρες ελιές όλοι οι άλλοι εμπορικοί τύποι επιτραπέζιων ελιών εμφανίζουν χαρακτηριστική οσμή. Η γεύση της βρώσιμης ελιάς οφείλεται κυρίως στο μαγειρικό αλάτι που διαχέεται στην σάρκα, σε οργανικά οξέα, στην ελαιο-ευρωπαϊνή και άλλα φαινολικά συστατικά καθώς και σε άλλα συστατικά μικρότερου ενδιαφέροντος (Ghanbarietal., 2012).

Τέλος, όσο μεγαλύτερη είναι η συνεκτικότητα της σάρκας τόσο καλύτερης ποιότητας είναι το τελικό προϊόν. Η συνεκτικότητα φτάνει στο βέλτιστο της στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης του καρπού και στη συνέχεια μειώνεται (Blekas G, 2002).

4.2. Διατροφική αξία της ελιάς και του ελαιολάδου

Η ελιά εντάσσεται στη διατροφική ομάδα των λιπών, περιέχει όμως πρωτεΐνες και υδατάνθρακες και περίπου δέκα ελιές ισοδυναμούν με 45 θερμίδες, με άλλα λόγια είναι ένα ισοδύναμο λίπους. Οι ελιές περιέχουν εκτός από μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά, όπως είναι το ασβέστιο, η βιταμίνη E, ο σίδηρος, το μαγνήσιο και το

κάλιομεταξύ άλλων, είναι πλούσιες και σε αντιοξειδωτικά όπως θα αναλυθεί παρακάτω, αλλά και σε νάτριο το οποίο δε βρίσκεται στον καρπό αλλά στην άλμη στην οποία συντηρείται ο καρπός (Debickaetal., 2018).



Εικόνα 4-3: Συνοπτική επισκόπηση χαρακτηριστικών και τυπών του ελαιολάδου

(Πηγή: <https://www.ayurtimes.com/olive-oil-types-benefits-nutrition-facts/>)

Ελαιόλαδο είναι το λάδι το οποίο προκύπτει από τη σύνθλιψη του καρπού της ελιάς, η οποία πραγματοποιείται με μηχανικό τρόπο σε συνθήκες οι οποίες δε διαφοροποιούν τα γενικότερα και οργανοληπτικά χαρακτηριστικά του καρπού και κατά επέκταση του ελαίου. Τα στάδια παραγωγής του ελαιολάδου περιλαμβάνουν την πλύση, την καθίζηση, τη φυγοκέντρηση και τη διήθηση (Εικόνα 4-4) (Κυριτσάκη, 2007). Τα είδη του ελαιολάδου μπορεί να είναι ποικίλα, ενώ χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι το πυρηνέλαιο και το παρθένο ελαιόλαδο.

Η βιολογική καλλιέργεια της ελιάς διέπεται από αρχές προστασίας του περιβάλλοντος, όπως είναι η μειωμένη χρήση φυτοφαρμάκων και λιπασμάτων ενώ παράλληλα εφαρμόζονται μέθοδοι αναζωογόνησης του εδάφους του ελαιώνα προκειμένου να χρησιμοποιούνται ακόμη λιγότερα φυτοφάρμακα και να εξασφαλίζεται η βέλτιστη δυνατή ποιότητα του παραγόμενου καρπού. Πιο συγκεκριμένα, στις βιολογικές καλλιέργειες δε

χρησιμοποιούνται φαρμακευτικά σκευάσματα σε κανένα στάδιο της παραγωγής, ενώ αντί για χημικά λιπάσματα χρησιμοποιείται παραδοσιακά κοπριά όπως συνέβαινε παλαιότερα στις καλλιέργειες, έπειτα ο καρπός της ελιάς συλλέγεται με τα χέρια και όχι με μηχανήματα προκειμένου να μην «τραυματίζεται» ο καρπός και να μη χάνονται οι θρεπτικές ουσίες, ενώ η επεξεργασία του καρπού μετέπειτα πραγματοποιείται σε κρύο νερό και όχι σε χημικά, προκειμένου να αποφευχθεί η καταστροφή του καρπού της.



Εικόνα 4-4: Εξοπλισμός παραγωγής ελαιολάδου

(Πηγή: <http://www.aquariusnz.co.nz/products/30kg-per-hour-olive-oil-equipment>)

Η διαδικασία κατά την οποία εξάγεται ελαιόλαδο καλείται έκθλιψη και μπορεί να πραγματοποιηθεί και σε χαμηλές θερμοκρασίες χαμηλές, δηλαδή έως 27 βαθμούς Κελσίου, οπότε καλείται ψυχρή έκθλιψη και από αυτήν μπορεί να παραχθεί το αγουρέλαιο και το αρωματισμένο ελαιόλαδο. Το αγουρέλαιο, όπως προδίδει και η λέξη παράγεται παραδοσιακά με τη μέθοδο της ψυχρής έκθλιψης από ελιές με χαρακτηριστικό βαθύ πράσινο χρώμα οι οποίες ακόμη δεν έχουν ωριμάσει και θεωρείται το πλέον υψηλής διατροφικής και φαρμακευτικής αξίας ελαιόλαδο. Το αρωματισμένο ελαιόλαδο παράγεται επίσης με τη βοήθεια της ψυχρής έκθλιψης και σε σχέση με το κοινό ελαιόλαδο έχει χαρακτηριστική οσμή από διάφορα βότανα που χρησιμοποιούνται κατά την παρασκευή του (Paradisoetal., 2016).

4.3. Η χημική σύσταση του ελαιολάδου: τα φωσφολιπίδια και οι πρωτεΐνες

Το ελαιόλαδο αποτελείται από σαπωνοποιήσιμα και από μη σαπωνοποιήσιμα συστατικά, δηλαδή από τριγλυκερίδια, ελεύθερα λιπαρά οξέα και φωσφατίδια τα οποία καλούνται και ήσσονα συστατικά, καθώς και από υδρογονάνθρακες και λιπαρές αλκοόλες. Επιπρόσθετα, αποτελείται και από πλήθος αντιοξειδωτικών ουσιών, όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια (Boskou et al., 2006).

Τα λεγόμενα αντιοξειδωτικά του ελαιολάδου, όπως και άλλων πολυάριθμων φυσικών προϊόντων, είναι ενώσεις οι οποίες έχουν ανακαλυφθεί στο ελαιόλαδο τις τελευταίες δεκαετίες, καθώς νωρίτερα είχε παρατηρηθεί, από διατροφολογικής άποψης, ότι η κατανάλωση ελαιολάδου είναι ωφέλιμη για τον έλεγχο συγκεκριμένων χρόνιων νοσημάτων. Οι παθήσεις αυτές έχουν συσχετισθεί με μηχανισμούς οξείδωσης μέσα στον οργανισμό, οι οποίοι παράγουν τα ενεργά είδη οξυγόνου, όπως είναι οι υδροξυλομάδες, το υπεροξείδιο του υδρογόνου, καθώς και άλλα ανιόντα. Τα ενεργά είδη οξυγόνου είναι βλαπτικά στη φυσιολογική δράση ορισμένων βιομορίων και συμβάλλουν, όπως πιστεύεται, στην πρόκληση χρόνιων ασθενειών. Τα αντιοξειδωτικά, μπλοκάρουν τη δράση των μορίων αυτών με αποτέλεσμα να δρουν υπέρ της υγιούς λειτουργίας του οργανισμού (Boskou, 2006).

4.3.1. Φαινόλες

Τα αντιοξειδωτικά του ελαιολάδου είναι πρωταρχικά οι φαινόλες, ενώσεις που ανιχνεύονται στο ελαιόλαδο σε συγκέντρωση 50 έως 1.000 mg ανά κιλό ελαίου, οι οποίες σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από 300 mg ανά κιλό μπορούν να δώσουν στο ελαιόλαδο πικρή γεύση, ταυτόχρονα όμως αυξάνουν τη διάρκεια συντήρησής του χωρίς την προσθήκη χημικών συντηρητικών. Ας σημειωθεί ότι η συγκέντρωση των φαινολών στο ελαιόλαδο επηρεάζεται από τις συνθήκες επεξεργασίας, συσκευασίας, διανομής και αποθήκευσης του ελαιολάδου (Boskou, 2006).

Στην κατηγορία των φαινολών ανήκουν η τυροσόλη, η υδροξυτυροσόλη και τα παράγωγά τους, τα φλαβονοειδή, οι λιγνάνες και τα παράγωγα του 4-υδροξυβενζοϊκού, του 4-

υδροξυφαινολοξικού και του 4-υδροξυκινναμωμικού οξέος. Η τυροσόλη και η υδροξυτυροσόλη και οι εστέρες τους, όπως επίσης και η οξική υδροξυτυροσόλη, η 1-ακετοξυπινορεσινόλη, η πινορεσινόλη, το άγλυκο μέρος της ελαιοευρωπαϊνης, η λουτεολίνη και το άγλυκο μέρος του λιγκstrosideaglycone)είναι οι πιο συχνά ευρισκόμενες φαινόλες στο ελαιόλαδο. Το πιο ισχυρό αντιοξειδωτικό από τα παραπάνω φαίνεται ότι είναι η υδροξυτυροσόλη(Carrascoetal., 2005).

4.3.2. Φωσφολιπίδια

Τα φωσφολιπίδια είναι τα συστατικά του ελαιολάδου για το οποία υπάρχουν οι λιγότερες διαθέσιμες πληροφορίες στην βιβλιογραφία. Στα φωσφολιπίδια ανήκουν η φωσφατιδυλοχολίνη, η φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη, η φωσφατιδυλοϊνσιτόλη και η φωσφατιδυλοσερίνη.Με τη χρήση της υγρής χρωματογραφίας και φασματοσκοπίας μάζας ταυτοποιούνται τα είδη των θρεπτικών συστατικών. Συγκεκριμένα στο ελαιόλαδο με τις τεχνικές αυτές εντοπίστηκαν το φωσφατιδικό οξύ, η φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη, η φωσφατιδυλοχολίνη και η φωσφατιδυλοϊνσιτόλη.Παρατηρείται ότι τα δεδομένα για τα φωσφολιπίδια είναι αδρά και περιορίζονται αρκετά, ειδικότερα όσον αφορά στην περιεκτικότητα τους στα διαφορετικά είδη του ελαιολάδου, αντικείμενο που χρήζει μελέτη από μελλοντικές έρευνες. Σημαντική πληροφορία είναι το γεγονός ότι τα φωσφολιπίδια συμπεριφέρονται ως έμμεσα αντιοξειδωτικά επειδή παρουσία αυτών διασπώνται οι ενώσεις των υπεροξειδίων και αυξάνεται η δράση των άλλων αντιοξειδωτικών(Boukhchinaetal., 2004).

4.3.3. Πρωτεΐνες

Όπως για τα φωσφολιπίδια, έτσι και για τις πρωτεΐνεςείναι λίγα τα δεδομένα που υπάρχουν στη διαθέσιμη βιβλιογραφία,ωστόσο όμως φαίνονται ότι συμβάλλουν στη σταθερότητα του ελαιολάδου και στην ικανότητα διατήρησής του για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Η συγκέντρωσή τους είναι πολύ μικρότερη από αυτή των πολικών φαινολών και φαίνεται ότι περιορίζεται στα 0,2 έως 1,5 mg/kg, νούμερο σημαντικά μικρότερο από τη συγκέντρωση των πολικών φαινολών(Hidalgoetal., 2002).

4.4. Συστατικά του ελαιολάδου σε μικρή περιεκτικότητα

4.4.1. Τριακυλογλυκερόλες

Στα λιπαρά οξέα των τριακυλογλυκερολών του ελαιολάδου περιλαμβάνονται το παλμιτικό (C16:0), το παλμιτελαϊκό (C16:1), το στεατικό (C18:0), το ελαϊκό (C18:1), που αποτελεί 55-83% του συνόλου των λιπαρών οξέων, το λινελαϊκό (C18:2) και το λινολενικό οξύ (C18:3). Το προφίλ των τριακυλογλυκερολών του ελαιολάδου, όπως προσδιορίστηκε με υγρή χρωματογραφία αντίστροφης φάσης, διαφέρει από αυτό του αραβοσιτελαίου, του ηλιέλαιου, του σογιέλαιου, του κραμβέλαιου και του βαμβακέλαιου, ενώ είναι παρόμοιο με αυτό του φουντουκέλαιου. Οι κυριότερες τριακυλογλυκερόλες που βρέθηκαν στο ελαιόλαδο είναι οι OOO (40–59 %), POO (12-20 %), OOL (12.5-20 %), POL (5,5-7 %) και SOO (3-7 %) όπου O = ελαϊκό οξύ, P =παλμιτικό οξύ, S = στεατικό οξύ και L = λινελαϊκό οξύ (Boskou, et al., 2006).

Μονο- και διακυλογλυκερόλες

Η παρουσία των μονο – και διακυλο – γλυκερολών οφείλεται είτε στην ατελή βιοσύνθεση των τριακυλογλυκερολών είτε στις υδρολυτικές δράσεις που επικρατούν κατά τη συλλογή του ελαιόκαρπου και την παραγωγή ή την αποθήκευση του ελαίου. Στο παρθένο ελαιόλαδο, η συγκέντρωση των διακυλογλυκερολών κυμαίνεται από 1,0 έως 2,8%. Οι μονοακυλογλυκερόλες ευρίσκονται σε μικρότερη αναλογία (>0,25 %) (Fregaetal., 1993).

Υδρογονάνθρακες

Το σκουαλένιο και το β-καροτένιο είναι οι δυο κυριότεροι υδρογονάνθρακες που απαντώνται στο ελαιόλαδο. Το σκουαλένιο αποτελεί το κύριο από τα ασαπωνοποίητα συστατικά του ελαίου, στο οποίο απαντά σε επίπεδα 200-7.200 mg/kg. (Psomiadouetal., 1999). Επιπρόσθετα, το σκουαλένιο θεωρείται ως συστατικό μεγάλης βιολογικής αξίας, κυρίως λόγω της χημειο- προληπτικής δράσης του.



Σχήμα4-1: UHPLC Charged Aerosol Detector

(Πηγή: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088915751730306X>)

4.4.2. Στερόλες

Οι στερόλες είναι σημαντικά λιπίδια που σχετίζονται με τη γνησιότητα του ελαιολάδου. Στο ελαιόλαδο απαντώνται τέσσερις τύποι στερολών: οι κοινές στερόλες (ή 4-απομεθυλοστερόλες), οι 4α-μεθυλοστερόλες, οι τριτερπενοειδείς αλκοόλες (ή 4,4-διμεθυλοστερόλες) και οι τριτερπενοειδείςδιαλκοόλες. Η περιεκτικότητα του ελαιολάδου σε στερόλες κυμαίνεται από 1000 mg/kg, που είναι και το κατώτατο όριο έως 2000 mg/kg. Η β-σιτοστερόλη αποτελεί το 75-90% του συνολικού στερολικού κλάσματος. Ορισμένες στερόλες, όπως η 5-αβεναστερόλη, θεωρούνται υπεύθυνες για την αντίσταση του ελαιολάδου στην οξείδωση σε υψηλές θερμοκρασίες. Τέλος ποσοστό της τάξης του 10-40 % των στερολών ευρίσκεται στο ελαιόλαδο με τη μορφή εστέρων με λιπαρά οξέα (Aparicio et al., 2002).



Σχήμα 4-2: GCανάλυση των στερολών στο ελαιόλαδο

(Πηγή: <https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/analytical-applications/gc/gc-analysis-of-sterols-silylated-derivatives-in-olive-oil-free-sterol-fraction-g005816.html>)

Αλειφατικές και διτερπενοειδείς αλκοόλες

Λιπαρές αλκοόλες: Οι κυριότερες λιπαρές αλκοόλες ($C > 16$) που υπάρχουν στο ελαιόλαδο είναι οι γραμμικές κορεσμένες αλκοόλες με 22, 24, 26 και 28 άτομα άνθρακα. Τα επίπεδα τους στο ελαιόλαδο δεν ξεπερνούν τα 250 mg/kg. Στο παρθένο ελαιόλαδο απαντούν και με τη μορφή κηρών (εστέρες με λιπαρά οξέα) σε συγκεντρώσεις χαμηλότερες από 150 mg/kg (Aparicioetal., 2002).

Διτερπενοειδείς αλκοόλες: Η φυτόλη (25-300mg/kg) και η γερανυλ-γερανιόλη (<50 mg/kg) είναι δύο άκυκλαδιτερπενοειδή του ελαιολάδου που απαντούν τόσο σε ελεύθερη όσο και σε εστεροποιημένη μορφή(Reiteretal., 2001).

5. Αντιοξειδωτικές ιδιότητες ελαιολάδου: Πολυφαινόλες, τοκοφερόλες και φυτοστερόλες

5.1. Πολυφαινόλες

Είναι γεγονός πως οι άνθρωποι που ζουν στις ανεπτυγμένες χώρες έχουν πλέον αυξημένο προσδόκιμο ζωής. Ωστόσο, στον αντίποδα αυτού του θετικού γεγονότος φαίνεται να είναι η ολοένα και μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ασθενειών που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής και την ηλικία. Αυτές οι ασθένειες περιλαμβάνουν τις καρδιαγγειακές παθήσεις, τους διάφορους τύπους καρκίνου, τις μορφές αμυλοείδωσης, τις συστηματικές ασθένειες (για παράδειγμα διαβήτη τύπου 2, σακχαρώδη διαβήτη) και τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες (για παράδειγμα νόσος Alzheimer, νόσος Parkinson). Οι περισσότερες από αυτές τις παθήσεις είναι ιδιαίτερα δύσκολο να αντιμετωπιστούν εξαιτίας της εμφάνισης των συμπτωμάτων τους κατά τη μέση ή τρίτη ηλικία, όταν πλέον η κυτταρική απώλεια είναι εμφανής και μη αναστρέψιμη, καθώς και της αργής τους εξέλιξης. Είναι προφανές, λοιπόν, ότι ελλείπει πρώιμων αξιόπιστων διαγνωστικών εργαλείων και αποτελεσματικών θεραπειών, η πρόληψη είναι η καλύτερη στρατηγική για την καταπολέμηση αυτών των παθολογικών καταστάσεων (Ghanbarietal., 2012).

Έτσι, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι η μετατόπιση της προσοχής των ερευνητών από τη θεραπεία στην πρόληψη έχει οδηγήσει σε περαιτέρω εστίαση της αναζήτησής τους στην εν μέρει αντικατάσταση των φαρμάκων από καλύτερη διατροφή. Πολλές επιδημιολογικές και παρατηρητικές μελέτες υποστηρίζουν τη θέση ότι τα παραδοσιακά διαιτητικά σχήματα, όπως η μεσογειακή και η ασιατική διατροφή, συνδέονται με τη βελτίωση της ζωής κατά τη γήρανση και τη μείωση της εμφάνισης ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών νοσημάτων, του καρκίνου και των νευροεκφυλιστικών ασθενειών (Stefani et al., 2014). Ο νέος σχεδιασμός της μεσογειακής διατροφικής πυραμίδας που προτάθηκε από την ομάδα εμπειρογνομώνων

του Ιδρύματος Μεσογειακής Διατροφής (Bach-Faig et al., 2011), υπογραμμίζει τη σημασία, πέραν του θερμιδικού περιορισμού (Caloric Restriction, CR), της λιτότητας, της ευελιξίας, της σωματικής δραστηριότητας και της επαρκούς ανάπαυσης. Επίσης, επιβεβαιώνει τη σημασία του φυτικού πυρήνα, δηλαδή των λαχανικών, των φρούτων, των οσπρίων, των καρπών με και χωρίς κέλυφος, των σπόρων, και ειδικότερα του παρθένου ελαιολάδου ως κύρια πηγή λιπιδίων. Επιπλέον, ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της μεσογειακής διατροφής είναι η υψηλή πρόσληψη φυτοθρεπτικών συστατικών, κυρίως βιταμινών και φυσικών φαινολών, που από μόνα τους μπορούν να προκαλέσουν πολλαπλές οδούς σηματοδότησης οι οποίες εμπλέκονται στην πρωτεϊνική ομοιόσταση, την επιδιόρθωση του DNA, τη ρύθμιση του μεταβολισμού και στις αντιοξειδωτικές άμυνες που υπενθυμίζουν ένα θερμιδικό καθεστώς περιορισμού (Halliwell et al., 2001; Williams et al., 2004).

Σημαντικό ρόλο στην πρόληψη νοσημάτων ενδεχομένως να έχουν οι φυτικές φαινόλες. Ένα βασικό χαρακτηριστικό των φυτικών φαινολών είναι οι αντιοξειδωτικές τους ικανότητες, ιδιαίτερα των φαινολών του ελαιολάδου, οι οποίες διαμορφώνουν τις οξειδωτικές οδούς (Bach-Faig et al., 2011) μέσω της άμεσης δράσης σε ένζυμα, πρωτεΐνες, υποδοχείς και διάφορους τύπους σηματοδοτικών μονοπατιών (Halliwell et al., 2001; Williams et al., 2004) καθώς και παρεμβολές με επιγενετικές τροποποιήσεις στη χρωματίνη (Ayissi et al., 2014). Συγκεκριμένα, τα γνωστά ήδη από την αρχαιότητα ευεργετικά αποτελέσματα των εκχυλισμάτων ελαιολάδου και ελιάς, όπως οι αντιμικροβιακές, αντιοξειδωτικές, υπογλυκαιμικές, αγγειοδιασταλτικές και αντιπερτασικές τους ιδιότητες, διερευνήθηκαν επιστημονικά και η κλινική σημασία τους αναφέρθηκε πρώτη φορά το 1950 (Σχήμα 5-1) (Bartolini et al., 2002). Ορισμένες από αυτές τις ιδιότητες έχουν οδηγήσει στο να συμπεριληφθούν στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία του 80% αλκοολούχου εκχυλίσματος φύλλων ελιάς (Flemmig et al., 2014) που περιέχει ελευρωπαΐνη, υδροξυτυροσόλη, καφεϊκό οξύ, τυροσόλη και βερβασκοσίδη (Flemming et al., 2011).

Το αυξανόμενο ενδιαφέρον για τις φυσικές πολυφαινόλες έχει οδηγήσει σε μια πληθώρα μελετών που έχουν διερευνήσει την ιατρική αποτελεσματικότητά τους τόσο σε *in vitro* μέλετες και κυτταροκαλλιέργειες όσο και σε οργανισμούς-μοντέλα, σε μικρότερο βαθμό σε ανθρώπους, μαζί με τις βιολογικές και βιοχημικές τροποποιήσεις υποκείμενες των

επιδράσεών τους. Οι φυτικές πολυφαινόλες μπορούν να αποτελέσουν σημείο εκκίνησης για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων ειδικά σχεδιασμένων για την καταπολέμηση χρόνιων φλεγμονωδών καταστάσεων, αθηροσκλήρυνσης και θρομβώσεων που σχετίζονται με καρδιαγγειακά νοσήματα (Calixto et al., 2004), καρκίνο (Colomer et al., 2016), αμυλοείδωση που σχετίζεται με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, νευροεκφυλιστικές ασθένειες που σχετίζονται με τη γήρανση (Rahmani et al., 2014; Rigacci et al., 2014; Stefani et al., 2014) και γενικότερα ανοσορρυθμιστικές δράσεις (Fabianni et al., 2008; Tundis et al., 2008).



Σχήμα 5-1: Σχηματική αναπαράσταση που παρουσιάζει τα κύρια βιοχημικά αποτελέσματα και την κλινική σημασία των πολυφαινολών του ελαιολάδου

(Πηγή: <https://www.semanticscholar.org/paper/Nutraceutical-Properties-of-Olive-Oil-Polyphenols.-Rigacci-Stefani/d34c25f2b148320ed58ae919c017f066a7141f71/figure/2>)

Οι φυσικές φαινολικές ουσίες είναι δευτερογενείς μεταβολίτες των φυτών, μια μεγάλη ομάδα που περιλαμβάνει πάνω από 8000 φυτικές ενώσεις που χαρακτηρίζονται χημικά από την παρουσία ενός ή περισσότερων αρωματικών δακτυλίων με έναν ή περισσότερους υποκαταστάτες υδροξυλίου (Stefani et al., 2014). Οι φυτικές πολυφαινόλες επεξεργάζονται ως φυτοαλεξίνες που χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση παρασίτων και βακτηριακών λοιμώξεων. Η ελιά παράγει πολυφαινόλες που περιλαμβάνουν φλαβονολίνες, λιγνάνες και γλυκοσίδες. Οι τελευταίες ανήκουν στην κατηγορία των

ιριδοειδών, έναν τύπο μονοτερπενίων που αποτελείται από έναν δακτύλιο κυκλοπεντανίουσυντηγημένο με έναν ετεροκυκλικό εστέρα. Τα μόρια που περιέχουν σπασμένο δακτύλιο κυκλοπεντανίου είναι γνωστά ως σεκοϊριδοειδή (Stefani et al., 2014).

Οι πολυφαινόλες της ελιάς βρίσκονται στα κλάσματα του ελαιολάδου, το λιπίδιο και το νερό (ως μικρά σταγονίδια), και περιλαμβάνουν τις φαινολικές αλκοόλες, την ΗΤ (3,4-διϋδροξυφαινυλαιθανόλη, 3,4-DHPEA), την τυροσόλη (p-υδροξυφαινυλαιθανόλη, p-HPEA) και τα πρόδρομα σεκοϊριδοειδή τους. Στα παραπάνω πρόδρομα περιλαμβάνεται ο εστέρας του ελενολικού οξέος, ο οποίος ευθύνεται για την πικρή γεύση των φύλλων της ελιάς και του πυρήνα της, και το διαλδεϊδικό παράγωγο του δεκαρβοξυμεθυλελενολικού οξέος, το οποίο ευθύνεται για την αίσθηση καψίματος στην οπίσθια πλευρά του λαιμού κατά την κατανάλωση παρθένου ελαιολάδου. Το τελευταίο δεσμεύεται είτε με ΗΤ(3,4-διϋδροξυφαινυλαιθανόλη – ελενολικό οξύ, 3,4-DHPEA- EDA), είτε με τυροσόλη (p-υδροξυφαινυλαιθανόλη – ελενολικό οξύ, p-HPEA – EDA). Επίσης, οι πολυφαινόλες της ελιάς περιλαμβάνουν τη βερβασκοσίδη, την καφεοϋλοραμνοσυλγλυκοσίδη του ΗΤ, ένα παράγωγο του φαινολικού οξέος, την 1-ακετοξυ πινορεσινόλη της λιγνίνης και την πινορεσινόλη και άλλα σεκοϊριδοειδή.

Επιπροσθέτως, οι πολυφαινόλες της ελιάς συμβάλλουν και στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι βλάβες του καρδιαγγειακού ενδοθηλίου, όπως η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, η υπεργλυκαιμία, οι φλεγμονές, η γήρανση, αποτελούν πρόδρομα στάδια κατά την ανάπτυξη μιας καρδιαγγειακής νόσου. Η καρδιομυοπάθεια μπορεί επίσης να προκληθεί από μια σειρά φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου και του αντινεοπλαστικού αντιβιοτικού δοξορουβικίνη (Ivanov et al., 2014). Το βασικό κοινό χαρακτηριστικό όλων των παραγόντων που οδηγούν σε καρδιαγγειακές νόσους είναι η αύξηση παραγωγής των Δραστικών Μορφών Οξυγόνου (ReactiveOxygenSpecies, ROS) από τα μιτοχόνδρια του ενδοθηλίου(Davidson 2010; Mikhed et al., 2015). Οι πολυφαινόλες της ελιάς παρουσιάζουν ευεργετικές ιδιότητες έναντι της αθηροσκλήρυνσης όπως προαναφέρθηκε (Efentakis et al., 2015), αλλά και των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Visioli et al., 1998). Τέλος, σε αναλγητικές δόσεις, αναφέρθηκε ότι η ελευρωπαΐνη προστατεύει από την καρδιομυοπάθεια που προκαλείται από την δοξορουβικίνη μέσω μιας μελέτης που πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια με θετικό για οξειδωτικό στρες δείκτη (Andredou et al., 2007), ενεργοποίηση της AMPK (AMP-activatedproteinKinase, AMP-ενεργοποιημένη

πρωτεϊνική κινάση) και καταστολή iNOS (NitricOxideSynthase, προκλητή συνθάση νιτρικού οξειδίου) (Andreadou et al., 2014). Οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες αυτών των ουσιών, ιδιαίτερα του ΗΤ και της ελευρωπαΐνης (Visioli et al., 1998), θα μπορούσαν να εξηγήσουν αυτές τις θετικές επιπτώσεις, αφού ειδικά το ΗΤ, η τυροσόλη και η ελευρωπαΐνη δύνανται να μειώσουν την κινητική και την έκταση της υπεροξειδωσης των λιπιδίων (Gutierrez et al., 2001) και να προστατεύσουν από το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την ισχαιμία/επανάγχυση που παρατηρείται σε καρδιές αρουραίων σε δόσεις που αντιστοιχούν στη μέση πρόσληψη (Menna et al., 2004). Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι σε πειράματα που περιελάμβαναν φυσιολογικά και υπερχοληστερολαιμικά κουνέλια, η ελευρωπαΐνη μειώνει την έκταση των νεκρωμένων ιστών, παρέχοντας κατά αυτό τον τρόπο προστασία έναντι ενός ισχαιμικού επεισοδίου (Andreadou et al., 2006).

5.2. Τοκοφερόλες

Το παρθένο ελαιόλαδο περιέχει μια μεγάλη ποικιλία μικρών ενώσεων, μερικές από τις οποίες είναι πολύτιμα λειτουργικά συστατικά (Chen et al., 2011; Tsimidou et al., 2010). Το ελαιόλαδο περιέχει μονοακυλογλυκερόλες, διακυλογλυκερόλες, τριακυλογλυκερόλες, ελεύθερα λιπαρά οξέα, υδρογονάνθρακες, στερόλες, τοκοφερόλες και φαινολικές ενώσεις (Σχήμα 5-2) (Boskou et al., 2006). Επιπρόσθετα, παρουσιάζει μεγάλη περιεκτικότητα σε α-τοκοφερόλη και χαμηλή περιεκτικότητα σε β-τοκοφερόλη και γ-τοκοφερόλη (Parcerisa et al., 2000). Ας σημειωθεί ότι η α-τοκοφερόλη αποτελεί το 90% της συνολικής τοκοφερόλης στο παρθένο ελαιόλαδο (Boskou et al., 2006). Εκτός από τις εξαιρετικά λιποδιαλυτές τοκοφερόλες, το ελαιόλαδο περιέχει ποικιλία από πολικές φαινολικές ενώσεις, οι οποίες συμβάλλουν σημαντικά στη σταθερότητα της δομής του ελαιολάδου. Μεταξύ αυτών, η τυροσόλη και η υδροξυτυροσόλη είναι τα πιο σημαντικά (Boskou et al., 2006).



Σχήμα 5-2: Μη – σαπωνοποιούμενα συστατικά του ελαιολάδου

(Πηγή: <http://gcirc.org/fileadmin/documents/Proceedings/IRC1999Canberravol2/205.htm0>)

Η οξείδωση των φυτικών ελαίων κατά την αποθήκευση μεταβάλλει τις οργανοληπτικές τους ιδιότητες και επηρεάζει τη διάρκεια ζωής αυτών των προϊόντων. Η διαδικασία αυτή εξαρτάται από τη σύνθεση των λιπαρών οξέων, τη διαθεσιμότητα οξυγόνου, τη θερμοκρασία και την αντιοξειδωτική περιεκτικότητα σε έλαια (Mateos et al., 2003). Επομένως, το ελαιόλαδο πρέπει να φυλάσσεται σε σκοτεινό μέρος και σε καλά κλειστό και γεμάτο σχεδόν πλήρες δοχείο, ώστε να εξασφαλιστεί μικρότερος χώρος που περικλύει αέρα προκειμένου να αποφευχθεί η δημιουργία δυσάρεστης οσμής (Rastrelli et al., 2002). Οι τοκοφερόλες και οι φαινολικές ενώσεις ευθύνονται για την οξειδωτική σταθερότητα του ελαιολάδου που αποθηκεύεται στο σκοτάδι – αποφυγή αυτο – οξείδωσης – και του ελαιολάδου που αποθηκεύεται στο φως – αποφυγή φωτο – οξείδωσης (Baccouri et al., 2008; Mateos et al., 2003; Tsimidou et al., 2010). Επιπλέον, ορισμένες φαινολικές ενώσεις έχουν συνεργατική επίδραση με την α-τοκοφερόλη, η οποία συμβάλλει σε περαιτέρω σταθερότητα (Deiana et al., 2002; Pellegrini et al., 2001).

Έχει αναφερθεί ότι ορισμένες πολυφαινόλες είναι αποτελεσματικοί σταθεροποιητές της α-τοκοφερόλης κατά τη θέρμανση του ελαιολάδου. Μάλιστα, η τυροσόλη είναι η κύρια φαινολική ένωση στο παρθένο ελαιόλαδο, στο οποίο απαντάται σε ποσοστό 71% εκ των συνολικών φαινολών, και δεύτερη κυριότερη φαινολική ένωση είναι η υδροξυτυροσόλη, η οποία απαντάται σε ποσοστό 18% εκ των συνολικών φαινολών (Kalogeropoulos et al.,

2007). Η υδροξυτυροσόλη έχει ισχυρή αντιοξειδωτική δράση και η προσθήκη υδροξυτυροσόλης στο παρθένο ελαιόλαδο μειώνει την πρόοδο οξείδωσης του ελαιολάδου (Mancebo-Campos et al., 2014). Ας σημειωθεί ότι η τυροσόλη έχει χαμηλότερη αντιοξειδωτική δράση από την υδροξυτυροσόλη (Mateos et al., 2003) και ότι το επίπεδο της τυροσόλης στο ελαιόλαδο παραμένει σταθερό σε αντίθεση με αυτό της υδροξυτυροσόλης (Hrnčirik et al., 2005, Fritsche et al., 2005). Επιπρόσθετα, η α-τοκοφερόλη έχει χαμηλότερη αντιοξειδωτική δράση από την υδροξυτυροσόλη (Mateos et al., 2003) ενώ η γ-τοκοφερόλη παρουσιάζει υψηλότερη αντοχή στην οξείδωση (Baccouri et al., 2008; Fritsche et al., 2005; Hrnčirik et al., 2005). Επίσης, έχει αναφερθεί ότι το παρθένο ελαιόλαδο παρουσιάζει καλή συσχέτιση μεταξύ της οξειδωτικής σταθερότητας και της συγκέντρωσης σε α-τοκοφερόλη, αφότου διερευνήθηκε η επίδραση διαφόρων ενώσεων στο παρθένο ελαιόλαδο και παρατηρήθηκε ότι η περιεκτικότητα σε φαινόλη συνεισφέρει περίπου στο 50% της σταθερότητας, ενώ η περιεκτικότητα σε τοκοφερόλη, ιδιαίτερα σε α-τοκοφερόλη, συμβάλλει περίπου στο 9% της σταθερότητάς του (Aparisio et al., 1999; Sahin et al., 2017). Επιπλέον, αναφέρθηκε ότι το εκχύλισμα φύλλων ελιάς που περιέχει ελευρωπαΐνη βελτιώνει την αντιοξειδωτική ικανότητα του ελαιολάδου και αυξάνει τη σταθερότητα της δομής του. Τέλος, τονίστηκε ότι η τιμή του υπεροξειδίου του παρθένου ελαιολάδου σε αποθήκευση υπό το φως για 6 μήνες ήταν 34,7 meq / kg, ενώ σε αποθήκευση στο σκοτάδι για 12 μήνες ήταν 25,8 meq / kg (Okogeri et al., 2002; Tasioula-Margari et al., 2002).

Επιπροσθέτως, διερευνήθηκαν τα αποτελέσματα της αποθήκευσης του ελαιολάδου σε θερμοκρασία δωματίου στο σκοτάδι για 21 μήνες και παρατηρήθηκε ότι η ολική μείωση της περιεκτικότητας σε α-τοκοφερόλη μετά την αποθήκευση κυμάνθηκε από 12% έως 23% (Gomez-Alonso et al., 2007). Περαιτέρω διερεύνηση έγινε στην α-τοκοφερόλη και στον σχηματισμό υδροϋπεροξειδίων στο παρθένο ελαιόλαδο που φυλάχθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 7 μήνες στο σκοτάδι και παρατηρήθηκε μείωση της α-τοκοφερόλης και αύξηση του σχηματισμού υδροϋπεροξειδίων (Deiana et al., 2002). Επιπλέον, η περιεκτικότητας του παρθένου ελαιολάδου σε υδροξυτυροσόλη μειώθηκε, ενώ η περιεκτικότητα σε τυροσόλη αυξήθηκε έπειτα από θερμική επεξεργασία στους 100 ° C για 142 ώρες. Ο ρυθμός αποικοδόμησης της υδροξυτυροσόλης ήταν υψηλότερος από αυτόν της τυροσόλης στο ελαιόλαδο κατά τη θέρμανση. Προς το παρόν, στη βιβλιογραφία

δεν έχει αναφερθεί κάποια μελέτη που να διερευνά τη μεταβολή της περιεκτικότητας του παρθένου ελαιολάδου σε β-τοκοφερόλη κατά τη διάρκεια της θερμικής του οξείδωσης στους 60 ° C, ενώ οι αλλαγές στις φαινολικές ενώσεις και σε τοκοφερόλες α- και γ- σε διαφορετικά στάδια οξείδωσης του παρθένου ελαιολάδου έχουν μελετηθεί από ορισμένους ερευνητές.

Το ελαιόλαδο περιέχει, εκτός από τις τοκοφερόλες, λειτουργικές δευτερεύουσες ενώσεις όπως οι πολικές φαινολικές ενώσεις. Σε μία μελέτη που διεξήχθη για τη διερεύνηση των αποτελεσμάτων της θερμικής οξείδωσης στους 60 ° C σε τοκοφερόλες α-, β- και γ- και φαινολικές ενώσεις, και πιο συγκεκριμένα σε υδροξυτυροσόλη και σε τυροσόλη στο ελαιόλαδο, δείχθηκε ότι (Yalcin et al., 2017):

- Οι τιμές υπεροξειδίου του ελαιολάδου αυξήθηκαν με την αύξηση του χρόνου επεξεργασίας λόγω του σχηματισμού υδροϋπεροξειδίων
- Η συνολική περιεκτικότητα σε τοκοφερόλη μειώθηκε σταδιακά κατά τη διάρκεια της θερμικής επεξεργασίας
- Η α-τοκοφερόλη και η β-τοκοφερόλη αποσυντέθηκαν μετά από θερμική επεξεργασία, ενώ κάποια από την γ-τοκοφερόλη παρέμεινε στο ελαιόλαδο. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η σταθερότητα της γ – τοκοφερόλης έναντι της οξείδωσης ήταν υψηλότερη από αυτή της α – και β – τοκοφερόλης
- Η περιεκτικότητα σε τυροσόλη στο μη επεξεργασμένο ελαιόλαδο ήταν υψηλότερη από την περιεκτικότητα σε υδροξυτυροσόλη

Επιπρόσθετες μελέτες έδειξαν ότι μετά από επεξεργασία στους 60 ° C για 63 ημέρες, το 91% της υδροξυτυροσόλης στο ελαιόλαδο καταστράφηκε, ενώ η πλειονότητα της τυροσόλης, δηλαδή το 84% αυτής, παρέμεινε. Το μεγαλύτερο μέρος της υδροξυτυροσόλης καταστράφηκε μετά από 63 ημέρες, ενώ η τυροσόλη ήταν πιο σταθερή ένωση. Αυτό υποδεικνύει ότι η υδροξυτυροσόλη είναι η πρώτη φαινολική ένωση που πρόκειται να οξειδωθεί κατά τη θερμική επεξεργασία, παρέχοντας υψηλή οξειδωτική σταθερότητα στο ελαιόλαδο. Η τυροσόλη είναι η φαινολική ένωση που μειώνεται λιγότερο κατά τη διάρκεια της θερμικής επεξεργασίας. Επομένως, βάσει των παραπάνω συμπεραίνουμε ότι η τυροσόλη παρέχει χαμηλή οξειδωτική σταθερότητα στο ελαιόλαδο, άρα έχει πιο ανίσχυρη αντιοξειδωτική δράση. Τέλος, ας σημειωθεί ότι όλες οι τοκοφερόλες καθώς επίσης και η υδροξυτυροσόλη αποσυντέθηκαν με μάλλον παρόμοιο τρόπο, δηλαδή είχαν γραμμική σχέση (Yalcin et al., 2017).

5.3. Ελαιοευρωπεΐνη, τυροσόλη, υδροξυτυροσόλη και σκουαλένιο

Η υψηλή πρόσληψη διατροφικών λιπών έχει ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη πολλών ασθενειών. Συγκεκριμένα, έχουν βρεθεί θετικές συσχετίσεις ανάμεσα στο αυξημένο διατροφικό λίπος και τον καρκίνο του παχέος εντέρου (Armstrong et al., 1975; Dollet al., 1975), του μαστού (LaVecchia et al., 1998), του προστάτη (Chan et al., 1998) και των ωοθηκών (Risch et al., 1994), καθώς και αθηροσκλήρωσης (Kuller et al., 1997) και στεφανιαίας νόσου (Gerber et al., 1994). Πρόσφατα, ωστόσο, τα επιδημιολογικά δεδομένα που συνδέουν τον καρκίνο του μαστού (Holmes et al., 1999) και τον καρκίνο του εντέρου (Giovannucci et al., 1994), με τη συνολική πρόσληψη λιπαρών δεν έχουν ληφθεί υπόψη. Από αυτό προκύπτουν αποδείξεις ότι δεν πρέπει να ληφθεί υπόψη μόνο η ποσότητα των λιπαρών, αλλά και ο τύπος τους που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία ορισμένων τύπων καρκίνου (Bartsch et al., 1999).

Στοιχεία που επιβεβαιώνουν την προαναφερθείσα υπόθεση προκύπτουν από την σύγκριση των διατροφικών συνηθειών με την εμφάνιση καρκίνου στο Ισραήλ (Berry et al., 1991) και στην Ελλάδα (Katsoyianni et al., 1986). Η ημερήσια πρόσληψη λιπαρών στο Ισραήλ είναι κατά μέσο όρο περίπου 100 γραμμάρια, εκ των οποίων τα 40 γραμμάρια είναι ζωικής προέλευσης και τα 60 γραμμάρια είναι φυτικής προέλευσης, προερχόμενα κυρίως από το ηλιέλαιο, το οποίο είναι πλούσιο σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Στον αντίποδα, στην Ελλάδα η ημερήσια πρόσληψη λιπαρών είναι υψηλότερη από ότι στο Ισραήλ, συγκεκριμένα ανέρχεται στα 140 γραμμάρια την ημέρα, εκ των οποίων τα 60 γραμμάρια είναι ζωικής προέλευσης και τα 80 γραμμάρια είναι φυτικής προέλευσης, τα οποία σχεδόν αποκλειστικά προέρχονται από το ελαιόλαδο, το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως στη μεσογειακή διατροφή. Ωστόσο, σε αντίθεση με τη συνολική πρόσληψη λιπαρών και στις δύο αυτές χώρες, η θνησιμότητα από τον καρκίνο του μαστού είναι πολύ υψηλότερη στο Ισραήλ σε σύγκριση με την Ελλάδα (Rose et al., 1986). Το φαινόμενο αυτό εξηγείται στο γεγονός ότι η περιεκτικότητα του ελαιολάδου σε διάφορα αντιοξειδωτικά, όπως το σκουαλένιο και διάφορες φαινολικές ουσίες, είναι σχετικά υψηλή (Σχήμα 5-3) (Gerber et al., 1994).



Σχήμα 5-3: Αντιοξειδωτικές ουσίες στο ελαιόλαδο

(Πηγή: http://195.134.76.37/chemicals/chem_oleuropein.htm)

Παρόλο που οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες του ελαιολάδου έχουν μελετηθεί εκτενώς στο παρελθόν, προσφάτως διαμορφώθηκε μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα για το ελαιόλαδο (Bragaetal., 1998; LaVecchiaetal., 1995; Martin-Moreno, 1994; Montedoroetal., 1992;Montedoroetal., 1993, Owenetal., 1999; Owenetal., 2000; Trichopoulouetal., 1995).Εκτός από τις ήδη χαρακτηρισθείσες απλές φαινόλες και τα σεκοϊριδοειδή,μια ακόμη κατηγορία αντιοξειδωτικών φαινολικών ενώσεων που ανιχνεύθηκε στο ελαιόλαδο για πρώτη φορά, περιλαμβάνουν τις λιγάνες (+) - 1-ακετοξυπινορεσινόλη και την (+) - πινορεσινόλη.Στις τρέχουσες μελέτες χημειοπροφύλαξης για τον καρκίνο, υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τα οφέλη της μεσογειακής διατροφής στην υγεία και ως εκ τούτου ο στόχος αυτών των μελετών δεν ήταν μόνο η ποσοτικοποίηση της περιεκτικότητας σε φαινολικές ενώσεις και σκουαλένιο αλλά και η εκτίμηση του αντιοξειδωτικού δυναμικού τους σε μια σειρά από έλαια καρυκεύματος, σεεξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο από διάφορες περιοχές παραγωγής, σε εξευγενισμένο ελαιόλαδο διαφόρων τύπων και έλαια σπόρων, συμπεριλαμβανομένων του αραβοσιτέλαιου, του ηλιέλαιου, του φυσιτέλαιου και των μικτών σπορέλαιων.

Το σκουαλένιο είναι ένα τριτερπένιο με τύπο $C_{30}H_{50}$ που μεσολαβεί στη βιοσύνθεση της φυτοστερόλης και της χοληστερόλης σε φυτά, ζώα και ανθρώπους και είναι διαδεδομένο τόσο στο ζωικό όσο και στο φυτικό βασίλειο. Οι επιστήμονες ανακάλυψαν ότι, τη στιγμή που η ζωή εμφανίστηκε στη Γη, μικροοργανισμοί, και αργότερα στα κύτταρα της

Προκάμβριας περιόδου, η μεμβράνη των κυττάρων των ανώτερων οργανισμών περιείχε σε μεγάλο ποσοστό σκουαλένιο, μια ουσία που πιθανόν να ήταν απαραίτητη για την επιβίωσή τους σε αυτό το εχθρικό περιβάλλον χωρίς οξυγόνο. Μέχρι τις τελευταίες δεκαετίες του 20^{ου} αιώνα, δεν ήταν γνωστό ότι το σκουαλένιο υπάρχει σε μικρές ποσότητες και στο ανθρώπινο σώμα. Στους ανθρώπους φαίνεται ότι κατά τη νεογνική ηλικία το σκουαλένιο βρίσκεται σε μεγάλη συγκέντρωση στο αίμα, ενώ περίπου στην ηλικία των 30-40 ετών, η συγκέντρωση του σκουαλενίου στο αίμα των ανθρώπων μειώνεται ξαφνικά. Στο ανθρώπινο σώμα το σκουαλένιο συντίθεται από το ήπαρ και εκκρίνεται σε μεγάλες ποσότητες από τους σμηγματογόνους αδένες όπου στη συνέχεια μεταφέρεται στο αίμα από τις λιποπρωτεΐνες μικρής και πολύ μικρής πυκνότητας (Reddyetal., 2009). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι το σκουαλένιο αντιπροσωπεύει το 12% των λιπιδίων που εκκρίνονται από τους σμηγματογόνους αδένες και δεν μετασχηματίζεται σε χοληστερόλη (Smithetal., 2008;Picardoetal., 2009). Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις σκουαλενίου στον άνθρωπο απαντώνται στα λιπίδια του δέρματος (περίπου 500 μg/g) και στον λιπώδη ιστό (300 μg/g) (Tsimidouetal., 2010), ενώ η συγκέντρωσή του είναι πολύ μικρότερη στα όργανα όπου λαμβάνει χώρα η ενεργός βιοσύνθεση,όπως στο ήπαρ (75 μg/g) ή στο λεπτό έντερο (42 μg/g) (Liuetal.,1976).

Το σκουαλένιο ανακαλύφθηκε το 1906 από τον ιάπωνα ερευνητή Dr. MitsumaruTsujiimoto, ειδήμονα στα έλαια και τα λίπη στο σταθμό βιομηχανικών δοκιμών του Τόκιο. Ο Dr. MitsumaruTsujiimoto διαχώρισε το ασαπωνοποίητο κλάσμα από το έλαιο του ήπατος ενός καρχαρία, που ανήκει στο είδος "kuroko-zame", και ανακάλυψε την ύπαρξη ενός πολυακόρεστου υδρογονάνθρακα (Tsujiimotoetal., 1906). Δέκα χρόνια αργότερα, ο Tsujiimoto κατάφερε με την προαναφερθείσα διαδικασία, στην οποία χρησιμοποίησε έλαιο ήπατος από δύο είδη καρχαριών βαθέων υδάτων, να ανακαλύψει έναν ακόρεστο υδρογονάνθρακα με το χημικό τύπο C₃₀H₅₀, τον οποίο ονόμασε σκουαλένιο και πήρε το όνομά του από την ονομασία της οικογένειας των καρχαριών Squalidae (Tsujiimotoetal., 1916).

5.4. Οξέα: καφεϊκό, βανιλικό, συρυγγικό, κουμαρικό

5.4.1. Καφεϊκό οξύ

Το καφεϊκό οξύ είναι μία οργανική ένωση που ταξινομείται ως 3,4-διϋδροξυ κινναμικό οξύ και αποτελείται τόσο από φαινολικές όσο και από ακρυλικές λειτουργικές ομάδες. Απαντάται φυσικά στον καφέ, τα φρούτα, τα λαχανικά και το ελαιόλαδο και έχει ποικίλες πιθανές φαρμακολογικές επιδράσεις σε invitro μελέτες και σε ζωικά μοντέλα. Επίσης υποδεικνύει δυννητικές, αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντινεοπλασματικές δραστηριότητες. Πιο συγκεκριμένα, το καφεϊκό οξύ δρα ως αντιοξειδωτικό και αποτρέπει το οξειδωτικό στρες, εμποδίζοντας κατά αυτό τον τρόπο την καταστροφή του DNA που προκαλείται από τις ελεύθερες ρίζες. Επιπρόσθετα, το καφεϊκό οξύ στοχεύει και αναστέλλει την ογκοπρωτεΐνη του γονιδίου της απομεθυλάσης της ιστόνης (Histone DeMethylase, HDM) που ενισχύεται στο καρκίνωμα των πλακωδών κυττάρων – 1 (GASC1; JMJD2C; KDM4C) αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων (DaChengetal., 2015).

5.4.2. Βανιλικό οξύ

Το βανιλικό οξύ (4 – υδροξυ – βενζοϊκό οξύ) είναι ένα φαινολικό οξύ που ευρίσκεται σε ορισμένες μορφές βανίλιας και πολλά άλλα φυτικά εκχυλίσματα, όπως το ελαιόλαδο. Είναι ένας αρωματικός παράγοντας που παράγει μια ευχάριστη, κρεμώδη οσμή. Πρόκειται για το ενδιάμεσο προϊόν της βιομετατροπής του φερουλικού οξέος σε βανιλίνη. Το βανιλικό οξύ επιλεκτικά και ειδικά αναστέλλει τη δραστηριότητα 5'νουκλεοτιδάσης και έχει βρεθεί να σχετίζεται με νόσους και παθήσεις όπως ο ορθοκολικός καρκίνος και η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα (HumanMetabolomeDatabase, XXXX).

5.4.3. Συρυγγικό οξύ

Το συγγενικό οξύ (Syringic Acid, SA) είναι μια από τις πολυάριθμες φαινολικές ενώσεις είναι παρούσες στις ελιές, τα μπαχαρικά, την κολοκύθα, τα σταφύλια, το μέλι, το κόκκινο

κρασία και άλλα φυτά. Αποτελεί μια εξαιρετική ένωση που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτικός παράγοντας σε διάφορες ασθένειες (διαβήτης, καρδιαγγειακά νοσήματα, καρκίνος, εγκεφαλική ισχαιμία, νευρική και ηπατική βλάβη) και διαθέτει αντιοξειδωτικές, αντιμικροβιακές, αντιφλεγμονώδεις και αντιενδοτοξικές δραστηριότητες. Το SA μπορεί να διαμορφώσει τη δυναμική πολλών βιολογικών στόχων όπως πρωτεΐνες, μεταγραφικοί παράγοντες, αυξητικοί παράγοντες και μόρια σηματοδότησης που εμπλέκονται στην πρόοδο της νόσου. Η θεραπευτική δραστηριότητα του SA αποδίδεται στην παρουσία μεθοξυ – ομάδων επί του αρωματικού δακτυλίου στις θέσεις 3 και 5 (Srinivasuluetal., 2018).

Συγγυλικό οξύ και καρδιαγγειακές παθήσεις

Η υπέρταση είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου στις καρδιαγγειακές παθήσεις (CVD). Έχει αποδειχθεί ότι η θεραπεία με SA μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση και τα υπεροξειδία των λιπιδίων και να αυξήσει τη διαθεσιμότητα του νιτρικού οξειδίου και τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών στο αίμα. Σε άλλες μελέτες, οι φαινολικές ενώσεις (συμπεριλαμβανομένου του SA) έχει δειχθεί ότι μείωσαν την αρτηριακή πίεση και εμπόδισαν βλάβη οργάνων σε υπερτασικούς ασθενείς. Το SA μπορεί να ανυψώσει σημαντικά τα μη-ενζυματικά αντιοξειδωτικά (βιταμίνη C, βιταμίνη E) και να μειώσει τη δραστηριότητα των δεικτών των ηπατικών ενζύμων (AST, ALT και ALP) (Srinivasuluetal., 2018).

5.4.4. Κουμαρικό οξύ

Το κουμαρικό οξύ (υδροξυ – κινναμικό οξύ), είναι μια οργανική ένωση που αποτελεί ένα υδροξυ – παράγωγο του κινναμωμικού οξέος. Υπάρχουν τρία ισομερή κουμαρικού οξέος: το ο – κουμαρικό οξύ, το m–κουμαρικό οξύ και το p–κουμαρικό οξύ – τα οποία διαφέρουν στη θέση υποκατάστασης του υδροξυλίου της φαινυλομάδας. Το p – κουμαρικό οξύ είναι το πλέον άφθονο ισομερές στη φύση και εμφανίζεται σε δύο μορφές: το trans – p–κουμαρικό οξύ και το cis – p–κουμαρικό οξύ. Το p – κουμαρικό οξύ μπορεί να βρεθεί σε μία μεγάλη ποικιλία εδώδιμων φυτών, όπως τα φιστίκια, φασόλια, ντομάτες,

καρότα, βασιλικό και σκόρδο. Το p – κουμαρικό οξύ από τη γύρη είναι συστατικό του μελιού (Galvezetal., 1994; Maoetal., 2013). Επιπρόσθετα, τα p – κουμαρικό οξύ κυριαρχεί στο παρθένο ελαιόλαδο και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο ως αντιοξειδωτικό και επηρεάζει τη γεύση του ελαίου (NergizandUnal, 1991).

6. Ελαιόλαδο και νόσοι του καρδιαγγειακού συστήματος

Η μεσογειακή διατροφή, στην οποία το ελαιόλαδο αποτελεί την πρωταρχική πηγή λίπους, συνδέεται με χαμηλότερη θνησιμότητα για καρδιαγγειακές νόσους. Παρόλα αυτά, τα στοιχεία σχετικά με την κατανάλωση ελαιολάδου και τα πρωταρχικά τελικά σημεία για τις καρδιαγγειακές παθήσεις είναι λιγοστά. Ωστόσο, πολυάριθμες μελέτες και αναφορές παρέχουν στοιχεία για τα οφέλη της κατανάλωσης ελαιολάδου δευτερεύοντα τελικά σημεία για την νόσο. Εκτός από τα κλασικά οφέλη στο λιπιδικό προφίλ που παρέχεται από την κατανάλωση ελαιολάδου σε σύγκριση με εκείνη των κορεσμένων λιπαρών οξέων, ένα ευρύ φάσμα οφελών από παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου τώρα αναδύονται με την κατανάλωση ελαιολάδου. Το ευρύ φάσμα των οφελών που συνδέονται με την κατανάλωση ελαιολάδου θα μπορούσε να συμβάλει στην εξήγηση των χαμηλότερων ποσοστών καρδιαγγειακής θνησιμότητας που παρατηρήθηκαν σε χώρες της νότιας Ευρώπης–Μεσογειακές χώρες – σε σύγκριση με άλλες δυτικοποιημένες χώρες (Covasetal., 2009).

6.1. Ελαιόλαδο και υγεία του καρδιαγγειακού συστήματος

Το ελαιόλαδο είναι η κύρια πηγή λίπους στη μεσογειακή διατροφή. Ένας υψηλός βαθμός προσήλωσης της παραδοσιακής μεσογειακής διατροφής έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο της συνολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας, της συχνότητας εμφάνισης και θνησιμότητας καρκίνου και της συχνότητα εμφάνισης της νόσου Parkinson και της νόσου Alzheimer (Sofietal., 2008; Trichopoulouetal., 2003). Ωστόσο, τα πιο εντυπωσιακά οφέλη αυτής της διατροφής σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα (Parikhetal., 2005).

Όπως προαναφέρθηκε παραπάνω τα στοιχεία που σχετίζονται με την κατανάλωση ελαιολάδου και των πρωταρχικών τελικών σημείων για καρδιαγγειακές παθήσεις είναι ελάχιστα. Πιο συγκεκριμένα, σε μελέτη ελέγχου που πραγματοποιήθηκαν στην Ελλάδα και την Ισπανία βρέθηκε μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου, η οποία συσχετίστηκε με την υψηλή έκθεση στην κατανάλωση ελαιολάδου (Fernandez – Jarneetal., 2002). Στον αντίποδα, σε μια άλλη μελέτη κοόρτης, στην Ελλάδα, με ένα μεγάλο μέγεθος δείγματος, η σχέση μεταξύ του λόγου μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MonoUnsaturatedFatAcids, MUFAs) προς τα κορεσμένα λιπαρά οξέα (SaturatedFatAcids, SFAs), αλλά όχι της συγκεκριμένης κατανάλωσης ελαιολάδου ήταν σημαντική στη συνολική καρδιαγγειακή και συνολική θνησιμότητα (Trichoroulouetal., 2003). Στον αντίποδα, ένα μεγάλο σώμα μελετών και αναφορών παρέχει γνώσεις σχετικά με τα οφέλη της κατανάλωσης ελαιολάδου σε δευτερεύοντα τελικά σημεία για καρδιαγγειακές νόσους (Covasetal., 2009).

Τα ευεργετικά αποτελέσματα του ελαιολάδου στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι πλέον αναγνωρίσιμα, αλλά συχνά αποδίδονται μόνο στα υψηλά επίπεδα MUFA που υπάρχουν στο ελαιόλαδο. Το ελαιόλαδο, ωστόσο, είναι μία λειτουργική τροφή που εκτός το υψηλό περιεχόμενο σε MUFA, περιέχει και άλλα δευτερεύοντα συστατικά με βιολογικές ιδιότητες. Το παρθένο ελαιόλαδο (VirginOliveOil, VOO), πλούσιο σε φαινολικές ενώσεις, είναι ένα φυσικό προϊόν που λαμβάνεται απευθείας από τους καρπούς με μηχανικές διαδικασίες. Άλλα φυσικά έλαια, όπως εκείνα που λαμβάνονται από το *Prunus cerasus* (βύσσινο) (Baketal., 2006) ή το έλαιο αργκάν (Cherki et al., 2006) έχει επίσης αποδειχθεί ότι διαθέτουν βιοδραστικές ιδιότητες. Επομένως, μία υψηλή πρόσληψη ελαϊκού οξέος δεν θα μπορούσε να είναι ο μόνος υπεύθυνος παράγοντας για τις υγιεινές ιδιότητες του ελαιολάδου (Covasetal., 2009).

6.1.1. Λιπίδια και λιποπρωτεΐνες

Η έκθεση της FirstInternationalConferenceonOliveOilandHealth, που πραγματοποιήθηκε στο Jaen της Ισπανία, το 2004 τονίζει τα οφέλη που πηγάζουν από την κατανάλωση ελαιολάδου στο λιπιδικό προφίλ (Perez – Jimenezetal., 2005). Οι προγνωστικές εξισώσεις χοληστερόλης πλάσματος που αναπτύχθηκαν στα μέσα της δεκαετίας του 1960

(Hegstedetal., 1965; Keys, 1965) από στοιχεία ελεγχόμενων μελετών διατροφής, έδειξαν ότι η κατανάλωση MUFA δεν επηρέασε τα επίπεδα της συνολικής χοληστερόλης, αλλά η κατανάλωση του SFA τα αύξησε, ενώ η κατανάλωση PUFA και MUFA μείωσε τη συνολική χοληστερόλη. Μετέπειτα μελέτες που πραγματοποιήθηκαν επιβεβαίωσαν αυτά τα ευρήματα, αν και υπήρχαν κάποια στοιχεία ότι στην κατανάλωση MUFA η επίδραση μείωσης της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LowDensityLipoprotein, LDL) ήταν μικρότερη, ενώ η υψηλής – πυκνότητας λιποπρωτεΐνη χοληστερόλης (HighDensityLipoprotein, HDL) ήταν υψηλότερη σε σύγκριση με τις τιμές που παρατηρήθηκαν έπειτα από κατανάλωση PUFA (Howardetal., 1995; MensinkandKatan, 1992; Yuetal., 1995). Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης, που περιελάμβανε 14 μελέτες, έδειξε ότι η αντικατάσταση των SFA από έλαια εμπλουτισμένα σε MUFA έναντι των PUFA είχαν παρόμοια αποτελέσματα στην συνολική, LDL και HDL χοληστερόλη. Το εμπλουτισμένο με PUFA έλαιο είχε ελαφρώς δράση μείωσης τριγλυκεριδίων και σε ορισμένες μελέτες παρουσιάστηκε μια αύξηση της HDL χοληστερόλης μετά από κατανάλωση MUFA (GardnerandKreamer, 1995). Πρόσφατα στοιχεία επιβεβαιώνουν την επίδραση αύξησης της HDL χοληστερόλης έπειτα από κατανάλωση ελαιολάδου τόσο στα πλαίσια της Μεσογειακής διατροφής όσο και εκτός (Covasetal., 2006; Fitoetal., 2007). Τόσο η διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος (40% της ενέργειας) πλούσια σε MUFA και χαμηλή σε SFA όσο και η διατροφή πλούσια σε υδατάνθρακες είχαν παρόμοια αποτελέσματα μείωσης της χοληστερόλης. Ωστόσο, η διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε MUFA δεν μείωσε την HDL χοληστερόλη ή δεν αύξησε τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων όπως παρατηρήθηκε στη διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες (Covasetal., 2009).

Η μεταγευματική λιπαιμία και η υπεργλυκαιμία αναγνωρίζονται ως παράγοντες κινδύνου για την αθηροσκλήρωση (RocheandGibney, 2000). Τόσο η ποσότητα όσο και ο τύπος των προσλαμβανόμενων λιπών επηρεάζουν την μεταγευματική λιπαιμία. Για παράδειγμα, μία εφάπαξ δόση ελαιολάδου των 25-mL δεν προάγει την μεταγευματική λιπαιμία 23, ενώ δόσεις των 40 και 50mL κάθε είδους ελαιολάδου το κάνουν (Covasetal., 2006; Fitoetal., 2002). Οι αυξημένες και παρατεταμένες μεταγευματικές συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων σχετίζονται με πολλές καταστάσεις που με τη σειρά τους συνδέονται με την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Πρόσφατα, έχει αναφερθεί ότι η μεταγευματική ευαισθησία στην

ινσουλίνη προοδευτικά βελτιώνεται με την αύξηση του διατροφικού λίπους πλούσιου σε MUFA έναντι του SFA (Lopezetal., 2008). Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψη, ότι αν και η πρόσληψη λίπους είναι ένας από τους σημαντικότερους θρεπτικούς παράγοντες της μεταγευματικής απόκρισης τριγλυκεριδίων, επηρεάζεται επίσης από άλλα συστατικά, συμπεριλαμβανομένων των ινών, της γλυκόζης και του αμύλου, που ενυπάρχουν σε ένα γεύμα, καθώς επίσης και από τις περιπτώσεις όπου το γεύμα συνοδεύεται από αλκοόλ (Rivelleseetal., 2006).

6.1.2. Οξειδωτική βλάβη

Η οξειδωμένη LDL θεωρείται επί του παρόντος πιο επιβλαβής στο αρτηριακό τοίχωμα από την φυσική LDL λόγω της ικανότητάς της να προάγει την αθηροσκληρωτική διαδικασία (WitztumandSteinberg, 1991). Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της οξειδωμένης LDL στην κυκλοφορία του αίματος αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου (MeiSingeretal., 2005). Επιπρόσθετα, έχει αποδειχθεί, τόσο σε ιννίνοπειραματικά μοντέλα όσο και σε μελέτες σε ανθρώπους, ότι το συστατικό MUFA, το ελαϊκό οξύ και οι φαινολικές ενώσεις του ελαιολάδου έχουν αντιοξειδωτικές δράσεις (Covas et al., 2009).

Το μεταγευματικό οξειδωτικό στρες συνδέεται με τη μεταγευματική λιπαιμία και την υπεργλυκαιμία (RocheandGibney, 2000). Ως εκ τούτου, σε μεταγευματικές μελέτες, υπήρξαν αντιφατικά αποτελέσματα όσο αφορά την ιννίνοαντιοξειδωτική δράση των φαινολικών ενώσεων του ελαιολάδου. Σε δόσεις ελαιολάδου στις οποίες εμφανίζεται οξειδωτικό στρες (ίσες ή μεγαλύτερες από 40 mL) (Covasetal., 2006; Fitoetal., 2002), η ιννίνο οξειδωτική βλάβη των λιπιδίων ρυθμίζεται αντίστροφα κατά δοσο – εξαρτώμενο τρόπο με το φαινολικό περιεχόμενο του ελαιολάδου που χορηγούνταν (Lopezetal., 2008). Επίσης, το οξειδωτικό στρες που σχετίζεται με τη μεταγευματική λιπαιμία συμβάλλει στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία μετατοπίζει την αιμόσταση σε μια πιο θρομβογόνο κατάσταση. Με αυτή την έννοια, ένα VOO με υψηλή περιεκτικότητα φαινολικών ενώσεων αλλάζει το μεταγευματικό αιμοστατικό προφίλ σε μία λιγότερο θρομβογενή κατάσταση σε σύγκριση με ένα ελαιόλαδο με χαμηλή περιεκτικότητα σε φαινόλες (Pachecoetal., 2006; Ruanoetal., 2007).

Όσον αφορά τη διαρκή κατανάλωση ελαιολάδου, σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν το 2004 έχουν επιτευχθεί αμφιλεγόμενα αποτελέσματα (Perez – Jimenezetal., 2005). Τα αποτελέσματα από την μελέτη EUROLIVE (Η επίδραση της κατανάλωσης ελαιολάδου στην οξειδωτική βλάβη σε Ευρωπαίους πληθυσμούς) έδωσαν καθοριστικές αποδείξεις για τον *in vivo* αντιοξειδωτικό ρόλο των φαινολικών ενώσεων του ελαιολάδου στους ανθρώπους. Η μελέτη EUROLIVE ήταν μια μεγάλη, ευρείας αποδοχής, πολυκεντρική κλινική δοκιμή, η οποία διεξήχθη σε 200 άτομα από 5 ευρωπαϊκές χώρες. Στους συμμετέχοντες ανατέθηκε τυχαία η λήψη 25 mL/d 3 παρόμοιων ελαιολάδων, αλλά διαφορετικού φαινολικού περιεχομένου σε περιόδους παρέμβασης 3 εβδομάδων, πριν από περιόδους (2 εβδομάδων) κατά τις οποίες το ελαιόλαδο και οι ελιές αποφεύχθηκαν. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι όλα τα ελαιόλαδα αύξησαν την HDL χοληστερόλη και την αναλογία μεταξύ των μειωμένων και οξειδωμένων μορφών γλουταθειόνης και μείωσαν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, την αναλογία της συνολικής χοληστερόλης προς την HDL χοληστερόλη, καθώς και την οξειδωτική βλάβη του DNA. Επιπρόσθετα, η κατανάλωση ελαιολάδου μέσης και υψηλής φαινολικής περιεκτικότητας μείωσε την αναλογία LDL/HDL χοληστερόλης, την *in vivo* οξειδωμένη LDL που κυκλοφορεί στο πλάσμα, τα συζευγμένα διένια του ορού και τα υδροξυ-λιπαρά οξέα του ορού. Η αύξηση της HDL χοληστερόλης και η μείωση της οξειδωτικής βλάβης των λιπιδίων παρατηρήθηκαν με δοσο – εξαρτώμενο τρόπο του φαινολικού περιεχομένου του ελαιολάδου που χορηγήθηκε (Covasetal., 2006). Ωστόσο, στην μελέτη EUROLIVE, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην προστατευτική επίδραση του ελαιολάδου στην οξείδωση του DNA που σχετίζεται με το φαινολικό περιεχόμενο (Covasetal., 2006; Machowetzetal., 2007).

Στην μία βραχυπρόθεσμη υπομελέτη της EUROLINE, στην οποία οι συμμετέχοντες είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε πολύ χαμηλή αντιοξειδωτική διατροφή, τα προστατευτικά αποτελέσματα των φαινολών του ελαιολάδου στην *in vivo* οξείδωση του DNA, μετρούμενων ως 8-υδροξυ-δεοξυγουανωσίνη σε μονοπύρηνια κύτταρα περιφερικού αίματος (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMCs) και στην ουρία, βρέθηκαν σε υγιή αρσενικά άτομα (Weinbrenneretal., 2004). Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η κατανάλωση εξαιρετικά παρθένου ελαιολάδου υψηλής περιεκτικότητας σε φαινόλες,

παρατηρήθηκε μείωση της οξειδωσης του DNA, σε σύγκριση με την κατανάλωση ελαιολάδου χαμηλού φαινολικού περιεχομένου (Salvini *et al.*, 2006).

Ωστόσο, πέρα των παραπάνω μελετών απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να διερευνηθεί ο ρόλος των φαινολικών ενώσεων του ελαιολάδου για διάφορους βιοδείκτες οξειδωσης DNA (Covas *et al.*, 2009).

6.1.3. Φλεγμονή και αγγειοπροστατευτικές επιδράσεις

Η οξειδωση και η φλεγμονή αποτελούν μια αλληλένδετη διαδικασία. Ως γνωστό, οι ελεύθερες ρίζες, εκτός από την προώθηση οξειδωτικών βλαβών, ενεργοποιούν προ – και αντι – φλεγμονώδεις κυτοκίνες. Τα μακρο – και μικρο – συστατικά του ελαιολάδου έχουν αποδειχθεί ότι προστατεύουν έναντι της φλεγμονής και της ενδοθηλιακής ενεργοποίησης (Covas *et al.*, 2009). Σε μοντέλα ζώων, μία διατροφή πλούσια σε ελαιόλαδο κατέστειλε τη δραστηριότητα των φυσικών κυττάρων δολοφόνων (Yaqoob *et al.*, 1994a) και την έκφραση των υποδοχέων για ιντερλευκίνη (IL) -2 (Yaqoob *et al.*, 1994b). Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπους, η επαγόμενη από LDL προσκόλληση των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα ήταν χαμηλότερη μετά την κατανάλωση MUFA σε σύγκριση με την κατανάλωση SFA ή PUFA σε υγιή άτομα (Mata *et al.*, 1996). Επίσης, η εμπλουτισμένη σε ελαϊκό οξύ ανθρώπινη LDL, όταν εκτίθετο σε οξειδωτικό stress, προήγαγε μικρότερη χημειοταξία μονοκυττάρων (52% χαμηλότερη) και μειωμένη προσκόλληση μονοκυττάρων (77%) σε σύγκριση με την εμπλουτισμένη με λινελαϊνή LDL (Tsimikas *et al.*, 1999). Επιπρόσθετα, η κατανάλωση διατροφής πλούσιας σε ελαϊκό οξύ, για χρονικό διάστημα 2 μηνών, προήγαγε την μείωση της έκφρασης του ενδοκυτταρικού κυττάρου προσκόλλησης – 1 (IntraCellular Adhesion Molecule – 1, ICAM) σε PBMC υγιών ατόμων (Yaqoob *et al.*, 1998). Φλεγμονώδεις δείκτες, όπως η υψηλής ευαισθησίας – CRP, η IL-6 και τα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης, όπως το ICAM-1, έχει αναφερθεί ότι μειώνονται μετά από βραχυπρόθεσμη (3 μήνες) (Estruch *et al.*, 2006) και μακροπρόθεσμη (2 έτη) (Esposito *et al.*, 2004) κατανάλωση διατροφών πλούσιων σε ελαιόλαδο όπως η Μεσογειακή διατροφή. Εντούτοις, σε μεταγενεατικές μελέτες, μετά την κατανάλωση διαφόρων πρωινών γευμάτων πλούσιων σε ελαιόλαδο, ξηρούς καρπούς ή

βούτυρο, δεν προέκυψαν διαφορές στα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών του πλάσματος (Jimenez – Gomezetal., 2009).

Αν και ο προστατευτικός μηχανισμός των διατροφών πλούσιων σε ελαϊκό οξύ έναντι της φλεγμονής έχει αποδοθεί στο LDL περιεχόμενο σε λινολεϊκό οξύ, το ελαϊκό οξύ δεν αποτελεί τον μοναδικό υπεύθυνο παράγοντα για τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του ελαιολάδου. Έχει αποδειχθεί, σε πειραματικές μελέτες, ότι τα μικρο – συστατικά του ελαιολάδου έχουν αντιφλεγμονώδεις, αντιυπερτασικές και ιδιότητες αντι – ενδοθηλιακής ενεργοποίησης (Peronaetal., 2006). Επίσης, αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει την αντιφλεγμονώδη και αγγειοπροστατευτική επίδραση των φαινολικών ενώσεων του ελαιολάδου στους ανθρώπους. Σε αυτές τις μελέτες, αποδείχθηκε ότι τα φαινολικά συστατικά του ελαιολάδου ήταν αποτελεσματικά στη μείωση των φλεγμονωδών μεσολαβητών εικοσανοειδών που προέρχονταν από το αραχιδονικό οξύ, όπως το θρομβοξάνιο B2, η 6-κετο-προσταγλανδίνη F1a (Boganietal., 2007; Legeretal., 2005; Visiolietal., 2005) καθώς και άλλων φλεγμονωδών δεικτών όπως η υψηλής ευαισθησία – CRP ή/και η IL-6 (Fitoetal., 2008). Ως εκ τούτου, έχουν ληφθεί αντιφατικά αποτελέσματα όσον αφορά την επίδραση των φαινολικών ενώσεων του ελαιολάδου στα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης. Σε μεταγευματική κατάσταση μετά από κατανάλωση VOO παρατηρήθηκε μία μείωση των επιπέδων ICAM-1 και του μορίου προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1 στον ορό, σε σύγκριση με την πρόσληψη εξευγενισμένου ελαιολάδου (Pachecoetal., 2007). Εντούτοις, δεν αναφέρθηκαν διαφορές στα επίπεδα ICAM-1 μετά από παρατεταμένη κατανάλωση παρθένου ή εξευγενισμένου ελαιολάδου (Fitoetal., 2008). Βάσει όλων των παραπάνω, ο αντιφλεγμονώδης ρόλος του ελαιολάδου και των μικρο – συστατικών του είναι πολλά υποσχόμενος, αλλά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες στον άνθρωπο για την απόκτηση πλήρους τεκμηρίωσης (Covasetal., 2009).

Η αντικατάσταση του SFA από MUFA στη διατροφή οδήγησε στην μείωση της αρτηριακής πίεσης (Rasmussenetal., 1993), ενώ μία αντίστροφη σχέση μεταξύ της αρτηριακής πίεσης του αίματος και της κατανάλωσης ελαιολάδου έχει αναφερθεί σε μια μεγάλη διατομεακή μελέτη (Psaltopoulouetal., 2004). Επιπλέον, δεδομένα από τη μελέτη EUROLIVE κατέδειξαν μείωση της συστολικής πίεσης του αίματος σε συμμετέχοντες από περιοχές της Βόρειας και Κεντρικής Ευρώπης μετά από κατανάλωση ελαιολάδου (Bondia – Ponsetal., 2007). Το ελαιόλαδο ήταν πιο αποτελεσματικό στη μείωση της

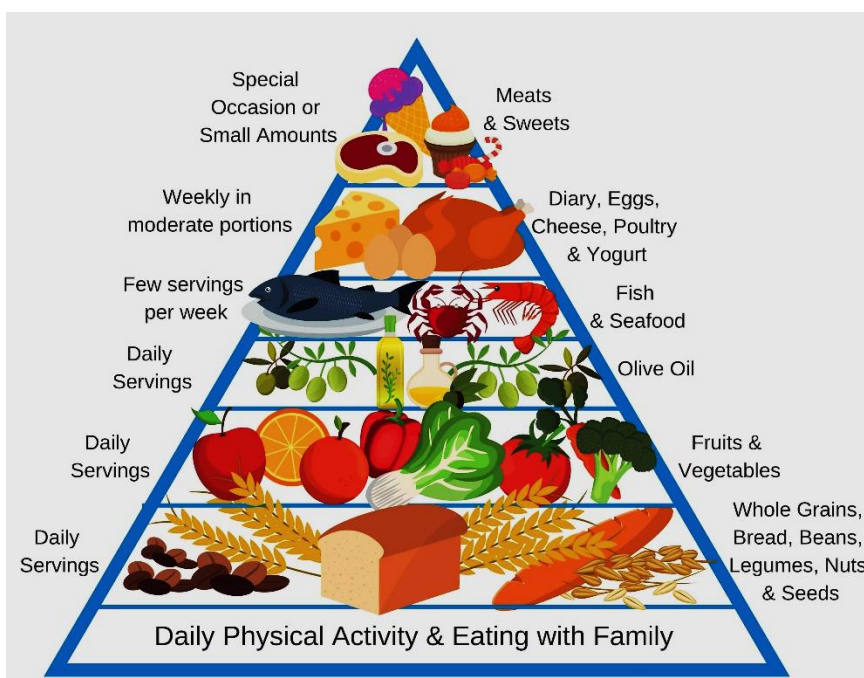
αρτηριακής πίεσης και της αντιυπερτασικής θεραπείας, σε σύγκριση διατροφών πλούσιων σε PUFA (Ferraraetal., 2000; Peronaetal., 2004). Ειδικότερα, δείχθηκε ότι το VOO μείωνε την αρτηριακή πίεση σε υπερτασικές γυναίκες (RuizGutierrez, etal., 1996) υποδηλώνοντας τον ρόλο των μικρο – συστατικών του ελαιολάδου στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Επίσης, έχειδειχθεί ότι οι φαινολικές ενώσεις του ελαιολάδου είναι σε θέση να βελτιώσουν την εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο – αγγειοδιαστολή σε μεταγευματική κατάσταση (Ruani et al., 2005). Τέλος, μείωση της συστολικής πίεσης του αίματος μετά την κατανάλωση ελαιολάδου υψηλού φαινολικού περιεχομένου, έχει αναφερθεί σε υπερτασικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο, σε σύγκριση με την κατανάλωση ελαιολάδου χαμηλού φαινολικού περιεχομένου (Fitoetal., 2005).

6.2. Πρωτογενής πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου με μεσογειακή διατροφή πλούσια σε εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις παραμένουν οι κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στον 21ο αιώνα (Rogeretal., 2012), και η κατάσταση δεν αναμένεται να μεταβληθεί τις επόμενες 2 δεκαετίες (MoranandOdden, 2012). Αυτή η επιδημία θα μπορούσε να περιοριστεί ή και να μειωθεί αν υπήρχε μια κοινωνική αλλαγή υπέρ ενός πιο υγιεινού τρόπου ζωής και διατροφής, όπως η Μεσογειακή διατροφή (MediterraneanDiet, MedD). Πριν από αρκετά χρόνια, η χαμηλή επίπτωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο στις Μεσογειακές χώρες δημιούργησε μεγάλο ενδιαφέρον. Στην πραγματικότητα, ο αριθμός των δημοσιεύσεων του PubMed για το θέμα αυτό αυξήθηκε (10 δημοσιεύσεις το 1985, περίπου 300 δημοσιεύσεις το 2012). Πολλές από αυτές ήταν μελέτες παρατήρησης στις οποίες η αυξημένη τήρηση της MedD συνδέθηκε με μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Επιπλέον, πολυάριθμες μικρές κλινικές δοκιμές έχουν παρατηρήσει τις επιδράσεις αυτής της διατροφής ή των κύριων συστατικών της σε ενδιάμεσες μεταβλητές καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η αρτηριακή πίεση, τα λιπίδια του αίματος, η αντίσταση στην ινσουλίνη ή η ενδοθηλιακή λειτουργία, ενίσχυσαν την

αξιοπιστίατων επιδημιολογικών μελετών με την επίδειξη πιθανών μηχανισμών καρδιαγγειακής προστασίας της MedD (Serra – Majemetal., 2006). Ωστόσο, οι διατροφικές συστάσεις πρέπει να βασίζονται σε τυχαιοποιημένες επεμβατικές μελέτες που αναλύουν «σκληρές» μεταβλητές όπως ο καρδιαγγειακό θάνατος, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή το εγκεφαλικό επεισόδιο (ArosandEstruch, 2013).

Η Μεσογειακή διατροφή ορίζεται ως ένα χαρακτηριστικό διατροφικό πρότυπο της δεκαετίας του 60 στις Μεσογειακές χώρες όπου αναπτύσσονται ελαιόδεντρα (Ελλάδα, Νότια Ιταλία και Ισπανία) (ArosandEstruch, 2013). Η παραδοσιακή MedD χαρακτηρίζεται από (α) υψηλή κατανάλωση λίπους (περισσότερο από 40% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης), κυρίως με τη μορφή ελαιολάδου, (β) υψηλή κατανάλωση ακατέργαστων σιτηρών, φρούτων, ξηρών καρπών, λαχανικών και οσπρίων, (γ) μέτρια έως υψηλή κατανάλωση ψαριών, (δ) μέτρια έως χαμηλή κατανάλωση λευκού κρέατος (πουλερικών, κουνελιών) και γαλακτοκομικών προϊόντων, κυρίως γιαουρτιού ή φρέσκου τυριού, (ε) χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος, μεταποιημένων κρεάτων και γλυκώνκαι (στ) μέτρια κατανάλωση κρασιού με τα γεύματα (Εικόνα 6-1) (Bach–Faigetetal., 2011; Willettetal., 1995). Δύο σημαντικές αλλαγές πραγματοποιήθηκαν τα τελευταία έτη. Αυτές οι αλλαγές αφορούν τα σιτηρά και τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Σε γενικές γραμμές, τα ανωτέρω θα πρέπει να είναι ολικής άλεσης και αποκορυφωμένα αντίστοιχα. Άλλες συνήθειες του τρόπου ζωής έχουν επίσης προστεθεί, όπως η σωματική άσκηση, η κοινωνικοποίηση και η λήψη γευμάτων με την οικογένεια και τους φίλους (ArosandEstruch, 2013).



Εικόνα 6-1: Η πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής

(Πηγή: <https://gr.pinterest.com/pin/285134220143946279/>)

6.2.1. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές της διατροφικής παρέμβασης με τη χρήση της Μεσογειακής διατροφής

Μετά από τις μελέτες παρατήρησης, το επόμενο βήμα στην τεκμηριωμένη ιατρική είναι η διεξαγωγή τυχαιοποιημένων επεμβατικών μελετών, οι οποίες παρέχουν ένα υψηλότερο επίπεδο αξιοπιστίας των αποδεικτικών στοιχείων που συλλέχθηκαν από τις μελέτες παρατήρησης (ArosandEstruch, 2013). Σε πολλές παρατηρητικές μελέτες κοόρτης, τυχαιοποιημένες επεμβατικές μελέτες καθώς και σε μια δοκιμή δευτερογενούς πρόληψης (LyonDietHeart Study), η αυξανόμενη τήρηση της Μεσογειακής διατροφής έχει συσχετιστεί με χαμηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο (deLorgeriletal., 1999; Martinez–Gonzalezetal., 2017; Sofietal., 2010). Επίσης, μία συστηματική αναφορά κατέταξε την Μεσογειακή διατροφή ως πιθανό διατροφικό μοντέλο προστασίας έναντι της στεφανιαίας νόσου (Menteetal., 2009). Τέλος, μικρές κλινικές δοκιμές έχουν αποκαλύψει αξιόπιστους βιολογικούς μηχανισμούς που επεξηγούν τα θετικά αποτελέσματα αυτού του διατροφικού προτύπου (Estruchetal., 2006; Espositoetal., 2004; Shaietal., 2008; Vincent – Baudryetal., 2005).

Μελέτη LyonDietHeartStudy

Η LyonDietHeartStudy έχει ήδη αποδείξει την αποτελεσματικότητα του προτύπου της Μεσογειακής διατροφής. Ωστόσο, υπέστη σοβαρούς μεθοδολογικούς περιορισμούς που περιορίζουν τη χρησιμότητά της ως βάση για συστάσεις για τη δημόσια υγεία. Οι περιορισμοί αυτοί είναι οι ακόλουθοι (ArosandEstruch, 2013):

1. Ισχύει μόνο για τη δευτερογενή πρόληψη, διότι αναλύει την επανεμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου και θανάτων από στεφανιαία νόσο σε ασθενείς που είχαν ήδη παρουσιάσει επεισόδιο στεφανιαίας νόσου
2. Η χρησιμοποιούμενη πηγή λιπαρών οξέων (λινολενικό οξύ που λαμβάνεται από το έλαιο κράμβης της μαργαρίνης) ήταν ασυνήθιστο και μη – διαθέσιμο στο ευρύ κοινό
3. Η διατροφή της ομάδας ελέγχου ήταν πλουσιότερη σε λιπαρά από ότι της ομάδας παρέμβασης
4. Το μέγεθος του δείγματος ήταν μικρό (14 παρατηρούμενα τελικά σημεία σε μία ομάδα και 44 σε άλλη)

Μελέτη PREDIMED

Στον αντίποδα της παραπάνω μελέτης, η δοκιμή PREDIMED (Prevenición con Dieta Mediterránea), με πολύ μεγαλύτερο δείγμα από τη μελέτη Lyon, ανέλυσε τις επιδράσεις της MedD στην επίπτωση ενός σύνθετου τελικού σημείου που περιελάμβανε τον καρδιαγγειακό θάνατο, το μη – θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και του μη – θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου. Η μελέτη περιελάμβανε 7447 άτομα ηλικίας μεταξύ 55 έως 80 ετών (άνδρες) και μεταξύ 60 έως 80 ετών (γυναίκες) χωρίς κλινικές εκδηλώσεις καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά την στιγμή της ένταξής τους, αλλά με υψηλό κίνδυνο της νόσου λόγω της ύπαρξης 3 ή περισσότερων παραγόντων κινδύνου ή σακχαρώδη διαβήτη. Οι παραπάνω συμμετέχοντες κατατάχθηκαν τυχαία σε 3 ομάδες: (i) MedD εμπλουτισμένη με έξτρα παρθένο ελαιόλαδο (n = 2487), (ii) MedD εμπλουτισμένη με ξηρούς καρπούς (n = 2346) και (iii) διατροφή – ελέγχου (χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά). Η μελέτη ολοκληρώθηκε στα τέλη του 2010 με μέσο διάστημα παρακολούθησης τα 5 έτη (ArosandEstruch, 2013).

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε πλήρη κλινική εξέταση κατά την έναρξη της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων της μέσης της πίεσης του αίματος, του βάρους και της

περιφέρειας της μέσης. Επίσης, συμπλήρωσαν επικυρωμένα ερωτηματολόγια όσον αφορά την συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων και το επίπεδο της σωματικής άσκησης. Στη συνέχεια, κάθε 3 μήνες, όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε εξατομικευμένη διατροφική παρέμβαση που αποσκοπούσε στην αύξηση της τήρησης της MedD ή της διατροφής – ελέγχου, ανάλογα με την ομάδα στην οποία ανήκαν (ArosandEstruch, 2013).

Στην MedD + ελαιόλαδο, ο στόχος ήταν η καθημερινή κατανάλωση >40g παρθένου ελαιολάδου – μία μέση κατανάλωση που φαίνεται να παρέχει προστατευτική επίδραση σε χώρες με χαμηλή συχνότητα καρδιαγγειακών παθήσεων, ενώ οι συμμετέχοντες που ανήκαν στην ομάδα MedD + ξηροί καρποί, λάμβαναν 30 γραμμάρια ξηρών καρπών ημερησίως (15 γραμμάρια καρύδια και 7.5 γραμμάρια φουντούκια και αμύγδαλα). Σε διάφορες επιδημιολογικές μελέτες έχει δειχθεί ότι οι προστιθέμενες ευεργετικές επιδράσεις της μακροχρόνιας πρόσληψης σε σύγκριση με χαμηλότερες δόσεις πιθανόν συνιστούν για τον μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικής καρδιοπάθειας (ArosandEstruch, 2013).

Η τυχαιοποιημένη δοκιμή PREDIMED, σχεδιάστηκε με κύριο στόχο την εκτίμηση των επιδράσεων της MedD (εμπλουτισμένη σε εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο ή ξηρούς καρπούς) σε τελικά σημεία, συμπεριλαμβανομένων του καρδιαγγειακού θανάτου, του εμφράγματος του μυοκαρδίου και του εγκεφαλικού επεισοδίου και στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων, σε σύγκριση με μία διατροφή – ελέγχου (διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά), στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων (ArosandEstruch, 2013; Estruchetal., 2018).

Στη μελέτη στην οποία συμμετείχαν άτομα υψηλού κινδύνου χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, η τήρηση μίας MedD είτε πλούσιας σε εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο ή σε ξηρούς καρπούς, αποδείχθηκε ότι συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, σε χρονικό διάστημα των 5 ετών, σε σύγκριση σε μία διατροφή – ελέγχου (χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά), με σχετική διαφορά της τάξης του 30% και απόλυτη διαφορά που κυμαίνεται από 1,7 έως 2,1 ποσοστιαίες μονάδες (Estruchetal., 2018). Επίσης βρέθηκε ότι το συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο βελτίωσε το λιπιδικό προφίλ και μείωσε την αρτηριακή πίεση (Guasch – Ferreetal., 2014). Η συγκεκριμένη ανάλυση, η οποία περιελάμβανε πληροφορίες σχετικά με την τήρηση των διατροφικών συνηθειών,

υποδηλώνει ότι η διαφορά των ποσοστών των καρδιαγγειακών επεισοδίων μεταξύ των συμμετέχοντων που ακολουθούν τη Μεσογειακή διατροφή και εκείνων που ακολουθούν τη διατροφή – ελέγχου, ήταν μεγαλύτερη μεταξύ των συμμετεχόντων με καλύτερη προσκόλληση στα συγκεκριμένα διατροφικά πρότυπα (Estruchetal., 2018; Guasch – Ferreetal., 2014). Ωστόσο δεν εντοπίστηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των ατόμων που κατατάσσονταν στην ομάδα – ελέγχου. Μία εξήγηση θα μπορούσε να είναι ότι η συμβούλευση αποφυγής κατανάλωσης λιπαρών τροφών, κατά τη διάρκεια της μελέτης, αντιστάθμισε το προστατευτικό αποτέλεσμα της κατανάλωσης ελαιολάδου. Εντούτοις, εντοπίστηκε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης ελαιολάδου και CVD τόσο στην ομάδα που ακολουθούσε τη MedD πλούσια σε EVOO, αλλά και στην ομάδα που ακολουθούσε τη MedD πλούσια σε ξηρούς καρπούς (Guasch – Ferreetal., 2014).

Πρόσφατα ευρήματα της μελέτης PREDIMED κατέδειξαν ότι η προσκόλληση στο πρότυπο Μεσογειακής διατροφής (εμπλουτισμένη με EVOO ή ξηρούς καρπούς) μείωσε της συχνότητας εμφάνισης σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά 30% στο πλαίσιο της πρωτογενούς πρόληψης (PREDIMEDStudyInvestigators, 2013). Τα αποτελέσματά αυτά επιβεβαιώνουν περαιτέρω τον σημαντικό ρόλο που μπορεί να διαδραματίσει η κατανάλωση ελαιολάδου, αν και άλλα βασικά συστατικά της MedD όπως οι ξηροί καρποί, τα λαχανικά, τα φρούτα, τα όσπρια, τα ψάρια και ο οίνος θα μπορούσαν επίσης να συμβάλουν σε αυτή την παρατήρηση (Guasch – Ferreetal., 2014).

Λοιπές μελέτες

Πολλά στοιχεία δείχνουν ότι η πρόσληψη ελαιολάδου συνδέεται αντιστρόφως με καρδιαγγειακές παθήσεις στο γενικό πληθυσμό της Ισπανίας (Covasetal., 2009) καθώς και σε μία ομάδα γυναικών στην Ιταλία (Bendinellietal., 2011). Ειδικότερα, σεμιαισπανικήμελέτηκοόρτης, ηEuropeanProspectiveInvestigationinCancerandNutrition (EPIC), ησυνολικήπρόσληψηελαιολάδου έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου καθώς και συνολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας (Bucklandetal., 2012a;2012b). Ομοίως, χαμηλότερος κίνδυνος θνησιμότητας συνδέεται με την τακτική κατανάλωση ελαιολάδου στον ιταλικό πληθυσμό μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου(Barzietal., 2003) και επίσης στον ηλικιωμένο πληθυσμό (Masalaetal., 2007).

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν εντοπίσει μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ελαιολάδου και του εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά υπήρξαν αντιφάσεις μεταξύ των μελετών που αξιολογούσαν τη στεφανιαία νόσο ως τελικό σημείο (Martinez – Gonzalezet al., 2014). Σημειωτέον ότι οι περισσότερες από τις μελέτες που έχουν προηγηθεί δεν έκαναν καμία διάκριση μεταξύ των διαφόρων ποικιλιών ελαιολάδου (Barziet al., 2003; Bendinelliet al., 2011; Masalaet al., 2007). Ως εκ τούτου, μόνο η ισπανική μελέτη κοόρτης EPIC εντόπισε μία μεγαλύτερη ευεργετική επίδραση της ποικιλίας του παρθένου ελαιολάδου, στην CHD, σε σύγκριση με άλλες κοινές ποικιλίες (Bucklandet al., 2012a) και παρόμοιες επιδράσεις και για τις δύο ποικιλίες στη θνησιμότητα από κάθε αιτία (Bucklandet al., 2012b). Αυτή η διάκριση είναι σημαντική επειδή το εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο (ExtraVirginOliveOil, EVOO) περιέχει πολύ υψηλότερα ποσά πολυφαινόλων από το κοινό ελαιόλαδο. Αυτές οι πολυφαινόλες μπορεί να έχουν καρδιαγγειακά οφέλη πέρα από το λιπιδικό προφίλ (Guasch – Ferreet al., 2014).

Συμπερασματικά, οι προοπτικές μελέτες ατόμων με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο που κατοικούν σε Μεσογειακές χώρες, διαπίστωσαν ότι η κατανάλωση ελαιολάδου, ιδιαίτερα του εξαιρετικά παρθένου ελαιολάδου, συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και μειωμένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Οι μειώσεις του σχετικού κινδύνου θνησιμότητας λόγω καρδιαγγειακής νόσου ή άλλων αιτιών ήταν παρόμοιες για τις παραπάνω κατηγορίες ελαιολάδου, όταν αξιολογήθηκαν οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της συνολικής κατανάλωσης ελαιολάδου με την πάροδο του χρόνου. Επίσης βρέθηκε μία μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας για αυξημένη κατανάλωση ελαιολάδου. Κάθε αύξηση κατά 10g / dτης πρόσληψης EVOO συσχετίστηκε με μείωση της τάξης του 10% του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων. Αντίθετα, η κατανάλωση του κοινού ελαιολάδου δεν συσχετίστηκε σημαντικά με καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα (Guasch – Ferreet al., 2014).

6.2.2. Μεσογειακή διατροφή και άλλες καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου

Κατά την έναρξη της δοκιμής PREDIMED, διεξήχθη μια πιλοτική μελέτη διατροφικής παρέμβασης με 772 συμμετέχοντες. Μετά το πέρας των 3 μηνών, η MedD + ελαιόλαδο + ξηροί καρποί οδήγησε σε μειωμένη αρτηριακή πίεση, βελτιωμένα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (αυξημένη HDL και μειωμένη LDL) και μειωμένους δείκτες φλεγμονής που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση (Estruchetal., 2006). Επιπλέον, παρατηρήθηκε μία αύξηση στην απολιποπρωτεΐνη (Apo) A1, μία μείωση στην ApoB, και μία μείωση στην αναλογία apoB /ApoA1. Σε μετέπειτα μελέτες διαπιστώθηκε ότι αυτή η παρέμβαση μειώνει επίσης τα επίπεδα οξειδωμένης LDLχοληστερόλης και άλλων συστηματικών δεικτών οξείδωσης, καθώς επίσης και των κυτταρικών δεικτών φλεγμονής που σχετίζονται με την έναρξη και εξέλιξη της αρτηριοσκλήρυνσης. Ένα χρόνο μετά την παρέμβαση διαπιστώθηκε ότι η MedD + ελαιόλαδο ή ξηρούς καρπούς, εκτός από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε συμμετέχοντες με υπέρταση, προκάλεσε και αλλαγές στη σύνθεση των λιπιδίων και στις δομικές ιδιότητες των μεμβρανών των ερυθροκυττάρων. Τέλος, υπήρξε επίσης μειωμένη συχνότητα εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου (Salas – Salvadoetal., 2008).

6.2.3. Αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης ελαιολάδου και CVD

Η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ελαιολάδου και των CVDs θα μπορούσε να εξηγηθεί από διάφορους μηχανισμούς. Τα ευεργετικά αποτελέσματα του ελαιολάδου αποδίδονται κυρίως στο υψηλό περιεχόμενο του σε MUFAs (τα οποία είναι λιγότερο ευαίσθητα σε οξείδωση σε σύγκριση με άλλους τύπους λιπαρών οξέων) αλλά και σε άλλα μικρο – συστατικά με σημαντικές βιολογικές ιδιότητες, όπως οι φαινολικές ενώσεις, η βιταμίνη E και άλλα μόρια λιπιδίων (σκουαλένιο, τοκοφερόλες, τριτερπενικές αλκοόλες και ούτω καθεξής), που εμφανίζονται ιδιαίτερα στο EVOO (Covasetal., 2009; Ros, 2012). Τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι το ελαιόλαδο έχει αντιφλεγμονώδεις και αντι – αθηρογόνες επιδράσεις και μπορεί επίσης να διαδραματίζει έναν ευεργετικό ρόλο στη μείωση του οξειδωτικού στρες και στη βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθηλίου (Bulloetal., 2011; Covasetal., 2011; Salas – Salvadoetal., 2008). Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι το EVOO, ιδίως ως μέλος της Μεσογειακής διατροφής, βελτιώνει το λιπιδικό προφίλ, την ευαισθησία στην ινσουλίνη και το γλυκαιμικό έλεγχο, μειώνει την

αρτηριακή πίεση και επίσης έχει συσχετιστεί αντίστροφα με νεοεμφανιζόμενο διαβήτη, όλοι τους ισχυροί παράγοντες κινδύνου για CVD (Guasch – Ferreetal., 2014).

6.3. Ελαιόλαδο και πρόληψη άλλων παθήσεων

Πολλές οικολογικές μελέτες που ξεκίνησαν από τις Επτά χώρες έχουν συσχετίσει τη Μεσογειακή διατροφή με τη μακροζωία και τη μείωση των καρδιαγγειακών παθήσεων, του καρκίνου και του νευροεκφυλισμού. Όντας οι MedDs πολυπαραγοντικές στη φύση, είναι δύσκολο να ξεχωρίσουμε την ακριβή συμβολή των επιμέρους συστατικών της. Ωστόσο, η περίπτωση του ελαιολάδου μπορεί να είναι διαφορετική, διότι η έρευνα σχετικά με αυτό το θέμα είναι πολύ προχωρημένη και επιτρέπει κάποιους ισχυρισμούς που βασίζονται σε αποδεικτικά στοιχεία (Visiolietal., 2018).

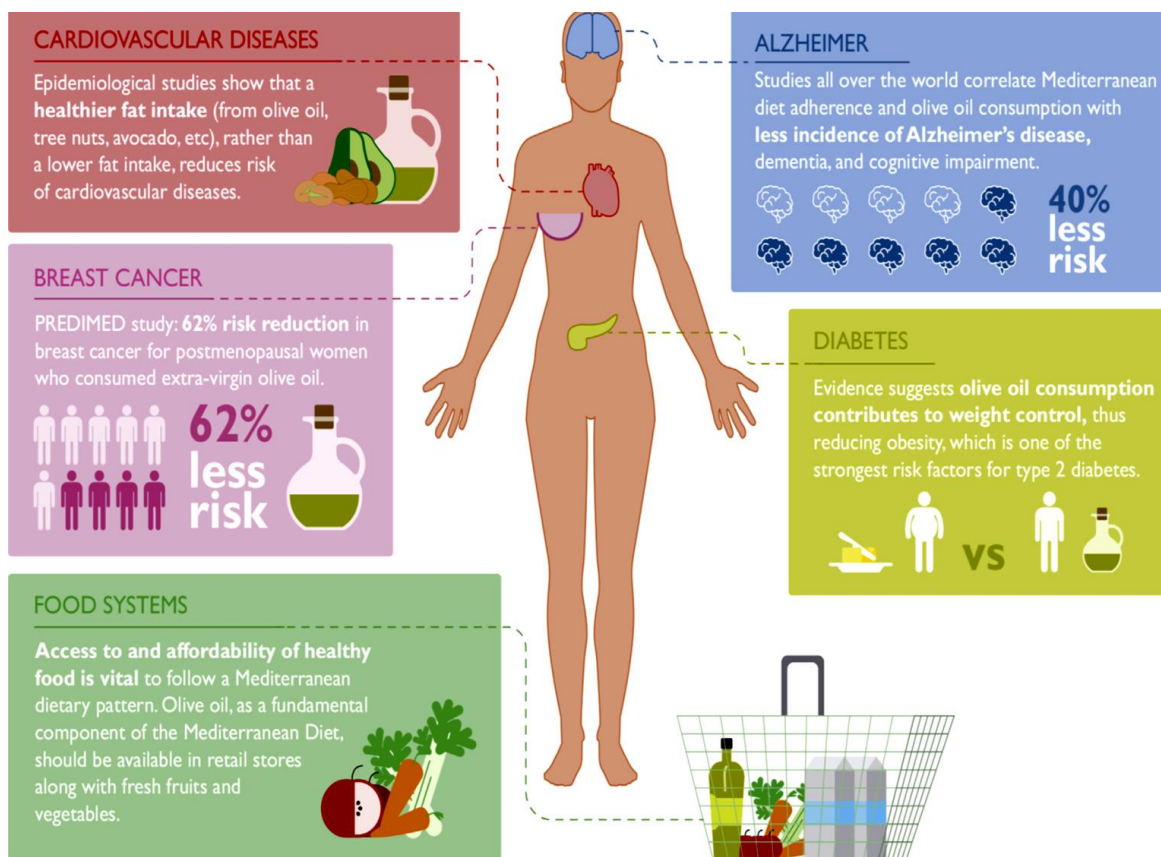
6.3.1. Χημειοπρόληψη

Πρώιμες επιδημιολογικές δημοσιεύσεις ανέφεραν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της προσκόλλησης στη Μεσογειακή διαίτα και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού και πιο συγκεκριμένα της πρόληψης του καρκίνου του μαστού κατά την εμμηνόπαυση (Εικόνα 6-2). Στην περίπτωση αυτή, η αντίστροφη σχέση μεταξύ της MedD και της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι πιο ισχυρή για ER (EstrogenReceptor, ER) όγκους και γίνεται ισχυρότερη όταν η κατανάλωση αλκοόλ (ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού) αποκλείεται από τις αναλύσεις (Cottetal., 2009; VandenBrandtandSchulpen, 2017). Αξίζει να σημειωθεί ότι ορισμένες επιδημιολογικές μελέτες συνήθως υπολογίζουν μόνο τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFAs) και δεν διακρίνουν μεταξύ της χρήσης ελαιολάδου και άλλων πηγών MUFA, όταν έρχονται αντιμέτωπες με τη σχέση μεταξύ της προσκόλλησης στην παραδοσιακή MedD και της επίπτωσης του καρκίνου του μαστού. Μια αξιοσημείωτη εξαίρεση αποτελεί η μελέτη EPIC, η οποία περιελάμβανε ειδικότερα την κατανάλωση ελαιολάδου ως στοιχείο για την αξιολόγηση της προσκόλλησης στην παραδοσιακή MedD και της επίπτωσης του καρκίνου του μαστού (Bucklandetal., 2013). Μία ακόμη μελέτη

που πραγματοποιήθηκε αξιολόγησε την επίδραση μιας διατροφικής παρέμβασης που προάγει την προσκόλληση στην παραδοσιακή MedD με την εμφάνιση μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου μεταξύ 4152 γυναικών ηλικίας 60 και 80 ετών (Toledoetal., 2015). Στις γυναίκες που χορηγήθηκε η παρέμβαση MedD και έλαβαν 1 l / εβδομάδα εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο εμφάνισαν σημαντική μείωση της τάξης του 62%, του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με τις γυναίκες που άνηκαν στην ομάδα ελέγχου (διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά). Εντούτοις, η μείωση στην ομάδα των γυναικών που διατέθηκαν σε μεσογειακή διατροφή, η οποία περιελάμβανε αντί για παρθένο ελαιόλαδο την κατανάλωση 30 g / δξήρων καρπών, δεν ήταν τόσο ισχυρή. Στον αντίποδα, η κατανάλωση εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδου φάνηκε να συντελεί στην παρατηρούμενη μείωση του κινδύνου. Στην πραγματικότητα, στις γυναίκες που χορηγήθηκε εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο, τουλάχιστον 15% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με τις γυναίκες που κατανάλωναν εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο λιγότερο από το 5% της συνολικής θερμιδικής πρόσληψής τους (Εικόνα 6-2) (Visiolietal., 2018).

Επίσης, οι δυνητικές ευεργετικές επιδράσεις της MedD στον καρκίνο του παχέος εντέρου και στον καρκίνο του προστάτη έχουν περιγραφεί σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες (Jonesetal., 2017; Schwingshackletal., 2015; Parketal., 2017).

Όσον αφορά τους μηχανισμούς δράσης, ορισμένες invitromελέτες προτείνουν ότι μεγάλο μέρος των δυνητικά ευεργετικών αποτελεσμάτων του ελαιόλαδου μπορεί να αποδοθεί στα δευτερεύοντα συστατικά του, τα οποία είναι άφθονα στο εξαιρετικά παρθένο ελαιόλαδο. Οι χημειοπροστατευτικές δράσεις είναι πολλαπλές και περιλαμβάνουν την αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της εξέλιξης του όγκου, καθώς και την αύξηση των ποσοστών απόπτωσης (Casaburietal., 2013). Επιπρόσθετα, η μειωμένη παραγωγή επιβλαβών ουσιών (οι περισσότερες από τις οποίες είναι οξειδωμένες στη φύση) είναι αντιληπτές στην γαστρεντερική οδό, όπου οι (πολυ) φαινόλες και η βιταμίνη E του ελαιόλαδου είναι παρούσες σε υψηλότερες συγκεντρώσεις σε σύγκριση με αυτές της κυκλοφορίας του αίματος και μπορούν να μειώσουν την λιπούπεροξειδωση που προκαλείται από την πέψη (Natellaetal., 2002).



Εικόνα 6-2: Οι πολλαπλές ιδιότητες του ελαιολάδου στην υγεία

(Πηγή: [Visiolietal., 2018](#))

6.3.2. Νευροψυχιατρικές διαταραχές

Οι γνωσιακές διαταραχές είναι μια ομάδα συνδρόμων που μπορούν να ταξινομηθούν ως άνοια (McKhannetal., 2011), ήπια γνωστική διαταραχή (MildCognitiveImpairment, MCI) (Albertetal., 2011) και νοητική υστέρηση που σχετίζεται με την ηλικία(Lipnickietal., 2017) και προκαλούνται από διάφορες νευροεκφυλιστικές παθολογίες, συμπεριλαμβανομένης της νόσου Alzheimer (AlzheimerDisease, AD), την πιο κοινή αιτία άνοιας(Visiolietal., 2018). Η υπόθεση του αμυλοειδούς έχει κυριαρχήσει σε έρευνες αιτιολογίας, πρόληψης και θεραπείας της AD, αλλά οι αμυλοειδείς στρατηγικές για τη θεραπεία έχουν αποτύχει μέχρι στιγμής (Karran and Hardy, 2014) και δεν υπάρχει γνωστή πρόληψη ή θεραπεία. Ωστόσο, η μελέτη FINGER πρότεινε ότι οι

πολυτροπικές προσεγγίσεις που περιλαμβάνουν διατροφικές παρεμβάσεις μπορούν να αποτρέψουν την ανάπτυξη της νοητικής συστέρησης που οδηγεί σε άνοια (Ngandu et al., 2015). Οι μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι η υψηλότερη προσήλωση σε ένα MedD πρότυπο, που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση ελαιολάδου, φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής αλέσεως, ψαριών, γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και (πολυ) φαινολών και η μειωμένη κατανάλωση τροφών με βάση το κρέας (Trichopoulos et al., 2014), έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο για MCI και άνοια (Scarmeas et al., 2006). Αυτές οι συσχετίσεις φαίνεται να μεσολαβούνται από τα χαμηλότερα ποσοστά εγκεφαλοαγγειακής νόσου και νευροεκφυλισμού (Gu et al., 2015). Ωστόσο, η ατομική συνεισφορά του ελαιολάδου έναντι της συνολικής συμβολής του MedD προτύπου στο χαμηλότερο κίνδυνο γνωστικών διαταραχών δεν είναι σαφής. Για παράδειγμα, μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί στην πόλη της Νέας Υόρκης, στις οποίες η κατανάλωση ελαιολάδου ήταν σχετικά χαμηλή, αλλά λήφθηκαν υπόψη τα ακόρεστα λιπαρά οξέα πέραν των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (όπως στο ελαιόλαδο), ανέφεραν μία συσχέτιση της υψηλότερης MedD προσκόλλησης με τον χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης άνοιας. Εντούτοις, οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ολόκληρο τον κόσμο, συμπεριλαμβανομένων των χωρών της λεκάνης της Μεσογείου, όπου το ελαιόλαδο είναι το πιο σημαντικό ακόρεστο λιπαρό οξύ, έχουν παρατηρήσει μια σχέση μεταξύ της MedD και του χαμηλότερου κίνδυνου γνωστικής διαταραχής (Psaltopoulou et al., 2013).

Η επίδραση της μεσογειακής διατροφής και του ελαιολάδου στον εγκέφαλο δεν φαίνεται να είναι ειδική μόνο για την γνωστική και εγκεφαλοαγγειακή διαταραχή. Πολλές μελέτες, μεμονωμένα και συνολικά, έχουν δείξει ότι η υψηλότερη MedD προσκόλληση συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο κατάθλιψης (Psaltopoulou et al., 2013). Και πάλι, ο ατομικός ρόλος του ελαιολάδου στο δυνητικό όφελος προς τον κίνδυνο κατάθλιψης είναι ασαφής. Τουλάχιστον, μία μελέτη παρατήρησης προτείνει ότι η υψηλότερη πρόσληψη ελαιολάδου σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο κατάθλιψης (Visioliet al., 2018).

Συνοπτικά, το γεγονός ότι η μεσογειακή δίαιτα και το ελαιόλαδο φαίνεται να ωφελούν πολλαπλές εγκεφαλικές διαταραχές, ενισχύει μια γενική προστατευτική επίδραση στον εγκέφαλο (Εικόνα 6-2). Ωστόσο, πρέπει να διενεργηθούν περισσότερες μελέτες για την

κατανόηση των μηχανισμών που ενδεχομένως εμπλέκονται σε αυτές τις αντίστροφες συσχετίσεις (Visiolietal., 2018).

6.3.3. Σακχαρώδης διαβήτης

Παγκοσμίως, ο διαβήτης τύπου 2 (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) συγκαταλέγεται στις επικρατούσες χρόνιες παθήσεις και συμβάλλει σημαντικά στην επιβάρυνση των καρδιαγγειακών παθήσεων και της θνησιμότητας. Οι τροποποιήσεις του τρόπου ζωής και της διατροφής μπορούν να αποτρέψουν ή να καθυστερήσουν την εμφάνιση T2DM (Hemmingsen et al., 2017). Πράγματι, ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη T2DM είναι το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία, των οποίων η συχνότητα εμφάνισης αυξάνεται παγκοσμίως. Συνεπώς, οι στρατηγικές πρόληψης πρέπει να περιλαμβάνουν κατάλληλη πρόσληψη θερμίδων και αυξημένη σωματική δραστηριότητα. Εντούτοις, πέραν του απλού θερμιδικού ελέγχου, τα στοιχεία καταδεικνύουν ότι η διατροφική σύσταση, δηλαδή το πρότυπο διατροφής παίζει σημαντικό ρόλο (Mozaffarian et al., 2011). Υπάρχουν θεμελιώδεις ενδείξεις ότι τα διατροφικά πρότυπα πλούσια σε ελαιόλαδο βελτιώνουν τους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου και τον κίνδυνο ανάπτυξης T2DM, πιθανώς λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς τους σε MUFA και πολυφαινόλες (Εικόνα 6-2) (Visiolietal., 2018). Δεδομένου ότι ο DM είναι μία από τις επιδημίες του 21ου αιώνα, μέσω μίας προκαταρκτικής μελέτης παρέμβασης 418 μη – διαβητικών συμμετεχόντων, αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις της MedD στην πρόληψη αυτής της νόσου. Εντός του χρονικού διαστήματος των 5 ετών, η συχνότητα εμφάνισης του DM στις 3 ομάδες μελέτης (MedD + ελαιόλαδο, MedD + καρύδια και διατροφή - ελέγχου) ήταν 10,1%, 11,0% και 17,9% αντίστοιχα, και οι προσαρμοσμένες αναλογίες κινδύνου (adjusted Hazard Ratios, aHRs) ήταν aHR = 0.49 και aHR = 0.48 στις ομάδες MedD + ελαιόλαδο και MedD+ ξηρούς καρπούς, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη διατροφή – ελέγχου. Με άλλα λόγια, η επίπτωση του DM στις 2 ομάδες MedD μειώθηκε κατά 52% σε σύγκριση με την ομάδα – ελέγχου. Ας σημειωθεί ότι αυτές οι αλλαγές παρατηρήθηκαν απουσία μεταβολών στο σωματικό βάρος και χωρίς σημαντικές αλλαγές στη σωματική δραστηριότητα. Επομένως, μια διατροφική παρέμβαση που βασίζεται στη MedD φαίνεται να αποτελεί ένα πολύ αποτελεσματικό εργαλείο για την πρόληψη του DM σε άτομα με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (Salas – Salvado et al., 2011).

Εκτός από τη λεκάνη της Μεσογείου, σε μία μελέτη γυναικών που πραγματοποιήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, βρέθηκε ότι η συνολική κατανάλωση ελαιολάδου, καθώς και η αντικατάσταση του ελαιολάδου με άλλους τύπους λιπών, συνδέθηκε αντίστροφα με τον κίνδυνο ανάπτυξης T2DM. Ως εκ τούτου, ενώ απαιτείται περαιτέρω έρευνα, η κατανάλωση ελαιολάδου ως τμήμα ενός υγιεινού διατροφικού προτύπου μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο T2DM (Visiolietal., 2018).

6.4. Διατροφικές κατευθυντήριες οδηγίες για την καρδιαγγειακή φροντίδα

Υπάρχουν πολλές διατροφικές τροποποιήσεις και αλλαγές του τρόπου ζωής που μπορούν να πραγματοποιηθούν προκειμένου να βελτιωθεί η υγεία της καρδιάς και ο να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου. Η τροποποίηση των αυτών διατροφικών στοιχείων και συνηθειών του τρόπου ζωής μπορεί να ωφελήσει τη διαχείριση του βάρους, τα λιπιδικά προφίλ, την αρτηριακή πίεση και τη διαχείριση της γλυκόζης. Πιο συγκεκριμένα (AlbertaHealthServices, 2016):

- Οι ασθενείς που είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι θα πρέπει να υποστηρίζονται ώστε να μειώσουν το βάρος τους στο χαμηλότερο κίνδυνο για CVD. Το υπερβολικό βάρος ή η παχυσαρκία έχει επιβλαβείς επιδράσεις σε LDL – C, τριγλυκερίδια (TriGlycerides, TG), αρτηριακή πίεση, γλυκόζη αίματος και HDL – C
- Οι φυτικές πρωτεΐνες, όπως για παράδειγμα οι πρωτεΐνες σόγιας, οι ξηροί καρποί και τα όσπρια, οι φυτικές στερόλες, οι φυτικές ίνες και οι διαλυτές ίνες περιέχουν θρεπτικά συστατικά που έχουν μεγαλύτερη ικανότητα μείωσης της χοληστερόλης. Τα διατροφικά πρότυπα όπως η Μεσογειακή και χορτοφαγική διατροφή δίνουν βάση σε αυτά τα θρεπτικά συστατικά:
 - Οι πρωτεΐνες σόγιας περιέχουν ισοφλαβόνες, οι οποίες μειώνουν τη σύνθεση χοληστερόλης και την πρόωρη αθηροσκλήρωση. Οι πρωτεΐνες σόγιας ευρίσκονται στη σόγια, στα φασόλια σόγιας (edamame), στο τόφου και στα ποτά σόγιας
 - Οι ξηροί καρποί αποτελούν μία καλή πηγή υγιεινών μονο – και πολυ – ακόρεστων λιπών. Μία διατροφή που αντικαθιστά το κορεσμένο λίπος με το εν λόγω λίπη είναι επωφελής για την CVD

- Οι φυτικές στερόλες μειώνουν την απορρόφηση της χοληστερόλης και μπορούν να μειώσουν την LDL – C. Οι φυτικές στόλες ευρίσκονται – φυσικά – σε όλα τα τρόφιμα, ωστόσο, πολλοί άνθρωποι δεν μπορούν να προσλάβουν επαρκή ποσότητα ώστε να μειώσουν τα επίπεδα της LDL – C. Ωστόσο, υπάρχουν διαθέσιμα εμπλουτισμένα με φυτικές στερόλες – τρόφιμα (για παράδειγμα ορισμένες μαργαρίνες, χυμός πορτοκαλιού)
- Οι φυτικές ίνες συμβάλλουν στη μείωση του CVD κινδύνου. Οι ασθενείς με δυσλιπιδαιμία ωφελούνται από 25 – 38g/d φυτικών ινών. Οι φυτικές ίνες βοηθούν επίσης στη μείωση του σχηματισμού και της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης
- Οι διαλυτές ίνες, όπως για παράδειγμα το ψύλλιο και η β – γλυκάνη, μειώνουν την ολική και LDL χοληστερόλη
- Η MedD προτρέπει την κατανάλωση λαχανικών, φρούτων, δημητριακών ολικής άλεσης και ψαριών, παρέχοντας θεραπευτικά συστατικά για τη βελτίωση της υγείας της καρδιάς, όπως είναι τα αντιοξειδωτικά, τα ωμέγα – 3 – λιπαρά οξέα, οι φυτικές ίνες και οι βιταμίνες Β. Συμπληρώματα αντιοξειδωτικών και βιταμινών Β δεν συνιστώνται για την πρόληψη και τη θεραπεία των καρδιαγγειακών νόσων
- Το συνολικό διατροφικό λίπος θα πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 20 και 35% της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης. Λιγότερο από 20% μπορεί να αυξήσει την πρόσληψη υδατανθράκων, η οποία με τη σειρά της αυξάνει τα TGs και μειώνει την HDL – C. Στον αντίποδα, περισσότερο από 35% μπορεί να είναι επωφελές εάν η πρόσληψη κορεσμένων και trans – λιπαρών οξέων παραμείνει χαμηλή
 - Περιορισμός των κορεσμένων λιπαρών οξέων σε <7% των συνολικών προσλαμβανόμενων θερμίδων μειώνει την LDL – C. Η αντικατάσταση πρέπει να γίνεται με ακόρεστα λιπαρά οξέα και όχι με πρωτεΐνες ή υδατάνθρακες. Συνιστάται ο περιορισμός των επεξεργασμένων και συσκευασμένων τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα και trans – λιπαρά, του κόκκινου κρέατος και των γαλακτοκομικών προϊόντων υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Ενδείκνυται η επιλογή άπαχων κρεάτων ή φυτικών πρωτεϊνών
 - Επιλογή ωμέγα – 3 – λιπαρών οξέων μακράς αλύσου (βάση ωμέγα – 3 εικοσιπενταενοϊκού οξέος [EicosaPentaenoicAcid, EPA] / δοκοεξανοϊκού οξέος [DocosaHexaenoicAcid, DHA]) τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα (200 – 500mg / dEPA / DHA). Εναλλακτικές πηγές EPA / DHA περιλαμβάνουν τις κέλπιες, τα φύκια και τα εμπλουτισμένα σε EPA / DHA τρόφιμα. Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα TGs μπορεί να ωφεληθούν από υψηλότερες ποσότητες (2000 – 4000mg/d) EPA/DEA μέσω της διατροφής και των συμπληρωμάτων

- Τα περισσότερα διατροφικά λίπη πρέπει να προέρχονται από τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως οι ελιές, το αβοκάντο, οι ξηροί καρποί, οι σπόροι και τα φυσικά έλαια ξηρών καρπών ή σπόρων, και από έλαια λαχανικών όπως έλαια από αβοκάντο, κάρθαμο, ηλιέλαιο, σησαμέλαιο, ελαιόλαδο και κραμβέλαιο. Το έλαιο καρύδας περιέχει TG μεσαίας αλύσου τα οποία πέπτονται διαφορετικά από τα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου. Το λαυρικό οξύ, ένα TG μεσαίας αλύσου, στο έλαιο καρύδας, αυξάνει την HDL – C, ωστόσο το έλαιο καρύδας είναι κυρίως κορεσμένο λίπος που αυξάνει την LDL – C, αλλά όχι στο βαθμό που το κάνουν τα ζωικά λίπη όπως το βούτυρο. Το λάδι καρύδας δεν συνιστάται ως εναλλακτική των φυτικών ελαίων
- Δεν υπάρχει όριο για τη διατροφική χοληστερόλη στον υγιή πληθυσμό. Ωστόσο, οι συστάσεις προτείνουν την όσο το δυνατόν λιγότερη κατανάλωση διατροφικής χοληστερόλης. Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα έχουν μεγαλύτερη επίδραση στον CVD κίνδυνο από ότι η επίδραση της διατροφικής χοληστερόλης
- Η κατανάλωση υπερβολικής ποσότητας ζάχαρης μπορεί να αυξήσει τα TGs, συνεπώς συστήνεται η κατανάλωση σακχάρων (συσκευασμένα τρόφιμα, γεύματα εστιατορίων, γλυκά, χυμοί φρούτων, σιρόπια κ.ά) <10% των συνολικών θερμίδων
- Η χαμηλή έως μέτρια πρόσληψη αλκοόλ μπορεί να έχει θετικές και αρνητικές CV επιδράσεις, για αυτό το λόγο συνιστανται εξατομικευμένες συστάσεις. Οι ασθενείς με δυσλιπιδαιμία πρέπει να ακολουθούν τις Canada'sLow – RiskDrinking κατευθυντήριες οδηγίες (Παράρτημα 1). Ασθενείς με αυξημένα επίπεδα TGs πρέπει να απέχουν από το αλκοόλ έως ότου βελτιωθεί το TG προφίλ τους

Οι ασθενείς που διατρέχουν CVD κίνδυνο ή νοσούν από καρδιακή νόσο ή δυσλιπιδαιμία μπορούν να συνεργαστούν με πολλούς διαφορετικούς επαγγελματίες στον τομέα της υγείας, συμπεριλαμβανομένων των ιατρών πρωτοβάθμιας φροντίδας ή οικογενειακού ιατρού, καρδιολόγου, νοσηλευτή ή φυσιοθεραπευτή, επαγγελματιών θεραπειών, διατροφολόγων, επαγγελματιών ψυχικής υγείας, κοινωνικών λειτουργών και φαρμακοποιών. Αυτή η κατευθυντήρια γραμμή παρέχει διατροφικές παρεμβάσεις για την πρόληψη και αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας και τη βελτίωση της καρδιακής υγείας (AlbertaHealthServices, 2016).

6.4.1. Οφέλη στην υγεία

Σύμφωνα με τις συστάσεις αυτής της κατευθυντήριας γραμμής, μπορεί να βοηθηθούν τα άτομα με στόχο (Andersonetal., 2013; Lichtensteinetal., 2006):

- Την μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων
- Την επίτευξη και διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους
- Την επίτευξη των συνιστώμενων επιπέδων LDL χοληστερόλης, HDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων

Η διατροφή και οι τροποποιήσεις του τρόπου ζωής μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι ακόλουθες τροποποιήσεις που εξετάζονται στην παρούσα κατευθυντήρια γραμμή είναι (AlbertaHealthServices, 2016):

- Η υψηλή χοληστερόλη, η μειωμένη HDLχοληστερόλη, τα υψηλά επίπεδα TG
- Το υπερβολικό βάρος / η παχυσαρκία
- Η υψηλή πίεση του αίματος (BloodPressure, BP)
- Ο διαβήτης
- Η φυσική αδράνεια

Επίπεδα χοληστερόλης

Η ενθάρρυνση των υγιεινών διατροφικών πρακτικών και του υγιεινού τρόπου ζωής μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της χοληστερόλης και των TG και με τη σειρά της να συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου καρδιακής νόσου. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν συγκεκριμένους δείκτες λιπιδίων στον ορό που δεν βρίσκονται στο βέλτιστο εύρος. Η εστίαση σε διατροφικές παρεμβάνσεις και παρεμβάνσεις στον τρόπο ζωής, σε αυτούς τους συγκεκριμένους δείκτες, μπορεί να βοηθήσει στη δημιουργία συγκεκριμένων και εφικτών στόχων και να συμβάλει στη μείωση του CVκινδύνου (Πίνακας 6-1). Συνίσταται ενθάρρυνση και στήριξη των ασθενών προς μία πιο υγιεινή διατροφή και αλλαγές στον τρόπο ζωής για τη βελτίωση της υγείας τους και τη μείωση του CVD κινδύνου (AlbertaHealthServices, 2016).

Πίνακας 6-1 Διατροφικές παρεμβάσεις και πρακτικές αλλαγής του τρόπου ζωής για τη μείωση LDL – C/ TG και την αύξηση HDL – C σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο CVD ή σε ασθενείς που νοσούν από καρδιακή νόσο

Μείωση επιπέδων LDL – C	Αύξηση HDL – C	Μείωση επιπέδων TG
Υγιές σωματικό βάρος	Υγιές σωματικό βάρος	Υγιές σωματικό βάρος
Φυτικές στερόλες / στανόλες	Μέτρηση πρόσληψη αλκοόλ	Περιορισμός ή αποφυγή αλκοόλ
Μέτρια πρόσληψη διατροφικού λίπους	Σωματική δραστηριότητα	Αυξημένη κατανάλωση ωμέγα-3 λιπαρών οξέων και ιχθυέλαιου
Αποφυγή trans λιπαρών		Διακοπή καπνίσματος
Αύξηση διαλυτών φυτικών ινών		Σωματική δραστηριότητα
Σωματική δραστηριότητα		Υιοθέτηση MedD προτύπου διατροφής
Περιορισμός κορεσμένων λιπαρών (αντικατάσταση με πολυακόρεστα λιπαρά) και διατροφικής χοληστερόλης		Περιορισμός των πρόσθετων σακχάρων
		Αποφυγή των trans λιπαρών (αντικατάσταση με mono – και πολυ ακόρεστα λίπη)

(Πηγή: Alberta Health Services, 2016)

Διαχείριση βάρους

Το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για CVD, προκαλώντας επιζήμιες αλλαγές στα επίπεδα LDL-C, TG, BP, γλυκόζης στο αίμα και HDL-C (Lau et al., 2007; Miller et al., 2011). Άτομα που είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα θα πρέπει να ενθαρρύνονται ώστε να μειώσουν το βάρος τους στο χαμηλότερο κίνδυνο καρδιακών παθήσεων (Alberta Health Services, 2016). Ένας υγιεινός τρόπος ζωής, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής και της άσκησης, είναι απαραίτητος για την επίτευξη και τη διατήρηση ενός υγιέστερου βάρους. Η απώλεια βάρους και η διατήρηση του σωματικού βάρους μπορεί να βελτιώσει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων. Μεγαλύτερες απώλειες βάρους μπορούν να βελτιώσουν την LDL-C και την HDL-C και να μειώσουν την ανάγκη για CVD φάρμακα. Ως εκ τούτου, συνιστάται απώλεια βάρους της τάξης του 5-10% εντός 6 μηνών. Ένας ρεαλιστικός στόχος απώλειας βάρους είναι έως 1 κιλό την εβδομάδα (Raynor and Champagne, 2016).

Διατροφικά πρότυπα

Τα διατροφικά πρότυπα όπως η MedD και η χορτοφαγική διατροφή έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες, υγιή λίπη και άπαχες πρωτεΐνες (Πίνακας 6-2). Αυτά τα θρεπτικά συστατικά και οι ιδιαίτερες ιδιότητές τους συνδέονται με μεγαλύτερα αποτελέσματα μείωσης της χοληστερόλης (Daskaloroulouetal., 2015). Όλα τα άτομα θα πρέπει να ενθαρρύνονται να υιοθετούν υγιεινές διατροφικές συνήθειες για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και αυτά τα διατροφικά πρότυπαδίνουν έμφαση σε (Estruchetal., 2013; Tobeetal., 2014):

- Πλούσιες πηγές λαχανικών και φρούτων (νωπά ή κατεψυγμένα)
- Καλές πηγές ινών από δημητριακά ολικής αλέσεως και όσπρια
- Γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά
- Φυτικές πηγές πρωτεϊνών (συμπεριλαμβανομένης της πρωτεΐνης σόγιας)
- Τροφές χαμηλές σε νάτριο
- Μέτρια πρόσληψη άπαχου μη επεξεργασμένου κρέατος και πουλερικών
- Ψάρια (λιπαρά ψάρια) και θαλασσινά
- Μέτρια πρόσληψη ακόρεστων λιπαρών, συμπεριλαμβανομένων φυτικών ελαίων (ειδικά ελαιόλαδο) και ξηρών καρπών
- Χαμηλή πρόσληψη κορεσμένων και trans λιπαρών οξέων

Πίνακας6-2 “Canada’sLow – RiskDrinking (Παράρτημα Α), “EatingWell” (Παράρτημα Β)και “Canada’sFoodGuide”(Παράρτημα Γ) Διατροφικές συστάσεις

<p>Λαχανικά / φρούτα</p> <p>7 – 10 γεύματα ανά ημέρα</p> <p>* 1 μερίδα ισούται με ½ κούπα (125ml) φρέσκων, κατεψυγμένων, κονσερβοποιημένων λαχανικών και φρούτων και μαγειρεμένων φυλλαδών πράσινων λαχανικών και 1 κούπα (250ml) ωμών φυλλαδών πράσινων λαχανικών</p>	<p>Φυτικές στερόλες</p> <p>Για ασθενείς με δυσλιπιδαιμία συνίσταται η λήψη 2000 ml/d</p> <hr/> <p>Ίνες</p> <p>Όλοι οι ενήλικες με ή χωρίς δυσλιπιδαιμία πρέπει να καταναλώνουν 25–38g διατροφικών ινών ημερησίως</p>	<p>Προϊόντα σόγιας</p> <p>Τουλάχιστον 20–25g πρωτεϊνών σόγιας ημερησίως</p> <p>* 20–25g αντιστοιχούν σε 175ml βρασμένων φασολιών σόγιας, 250ml edamame χωρίς κέλυφος, 250ml τόφου, ½ κούπα φασόλια σόγιας (ξηρός καρπός) καβουρδισμένα ή 750ml ποτό σόγιας</p>
<p>Ξηροί καρποί</p> <p>Για ασθενείς με δυσλιπιδαιμία συνίσταται η κατανάλωση 50 –100g τουλάχιστον 5 φορές την εβδομάδα * 50 –100g αντιστοιχούν σε 1/3 – 2/3 της κούπας (40 – 85g) αμυγδάλων ή φιστικιών ή ½ - 1 κούπα (65 – 125 g) καρυδιών ή καρυδιών πεκάν</p>	<p>Διαλυτές ίνες</p> <p>Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν 7 – 13g (Παράρτημα Δ)</p> <hr/> <p>Διατροφική χοληστερόλη</p> <p>Συνιστάται η πρόσληψη <300 mg/d για μείωση της LDL – C κατά 10 – 12% ή <200mg/d για μείωση της LDL – C κατά 12 – 16%</p>	<p>Διατροφικά λίπη</p> <p>Για την αποτροπή CVD προτείνεται συνολική πρόσληψη λίπους της τάξης του 20 – 35% των συνολικών θερμίδων</p> <p>* 15ml βούτυρο =12g λίπους, 15ml ελαιόλαδο =14 g λίπους, 1 αβοκάντο =29g λίπους, 15 αμύγδαλα=9g λίπους, 50g τριτί τσένταρ =17g λίπους, 2 φτερούγες κοτόπουλο =21g</p>
<p>Ελαιόλαδο</p> <p>3 κουταλιές της σούπας = 45 ml = 42 g λίπους / ημέρα</p>		
<p>Ω – 3 λιπαρά οξέα</p> <p>Ασθενείς με αυξημένα TGs: 2000 – 4000 mg / ημέρα EPA / DHA</p> <p>Υγιείς ενήλικες για πρόληψη CVD: 200 – 500 mg/d APA / DHA, 1100 mg (γυναίκες) / 1600 mg (άνδρες) ημερησίως ALA</p>		<p>Ζάχαρη</p> <p><10% της συνολικής ενέργειας (30-40g/d ή 7.5–10 κουταλιές της σούπας)</p>
<p>Σωματική δραστηριότητα</p> <p>Ζωηρό περπάτημα, αερόμπικ στο νερό, ποδηλασία, τρέξιμο, jogging, σκι – αντοχής, κολύμπι, αεροβική γυμναστική, χόκεϊ, μπάσκετ</p> <p>* Αερόβια δραστηριότητα: 30min μέτριας έντασης αερόβια δραστηριότητα, τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας</p> <p>* Δραστηριότητα αντοχής: τουλάχιστον 2 ημέρες την εβδομάδα</p>		<p>Αλκοόλ</p> <p>Άνδρες: 0–3 ποτά ανά ημέρα</p> <p>Γυναίκες: 0–2 ποτά ανά ημέρα</p> <p>* Πρότυπα ποτά: λικέρ (43ml / 1.5 fl. oz. (40%)), κρασί (142 ml / 5 fl. oz. (12%)), μπίρα (341 ml / 12 fl. oz. (5% περιεχόμενο σε αλκοόλη)</p>

(Πηγή: Alberta Health Services, 2016)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ελιές και το ελαιόλαδο εκτός από τη χρήση τους ως τρόφιμα, έχουν μεγάλη πολιτιστική σημασία στην περιοχή της Μεσογείου. Εκατοντάδες ποικιλίες υπάρχουν και παράγουν διάφορα είδη ελαιολάδων, την κυρίαρχη πηγή λίπους στις μεσογειακές διατροφές. Πολυάριθμες μελέτες, οι οποίες διεγείρονται κυρίως από την παρατήρηση ότι η μεσογειακή διατροφή συνδέεται με τη μακροζωία και την ευημερία, αποκαλύπτουν τις πολλαπλές ευεργετικές επιπτώσεις που έχει το ελαιόλαδο, ειδικά το εξαιρετικό παρθένο και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του στην ανθρώπινη υγεία. Τα χαμηλά – (πολυ) φαινολικά ελαιόλαδα θα μπορούσαν επίσης να προσφέρουν οφέλη για την υγεία, επειδή βοηθούν στη μείωση του ποσοστού των κορεσμένων λιπαρών στη διατροφή. Έμμεσες επιπτώσεις της κατανάλωσης ελαιολάδου, διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην υγεία, όπως και το κοινωνικό περιβάλλον και το γαστρονομικό πολιτισμό στον οποίο καταναλώνεται το ελαιόλαδο. Όπως φαίνεται στην παρούσα εργασία, τα συσσωρευμένα στοιχεία υποδηλώνουν έντονα τις καρδιοπροστατευτικές δραστηριότητες του ελαιολάδου καθώς επίσης και το ρόλο του στη χημειοπροφύλαξη του καρκίνου και στη νευροπροστασία. Αυτό θα μπορούσε (και θα έπρεπε) να προωθήσει τη διάδοση της κουλτούρας του ελαιόλαδου στις μη παραγωγικές χώρες και, με τη σειρά του, να αυξήσει τη ζήτηση παγκοσμίως για αυτό το προϊόν.

Η μελλοντική έρευνα και οι κατάλληλες δοκιμές θα αποσαφηνίσουν περαιτέρω τον ρόλο του ελαιολάδου στην ανθρώπινη υγεία και θα παράσχουν περαιτέρω επιστημονικές αποδείξεις στην αντίληψη ότι η κατανάλωση αυτού του ελαίου ως μέρος μιας ισορροπημένης διατροφής και ενός υγιεινού τρόπου ζωής βελτιώνει την πρόγνωση και συμβάλλει στη μακροζωία και στην καλή υγεία.

Βιβλιογραφία

- Abifadel M, Rabes JP, Jambart S et al.: The molecular basis of familial hypercholesterolemia in Lebanon: spectrum of LDLR mutations and role of PCSK9 as a modifier gene. *Hum. Mutat.* 30(7), E682–E691 (2009)
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Dementia e J Alzheimer’s Assoc* 2011;7:270e9
- Alberta Health Services. Nutrition Guideline Cardiovascular Care – Heart Healthy. May 2016 Pages 5.4.1.1 5.4.1.31
- Algra A, Gates PC, Fox AJ, Hachinski V, Barnett HJ. Side of brain infarction and long-term risk of sudden death in patients with symptomatic carotid disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2003; 34:2871–2875
- Alhusain A and Bruce IN. Cardiovascular risk and inflammatory rheumatic diseases. *Clinical Medicine* 2013, Vol 13, No 4: 395 – 7
- Alonso R, Mata N, Castillo S et al.: Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis* 200(2), 315–321 (2008)
- American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 1999. *Diabetes Care.* 1999;22:556-559
- American Diabetes Association. Position statement: Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care.* 1990;13:804-805

- An C, Shi Y, Li P, Hu X, Gan Y, Stetler RA, Leak RK, Gao Y, Sun BL, Zheng P, Chen J. Molecular dialogs between the ischemic brain and the peripheral immune system: Dualistic roles in injury and repair. *Prog Neurobiol.* 2014; 115:6–24. [PubMed: 24374228]
- Anderson RH, et al.: *Wilcox's surgical anatomy of the heart.* 4th ed., Cambridge University Press, 2013.
- Anderson T, Gregoire J, Hegele R, Couture P, Mancini J, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian cardiovascular society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia in the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol.* 2013;29:151-67
- Andreadou I., Iliodromitis E.K., Mikros E., Constantinou M., Agalias A., Magiatis P., Skaltsounis A.L., Kamber E., Tsantili-Kakoulidou A., Kremastinos D.T. The olive constituent oleuropein exhibits anti-ischemic, antioxidative, and hypolipidemic effects in anesthetized rabbits. *J. Nutr.* 2006;136:2213–2219
- Andreadou I., Mikros E., Ioannidis K., Sigala E., Naka K., Kostidis S., Farmakis D., Tenta R., Kavantzias H., Bibli S.I., et al. Oleuropein prevents doxorubicin-induced cardiomyopathy interfering with signaling molecules and cardiomyocyte metabolism. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2014;69:4–16. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.01.007
- Andreadou I., Sigala F., Iliodromitis E.K., Papaefthimiou M., Sigalas A., Aligiannis N., Savvari P., Gorgoulis V., Papalabras E., Kremastinos D.T. Acute doxorubicin cardiotoxicity is successfully treated with phytochemical oleuropein through suppression of oxidative and nitrosative stress. *Mol. Cell. Cardiol.* 2007;42:549–558. doi: 10.1016/j.yjmcc.2006.11.016.
- Aparicio, R. & Luna, G., 2002. Characterization of monovarietal virgin olive oils. *European Journal of Lipid Science & Technology*, 104, 614-627

- Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: Molecular mechanisms. *Cardiovascular Diabetology*. 2002;1:1
- Aros Fernando and Estruch Ramon, 2013. Mediterranean Diet and Cardiovascular Prevention. *Revista Espanola De Cardiologia* Vol. 66 Num. 10 Paginas 771 – 774 (Octubre 2013). DOI: 10.1016/j.rec.2013.04.025
- Arredondo A, Zúñiga A. Economic consequences of epidemiological changes in diabetes in middle-income countries. *Diabetes Care* 2004;27:104-109
- Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a metaanalysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59:1690–7. 4 Mirjafari H, Al-Husain A, Bruce IN. Cardiovascular risk factors in inflammatory arthritis. *Curr Opin Lipidol* 2011;22:296–301
- Ayissi V.B.O., Ebrahimi A., Schluesenner H. Epigenetic effects of natural polyphenols: A focus on SIRT1-mediated mechanisms. *Mol. Nutr. Food Res*. 2014;58:22–32. doi: 10.1002/mnfr.201300195
- Bach-Faig A., Berry E.M., Lairon D., Reguant J., Trichopoulou A., Dernini S., Medina F.X., Battino M., Belahsen R., Miranda G., et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. Mediterranean Diet Foundation Expert Group. *Public Health Nutr*. 2011;14:2274–2284. doi: 10.1017/S1368980011002515
- Bach-Faig, E.M. Berry, D. Lairon, J. Reguant, A. Trichopoulou, S. Dernini, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and Cultural updates. *Public Health Nutr*, 14 (2011), pp. 2274-2284 <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980011002515>
- Bak I, Lekli I, Juhasz B, et al. Cardioprotective mechanisms of *Prunus cerasus* (sour cherry) seed extract against ischemia-reperfusion-induced damage in isolated rat hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291: H1329–H1336
- Balkau B, Pyörälä M, Shipley M, Forhan A, Jarrett J, Eschwège E, Pyörälä K. Noncardiovascular disease mortality and diabetes mellitus. *Lancet*. 1997;350:1680

- Balstad TR, Holven KB, Ottestad IO et al.: Altered composition of HDL3 in FH subjects causing a HDL subfraction with less atheroprotective function. *Clin. Chim. Acta* 359(1–2), 171–178 (2005)
- Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bulletin of the World Health Organization*. 2003;81:19-27
- Bartolini G., Petrucci R. Classifications, Origins, Diffusion and History of the Olive. Rome Food and Agriculture Organisation in the United Nations; Roma, Italy: 2002
- Barugh AJ, Gray P, Shenkin SD, MacLulich AM, Mead GE. Cortisol levels and the severity and outcomes of acute stroke: A systematic review. *J Neurol*. 2014; 261:533–545. [PubMed: 24477489]
- Barzi F, Woodward M, Marfisi RM, Tavazzi L, Valagussa F, Marchioli R: Mediterranean diet and all-causes mortality after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. *Eur J Clin Nutr* 2003, 57:604–611
- Bayes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*. 1991;40:405-412
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. *JAMA*. 2002;287: 2570-2581
- Beckman JA. Pathophysiology of vascular dysfunction in diabetes. *Cardiology Rounds*. 2004;8
- Bendinelli B, Masala G, Saieva C, Salvini S, Calonico C, Sacerdote C, Agnoli C, Grioni S, Frasca G, Mattiello A, Chiodini P, Tumino R, Vineis P, Palli D, Panico S: Fruit, vegetables, and olive oil and risk of coronary heart disease in Italian women: the EPICOR Study. *Am J Clin Nutr* 2011, 93:275–283

- Besnard G, Terral JF, Cornille A. On the origins and domestication of the olive: a review and perspectives [published correction appears in *Ann Bot.* 2018 Mar 5;121(3):587-588]. *Ann Bot.* 2018;121(3):385–403. doi:10.1093/aob/mcx145
- Bisoendial RJ, Kastelein JJ, Peters SL et al.: Effects of CRP infusion on endothelial function and coagulation in normocholesterolemic and hypercholesterolemic subjects. *J. Lipid Res.* 48, 952–960 (2007)
- Blekas G., Vassilakis C., Harizanis C., Tsimidou M. & Boskou G. D. (2002). Biophenols in Table Olives. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50, 3688-3692
- Bogani P, Galli C, Villa M, et al. Postprandial anti-inflammatory and antioxidant effects of extra virgin olive oil. *Atherosclerosis.* 2007;190: 181–186
- Bondia-Pons I, Schroder H, Covas MI, et al. Moderate consumption of olive oil by healthy European men reduces systolic blood pressure in nonMediterranean participants. *J Nutr.* 2007;137:84–87
- Boskou D. Ed., 2nd Edition, AOCS Press: Champaign, Illinois, USA, 2006, pp. 233-242)
- Boskou, D. *Olive Oil: Chemistry and Technology.* D. Boskou Ed., AOCS Press, Champaign, Illinois, USA, 1996
- Boskou, D. Storage and Packing. In: *Olive Oil: Chemistry & Technology*
- Bouhali T, Brisson D, St-Pierre J et al.: Low plasma adiponectin exacerbates the risk of premature coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 196(1), 262–269 (2008)
- Boukhchina, K., Sebai, A., Cherif, H., Kallel, P. & Mayer, M, 2004. Identification of glycerophospholipids in rapeseed, olive, almond, and sunflower oils by LC-MS and LC-MS-MS. *Canadian Journal of Chemistry*, 82, 1210-1215

- Boyer J-F, Gourraud P-A, Cantagrel A et al. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2011;78:179–83
- Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF et al.: Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI type II coronary intervention study. *Circulation* 69(2), 313–324 (1984)
- Brodsky S, Chen J, Lee A, Akassoglou K, Norman J, Goligorsky MS. Plasmin dependent and independent effects of plasminogen activators and inhibitor-1 on ex-vivo angiogenesis. *American Journal of Physiology*. 2001;281:H1784-H1792
- Bruce IN. ‘Not only... but also’: factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1492–502
- Buckland G, Mayen AL, Agudo A, Travier N, Navarro C, Huerta JM, Chirlaque MD, Barricarte A, Ardanaz E, Moreno-Iribas C, Marin P, Quiros JR, Redondo M-L, Amiano P, Dorronsoro M, Arriola L, Molina E, Sanchez M-J, Gonzalez CA: Olive oil intake and mortality within the Spanish population (EPIC-Spain). *Am J Clin Nutr* 2012b, 96:142–149
- Buckland G, Travier N, Barricarte A, Ardanaz E, Moreno-Iribas C, Sanchez M-J, Molina-Montes E, Chirlaque MD, Huerta JM, Navarro C, Redondo ML, Amiano P, Dorronsoro M, Larranaga N, Gonzalez CA: Olive oil intake and CHD in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Spanish cohort. *Br J Nutr* 2012a, 108:2075–2082
- Buckland G, Travier N, Cottet V, Gonzalez CA, Lujan-Barroso L, Agudo A, et al. Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. *Int J Cancer* 2013;132: 2918e27

- Bulló M, Lamuela-Raventós R, Salas-Salvadó J: Mediterranean diet and oxidation: nuts and olive oil as important sources of fat and antioxidants. *Curr Top Med Chem* 2011, 11:1797–1810
- Byer E, Ashman R, Toth LA. Electrocardiograms with large, upright t waves and long q-t intervals. *American heart journal*. 1947; 33:796–806. [PubMed: 20242366]
- Calixto J.B., Campos M.M., Otuki M.F., Santos A.R. Anti-inflammatory compounds of plant origin. Part II. Modulation of pro-inflammatory cytokines, chemokines and adhesion molecules. *Planta Med*. 2004;70:93–103
- Carmassi F, Morale M, Puccetti R. Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus. *Thrombosis Research*. 1992;67:643-654
- Carrasco Pancorbo, A., Cerretani, L., Bendini, A., Segura Carretero, A., Del Carlo, M., Gallina Toschi, T., Lercker, G., Compagnone, D. & Fernández Gutiérrez, A., 2005. Evaluation of the antioxidant capacity of individual phenolic compounds in virgin olive oil. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, 53, 8918-8925
- Casaburi I, Puoci F, Chimento A, Sirianni R, Ruggiero C, Avena P, et al. Potential of olive oil phenols as chemopreventive and therapeutic agents against cancer: a review of in vitro studies. *Mol Nutr Food Res* 2013;57:71e83
- Cavalcanti JS, et al. Morphometric and topographic study of coronary ostia. *Arq Bras Cardiol* 2003;81:359-62, 5-8
- Cenarro A, Artieda M, Castillo S et al.: A common variant in the ABCA1 gene is associated with a lower risk for premature coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *J. Med. Genet.* 40(3), 163–168 (2003)
- Cenarro A, Casao E, Civeira F, Jensen HK, Faergeman O, Pocovi M: P1A1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risk of acute coronary syndromes in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 143(1), 99–104 (1999)

- Chaturvedi N, Fuller JH, Pokras F, Rottiers R, Papazoglou N, Aiello LP. Circulating plasma vascular endothelial growth factor and microvascular complications of type I diabetes mellitus: The influence of ACE inhibition. *Diabetic Medicine*. 2001;18:288-294
- Chen Z, Venkat P, Seyfriend D, et al. Brain – heart interaction: cardiac complications after stroke. *Circ Res*. 2017 August 04;121(4):451-468. DOI: 10.1161/CRICRESAHA.117.311170
- Cherki M, Berrougui H, Drissi A, et al. Argan oil: which benefits on cardiovascular diseases? *Pharmacol Res*. 2006;54:1–5
- Choumerianou DM, Maumus S, Skoumas J et al.: Polymorphisms associated with apolipoprotein B levels in Greek patients with familial hypercholesterolemia. *Clin. Chem. Lab. Med*. 44(7), 799–806 (2006)
- Christensen H, Boysen G, Christensen AF, Johannesen HH. Insular lesions, ecg abnormalities, and outcome in acute stroke. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005; 76:269–271
- Christensen H, Boysen G, Johannesen HH. Serum-cortisol reflects severity and mortality in acute stroke. *J Neurol Sci*. 2004; 217:175–180. [PubMed: 14706221]
- Clark CM Jr, Lee DA. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*. 1995;332:1210-1217
- Colomer R., Sarrats A., Lupu R., Puig T. Natural Polyphenols and their Synthetic Analogs as Emerging Anticancer Agents. *Curr. Drug Targets*. 2016 doi: 10.2174/1389450117666160112113930
- Cooper ME, Bonnet F, Oldfield M, Jandeleit-Dahm K. Mechanisms of diabetic vasculopathy: An overview. *American Journal of Hypertension*. 2001;14:475-486

- Cooper ME, Cao Z, Rumble JR, Jandeleit K, Allen TJ, Gilbert RE. Attenuation of diabetes-associated mesenteric vascular hypertrophy with perindopril: Morphological and molecular biological studies. *Metabolism*. 1998;47:24-27
- Costa VM, Carvalho F, Bastos ML, Carvalho RA, Carvalho M, Remiao F. Contribution of catecholamine reactive intermediates and oxidative stress to the pathologic features of heart diseases. *Current medicinal chemistry*. 2011; 18:2272–2314. [PubMed: 21517751]
- Cottet V, Touvier M, Fournier A, Touillaud MS, Lafay L, Clavel- Chapelon F, et al. Postmenopausal breast cancer risk and dietary patterns in the E3N-EPIC prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2009;170:1257e67
- Coulson EJ, Ng W-F, Goff I, Foster HE. Cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013. doi: 10.1093/rheumatology/ket106
- Covas MI, de la Torre K, Farre'-Albaladejo M, et al. Postprandial LDL phenolic content and LDL oxidation is modulated by olive oil phenolic compound in humans. *Free Radic Biol Med*. 2006;40:608–616
- Covas MI, Konstantinidou V and Fito Montserrat. Olive Oil and Cardiovascular Health. *J Cardiovasc Pharmacol*TM2009;54:477-482. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181c5e7fd
- Covas MI, Konstantinidou V, Fito M: Olive oil and cardiovascular health. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009, 54:477–482
- Covas MI, Nyyssonen K, Poulsen HE, et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:333–341
- Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: Part I. *Circulation*. 2003;108:1527-1532

- Cruickshank JM, Neil-Dwyer G, Stott AW. Possible role of catecholamines, corticosteroids, and potassium in production of electrocardiographic abnormalities associated with subarachnoid haemorrhage. *British Heart Journal*. 1974; 36:697–706. [PubMed: 4415138]
- Daskalopoulou S, Rabi D, Zarnke K. Canadian hypertension education program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2015;31:549-68
- Davidson S.M. Endothelial mitochondria and heart disease. *Cardiovasc. Res.* 2010;88:58–66. doi: 10.1093/cvr/cvq195
- de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85
- De Sauvage Nolting PR, Defesche JC, Buirma RJ et al.: Prevalence and significance of cardiovascular risk factors in a large cohort of patients with familial hypercholesterolaemia. *J. Intern. Med.* 253(2), 161–168 (2003)
- Dedoussis GV, Maumus S, Choumerianou DM et al.: Different genes and polymorphisms affecting high-density lipoprotein cholesterol levels in Greek familial hypercholesterolemia patients. *Genet. Test.* 10(3), 192–199 (2006)
- Dela F, Ploug T, Handberg A, et al. Physical training increases muscle GLUT 4 protein and mRNA in patients with NIDDM. *Diabetes.* 1994;7:862-865
- Dickens AM, Tovar-y-Romo LB, Yoo S-W, Trout AL, Bae M, Kanmogne M, Megra B, Williams DW, Witwer KW, Gacias M, Tabatadze N, Cole RN, Casaccia P, Berman JW, Anthony DC, Haughey NJ. Astrocyte-shed extracellular vesicles regulate the peripheral leukocyte response to inflammatory brain lesions. *Science Signaling.* 2017:10

- Dirisamer A, Widhalm H, Aldover-Macasaet E, Molzer S, Widhalm K: Elevated Lp(a) with a small Apo(a) isoform in children: risk factor for the development of premature coronary artery disease. *Acta Paediatr.* 97(12), 1653–1657 (2008)
- Doll DN, Barr TL, Simpkins JW. Cytokines: Their role in stroke and potential use as biomarkers and therapeutic targets. *Aging and Disease.* 2014; 5:294–306. [PubMed: 25276489]
- Duncker DJ, et al. Coronary pressure-flow relation in left ventricular hypertrophy. Importance of changes in back pressure versus changes in minimum resistance. *Circ Res* 1993,72:579-87
- Efentakis P., Iliodromitis E.K., Mikros E., Papachristodoulou A., Gagres N., Skaltsounis A.-L., Andreadou I. Effect of olive tree leaf constituents on myocardial oxidative damage and atherosclerosis. *Planta Med.* 2015;81:648–654. doi: 10.1055/s-0035-1546017
- Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA.* 2011; 306:277–286. [PubMed: 21771988]
- Emoto M, Nishizawa Y, Kawagishi T, Maekawa K, Hiura Y, et al. Stiffness indexes β of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM. *Diabetes Care.* 1998;21:1178-1182
- Emsley HC, Smith CJ, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM, Hallenbeck JM, del Zoppo GJ, Rothwell NJ, Tyrrell PJ, Hopkins SJ. An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischaemic stroke: Relationships with infection and atherosclerosis. *J Neuroimmunol.* 2003; 139:93–101. [PubMed: 12799026]
- Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, Matrai A, Dormandy JA. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA.* 1987;257:2318-2324

Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. JAMA 2004; 292:1440-6

Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the Metabolic syndrome: a randomized trial. JAMA. 2004;292: 1440–1446

Estanol BV, Marin OS. Cardiac arrhythmias and sudden death in subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1975; 6:382–386. [PubMed: 1154475]

Estruch R, M.A. Martínez-González, D. Corella, J. Salas-Salvadó, V. Ruiz-Gutiérrez, M.I. Covas, PREDIMED Study Investigators, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. Ann Intern Med, 145 (2006), pp. 1-11

Estruch R, Martí´nez-Gonza´lez MA, Corella D, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. Ann Intern Med. 2006;145:1–11

Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. Ann Intern Med 2006;145:1-11

Estruch R, Ros E, Salas – Salvado J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra – Virgin Olive Oil or Nuts. The New England Journal of Medicine June 19, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1800389

Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas M, Corella D, Aros F, et al for the PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med. 2013 Apr. 368(14):1279-90

Fabiani R., Rosignoli P., de Bartolomeo A., Fuccelli R., Servili M., Montedoro G.F., Morozzi G. Oxidative DNA damage is prevented by extracts of olive oil,

- hydroxytyrosol, and other olive phenolic compounds in human blood mononuclear cells and HL60 cells. *J. Nutr.* 2008;138:1411–1416
- Fassbender K, Schmidt R, Mossner R, Daffertshofer M, Hennerici M. Pattern of activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in acute stroke Relation to acute confusional state, extent of brain damage, and clinical outcome. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 1994; 25:1105–1108
- Feener EP, King GL. Vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Lancet.* 1997;350(Suppl. 1): S9-S13
- Fernandez-Jarne E, Martí'nez-Losa E, Prado-Santamaría M, et al. Risk of first non-fatal myocardial infarction negatively associated with olive oil consumption: a case-control study in Spain. *Int J Epidemiol.* 2002;31: 474–480
- Ferrara LA, Raimondi AS, d'Episcopo L, et al. Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. *Arch Intern Med.* 2000;160:837–842
- Ferri C, Bellini C, Desideri G et al. Plasma endothelin-1 in obese hypertensive and normotensive man. *Diabetes.* 1995;44:431-436
- Fito M, Cladellas M, de la Torre R, et al. Anti-inflammatory effect of virgin olive oil in stable coronary disease patients: a randomized, crossover, controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62:570–574
- Fito M, Cladellas M, de la Torre R, et al. Antioxidant effect of virgin olive oil in patients with stable coronary heart disease: a randomised, crossover, controlled, clinical trial. *Atherosclerosis.* 2005;181:149–158
- Fito M, Gimeno E, Covas MI, et al. Postprandial and short-term dietary intervention effects of virgin olive oil ingestion on the oxidative/ antioxidative status. *Lipids.* 2002;37:245–251

- Fito M, Guxens M, Corella D, et al; for the PREDIMED Study Investigators. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2007;167: 1195–1203
- Flemmig J., Rusch D., Czerwinska M.E., Ruwald H.W., Arnhold J. Components of a standardized olive leaf dry extract (Ph. Eur.) promote hypothiocyanate production by lactoperoxidase. *Arch. Biochem. Biophys.* 2014;549:17–25. doi: 10.1016/j.abb.2014.03.006
- Flemming J., Kuchta K., Arnhold J., Rauwald H.W. *Olea europaea* leaf (Ph. Eur.) extract as well as several of its isolated phenolics inhibit the gout-related enzyme xanthine oxidase. *Phytomedicine.* 2011;18:561–566. doi: 10.1016/j.phymed.2010.10.021
- Ford I, Singh TP, Kitchen S, Makris M, Ward JD, Preston FE. Activation of coagulation in diabetes mellitus in relation to the presence of vascular complications. *Diabetic Medicine.* 1991;8:322-329
- Frega, N., Bocci, F. & Lercker, G., 1993. High resolution GC determination of diacylglycerols in common vegetable oils. *Journal of American Oil Chemists Society*, 70, 175-177)
- Frontera JA, Parra A, Shimbo D, Fernandez A, Schmidt JM, Peter P, Claassen J, Wartenberg KE, Rincon F, Badjatia N, Naidech A, Connolly ES, Mayer SA. Cardiac arrhythmias after subarachnoid hemorrhage: Risk factors and impact on outcome. *Cerebrovascular diseases.* 2008; 26:71–78. [PubMed: 18525201]
- Fukumoto H, Naito Z, Asano G, Aramaki T. Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis.* 1998;5:29-35

- Gálvez MC, Barroso CG, Pérez-Bustamante JA (1994). "Analysis of polyphenolic compounds of different vinegar samples". Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung. 199; 29–31. [doi:10.1007/BF01192948](https://doi.org/10.1007/BF01192948)
- Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannell WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. Diabetes. 1974;23:105-111
- Gardner CD, Kraemer HC. Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fat and serum lipids. A meta-analysis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;15:1917–1927
- Gauberti M, Montagne A, Quenault A, Vivien D. Molecular magnetic resonance imaging of brain-immune interactions. Front Cell Neurosci. 2014; 8:389. [PubMed: 25505871]
- Gelderblom M, Leyboldt F, Steinbach K, Behrens D, Choe CU, Siler DA, Arumugam TV, Orthey E, Gerloff C, Tolosa E, Magnus T. Temporal and spatial dynamics of cerebral immune cell accumulation in stroke. Stroke. 2009; 40:1849–1857. [PubMed: 19265055]
- Georg P, Ludvik B. Lipids and diabetes. Journal of Clinical and Basic Cardiology. 2000; 3:159-162
- Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, Jurisic S, Diekmann J, Bataiosu DR, Seifert B, Jaguszewski M, Sarcon A, Neumann CA, Geyer V, Prasad A, Bax JJ, Ruschitzka F, Luscher TF, Templin C, International Takotsubo R. Differences in the clinical profile and outcomes of typical and atypical takotsubo syndrome: Data from the international takotsubo registry. JAMA cardiology. 2016; 1:335–340. [PubMed: 27438117]
- Giannattasio C, Failla M, Capra A, et al. Increased arterial stiffness in normoglycemic normotensive offspring of type 2 diabetic parents. Hypertension. 2008;51:182-187. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.097535

- Gilbert RE, Rumble JR, Cao ZM et al. Endothelin receptor antagonism ameliorates mast cell infiltration, vascular hypertrophy, and epidermal growth factor expression in experimental diabetes. *Circulation Research*. 2000;86:158-165
- Gladman DD. Future trends in research in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2012;89:106–10
- Glucose Tolerance and Cardiovascular Mortality. (2001). *Archives of Internal Medicine*, 161(3), 397.doi:10.1001/archinte.161.3.397
- Goldstein JL, Brown MS: The LDL receptor. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 29(4), 431–438 (2009)
- Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, MirandaFilloy JA et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum* 2007;57:287–93
- Gorzynik-Debicka, M., Przychodzen, P., Cappello, F., Kuban-Jankowska, A., Marino Gammazza, A., Knap, N., ... Gorska-Ponikowska, M. (2018). Potential Health Benefits of Olive Oil and Plant Polyphenols. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 686.doi:10.3390/ijms19030686
- Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100:1134-1146
- Gu Y, Brickman AM, Stern Y, Habeck CG, Razlighi QR, Luchsinger JA, et al. Mediterranean diet and brain structure in a multiethnic elderly cohort. *Neurology* 2015;85:1744e51
- Guasch – Ferre M, Hu FB, Martinez – Gonzalez M, et al. Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Medicine* 2014, 12:78. 10.1186/1741-7015-12-78

- Guasch-Ferré, M., Hu, F. B., Martínez-González, M. A., Fitó, M., Bulló, M., Estruch, R., ... Salas-Salvadó, J. (2014). Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Medicine*, 12(1).doi:10.1186/1741-7015-12-78
- Gutierrez V.R., de la Puerta R., Catalá A. The effect of tyrosol, hydroxytyrosol and oleuropein on the non-enzymatic lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Mol. Cell. Biochem.* 2001;217:35–41. doi: 10.1023/A:1007219931090
- Hachinski V. Post-stroke depression, not to be underestimated. *Lancet.* 1999; 353:1728.
- Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: Subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Archives of Internal Medicine.* 1999;159:2661-2667
- Hall RE, Livingston RB, Bloor CM. Orbital cortical influences on cardiovascular dynamics and myocardial structure in conscious monkeys. *J Neurosurg.* 1977; 46:648–653
- Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: Therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging.* 2001;18:685–716. doi: 10.2165/00002512-200118090-00004
- Haris Omar, S. (2010). Oleuropein in Olive and its Pharmacological Effects. *Scientia Pharmaceutica*, 78(2), 133–154.doi:10.3797/scipharm.0912-18
- Hays A, Diring MN. Elevated troponin levels are associated with higher mortality following intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2006; 66:1330–1334. [PubMed: 16682662]
- Hegsted DM, McGandy RB, Myers ML, et al. Quantitative effects of dietary fat on serum cholesterol in man. *Am J Clin Nutr.* 1965;17:281–295

- Hemmingsen B, Gimenez-Perez G, Mauricio D, Roque IFM, Metzendorf MI, Richter B. Diet, physical activity or both for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12: Cd003054
- Hidalgo, F., Alaiz, M. & Zamora, R., 2002. Low molecule weight polypeptides in virgin and refined olive oils. *Journal of American Oil Chemists Society*, 79, 685-689
- Ho SY και McCarthy KP. Anatomy of the left atrium for interventional electrophysiologists. *PacingClin Electrophysiol*2010,33:620-7
- Ho SY. Structure and anatomy of the aortic root. *Eur J Echocardiogr*2009,10:i3-10.
- Muriago M, et al. Location of the coronary arterial orifices in the normal heart. *Clin Anat*1997,10:297-302
- Hoffman JI και Spaan JA. Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev* 1990,70:331-90
- Hogue JC, Lamarche B, Gaudet D et al.: Association of heterozygous familial hypercholesterolemia with smaller HDL particle size. *Atherosclerosis* 190(2), 429–435 (2007)
- Holmes DT, Schick BA, Humphries KH, Frohlich J: Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Clin. Chem.* 51(11), 2067–2073 (2005)
- Howard BV, Hannah JS, Heiser CC, et al. Polyunsaturated fatty acids result in greater cholesterol lowering and less triacylglycerol elevation than do monounsaturated fatty acids in a dose-response comparison in a multiracial study group. *Am J Clin Nutr.* 1995;62:392–402
- Human Metabolome Database, XXXX. Showing metabocard for Vanillic acid (HMDB0000484). [Internet] Available from: <http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB0000484>

- Hunter SJ, Garvey T. Insulin action and insulin resistance: Diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction and glucose transport effector system. *American Journal of Medicine*. 1998;5:331-346
- Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: From mechanisms to translation. *Nat Med*. 2011; 17:796–808. [PubMed: 21738161]
- Infanger DW, Cao X, Butler SD, Burmeister MA, Zhou Y, Stupinski JA, Sharma RV, Davisson RL. Silencing nox4 in the paraventricular nucleus improves myocardial infarction-induced cardiac dysfunction by attenuating sympathoexcitation and periinfarct apoptosis. *Circ Res*. 2010; 106:1763–1774. [PubMed: 20413786]
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 2015*. 7th ed. Brussels: IDF, 2015
- Ismahil MA, Hamid T, Bansal SS, Patel B, Kingery JR, Prabhu SD. Remodeling of the mononuclear phagocyte network underlies chronic inflammation and disease progression in heart failure: Critical importance of the cardiosplenic axis. *Circ Res*. 2014; 114:266–282. [PubMed: 24186967]
- Ivanov D., Shabalov N., Petrenko Y., Shabalova N., Treskina N.A. The specific characteristics of DIC syndrome vary with different clinical settings in the newborn. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med*. 2014;27:1088–1092. doi: 10.3109/14767058.2013.850482.
- James Peto, *The Heart*, 2007, Yale Press University, New Haven and London
- Jangra K, Grover VK, Bhagat H, Bhardwaj A, Tewari MK, Kumar B, Panda NB, Sahu S. Evaluation of the effect of aneurysmal clipping on electrocardiography and echocardiographic changes in patients with subarachnoid hemorrhage: A prospective observational study. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. 2016
- Jansen AC, Van Aalst-Cohen ES, Tanck MW et al.: Genetic determinants of cardiovascular disease risk in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 25(7), 1475–1481 (2005)

- Jansen AC, Van Aalst-Cohen ES, Tanck MW et al.: The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J. Intern. Med.* 256(6), 482–490 (2004)
- Jia S, Xia Q, Zhang B, Wang L. Involvement of the paraventricular nucleus in the occurrence of arrhythmias in middle cerebral artery occlusion rats. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association.* 2015; 24:844–851. [PubMed: 25724236]
- Jimenez-Gomez Y, Lopez-Miranda J, Blanco-Colio LM, et al. Olive oil and walnut breakfasts reduce the postprandial inflammatory response in mononuclear cells compared with a butter breakfast in healthy men. *Atherosclerosis.* 2009;204:e70–e76
- Jones P, Cade JE, Evans CEL, Hancock N, Greenwood DC. The Mediterranean diet and risk of colorectal cancer in the UK women’s cohort study. *Int J Epidemiol* 2017;46:1786e96
- Junttila E, Vaara M, Koskenkari J, Ohtonen P, Karttunen A, Raatikainen P, Ala-Kokko T. Repolarization abnormalities in patients with subarachnoid and intracerebral hemorrhage: Predisposing factors and association with outcome. *Anesthesia and analgesia.* 2013; 116:190–197. [PubMed: 23115256]
- Junyent M, Gilibert R, Zambon D et al.: Femoral atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolemia: influence of the genetic defect. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 28(3), 580–586 (2008)
- Kadirvelu A, Han CK, Lang CC. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. *Medical Progress.* 2002;5:4-10
- Kanaya, A. M., Grady, D., & Barrett-Connor, E. (2002). Explaining the Sex Difference in Coronary Heart Disease Mortality Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Archives of Internal Medicine,* 162(15), 1737.doi:10.1001/archinte.162.15.1737

- Karran E, Hardy J. Antiamyloid therapy for Alzheimer's disease: are we on the right road?
N Engl J Med 2014;370:377e8
- Keys A. Effects of different dietary fats on plasma-lipid levels. Lancet. 1965;17:318–319
- Khechinashvili G, Asplund K. Electrocardiographic changes in patients with acute stroke:
A systematic review. Cerebrovasc Dis. 2002; 14:67–76. [PubMed: 12187009]
- Khoo JC, Miller E, McLoughlin P, Steinberg D. Enhanced macrophage uptake of
low-density lipoprotein after self-aggregation. Atherosclerosis. 1988;8:348-358
- King GL, Brownlee M. The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications.
Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. 1996;25:255-270
- King's Fund. Counting the Cost. The Real Impact of Non-Insulin Dependent Diabetes.
British Diabetic Association; London. 1996
- Koeijvoets KC, Mooijaart SP, Dallinga-Thie GM et al.: Complement factor H Y402H
decreases cardiovascular disease risk in patients with familial
hypercholesterolaemia. Eur. Heart J. 30(5), 618–623 (2009)
- Koeijvoets KC, Van der Net JB, Dallinga-Thie GM et al.: ABCG8 gene polymorphisms,
plasma cholesterol concentrations, and risk of cardiovascular disease in familial
hypercholesterolemia. Atherosclerosis 204(2), 453–458. (2008)
- Kolin A, Norris JW. Myocardial damage from acute cerebral lesions. Stroke. 1984;
15:990–993. [PubMed: 6506127]
- Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic
complications. Diabetes. 1998;47:859-866
- Kramer A, Jansen AC, Van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Kastelein JJ, Zwinderman AH:
Relative risk for cardiovascular atherosclerotic events after smoking cessation: 6–9

- years excess risk in individuals with familial hypercholesterolemia. *BMC Public Health* 6, 262 (2006)
- Laakso M. Hyperglycaemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999;48:937-942
- Laowattana S, Zeger SL, Lima JA, Goodman SN, Wittstein IS, Oppenheimer SM. Left insular stroke is associated with adverse cardiac outcome. *Neurology*. 2006; 66:477–483. discussion 463. [PubMed: 16505298]
- Lau D, Douketis J, Morrison K, Hramiak I, Sharma A, Ur E, for the Obesity Canada Clinical Practice Guidelines Expert Panel. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management a prevention of obesity in adults and children. *Can Med Assoc J*. 2007;176(8):S1-13. Available from: <http://www.cmaj.ca/cgcgi/reprint/176/8/S1>
- Lavy S, Yaar I, Melamed E, Stern S. The effect of acute stroke on cardiac functions as observed in an intensive stroke care unit. *Stroke*. 1974; 5:775–780. [PubMed: 4432256]
- Lee M, Oh JH, Lee KB, Kang GH, Park YH, Jang WJ, Chun WJ, Lee SH, Lee IC. Clinical and echocardiographic characteristics of acute cardiac dysfunction associated with acute brain hemorrhage- difference from takotsubo cardiomyopathy. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2016; 80:2026–2032. [PubMed: 27385160]
- Leger CL, Carbonneau MA, Michel F, et al. A thromboxane effect of a hydroxytyrosol-rich olive oil wastewater extract in patients with uncomplicated type I diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59:727–730
- Leus FR, Wittekoek ME, Prins J, Kastelein JJ, Voorbij HA: Paraoxonase gene polymorphisms are associated with carotid arterial wall thickness in subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 149(2), 371–377 (2000)

- Li H, Oldenburg B, Chamberlain C, O'Neil A, Xue B, Jolley D, Hall R, Dong Z, Guo Y. Diabetes prevalence and determinants in adults in China mainland from 2000 to 2010: A systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012 Nov;98(2):226-235
- Lichtenstein A, Appel L, Brands M, Daniels S, Franklin B, Harris W, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;114:82-96
- Liesz A, Zhou W, Mracsko E, Karcher S, Bauer H, Schwarting S, Sun L, Bruder D, Stegemann S, Cerwenka A, Sommer C, Dalpke AH, Veltkamp R. Inhibition of lymphocyte trafficking shields the brain against deleterious neuroinflammation after stroke. *Brain*. 2011; 134:704–720. [PubMed: 21354973]
- Lipnicki DM, Crawford JD, Dutta R, Thalamuthu A, Kochan NA, Andrews G, et al. Age-related cognitive decline and associations with sex, education and apolipoprotein E genotype across ethnocultural groups and geographic regions: a collaborative cohort study. *PLoS Med* 2017;14:e1002261
- Lopez S, Bermudez B, Pacheco YM, et al. Distinctive postprandial modulation of beta cell function and insulin sensitivity by dietary fats: monounsaturated compared with saturated fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:638–644
- Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M, Schumann-Bard P, Freret T, Filipkowski RK, Kaczmarek L, Popa-Wagner A. Post-stroke depression: Mechanisms, translation and therapy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2012; 16:1961–1969. [PubMed: 22348642]
- Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: Pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: Part II. *Circulation*. 2003;108:1655-1661

- Machowetz A, Poulsen HE, Gruendel S, et al. Effect of olive oils on biomarkers of oxidative DNA stress in north and south Europeans. *FASEB J.* 2007;21:45–52
- Makedou A, Kourti M, Makedou K, Lazaridou S, Varlamis G: Lipid profile of children with a family history of coronary heart disease or hyperlipidemia: 9-year experience of an outpatient clinic for the prevention of cardiovascular diseases. *Angiology* 56(4), 391–395 (2005)
- Manna C., Migliardi V., Golino P., Scognamiglio A., Galletti P., Chiariello M., Zappia V. Oleuropein prevents oxidative myocardial injury induced by ischemia and reperfusion. *J. Nutr. Biochem.* 2004;15:461–466. doi: 10.1016/j.jnutbio.2003.12.010
- Mao W, Schuler MA, Berenbaum MR (May 2013). "[Honey constituents up-regulate detoxification and immunity genes in the western honey bee *Apis mellifera*](#)". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 110 (22): 8842–6. [Bibcode:2013PNAS..110.8842M](#). [doi:10.1073/pnas.1303884110](#). [PMC 3670375](#). [PMID 23630255](#)
- Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS et al. Raised erythrocyte sedimentation rate signals heart failure in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:76–80
- Martínez-González MA, Domínguez L, Delgado-Rodríguez M: Olive oil consumption and risk of CHD and/or stroke: a meta-analysis of case–control, cohort and intervention studies. *Br J Nutr* 2014, 28:1-12
- Martínez-González MÁ, Hershey MS, Zazpe I, Trichopoulou A. Transferability of the Mediterranean diet to non-Mediterranean countries: what is and what is not the Mediterranean diet. *Nutrients* 2017; 9(11):E1226

- Masala G, Ceroti M, Pala V, Krogh V, Vineis P, Sacerdote C, Saieva C, Salvini S, Sieri S, Berrino F, Panico S, Mattiello A, Tumino R, Giurdanella MC, Bamia C, Trichopoulou A, Riboli E, Palli D: A dietary pattern rich in olive oil and raw vegetables is associated with lower mortality in Italian elderly subjects. *Br J Nutr* 2007, 98:406–415
- Masuda T, Sato K, Yamamoto S, Matsuyama N, Shimohama T, Matsunaga A, Obuchi S, Shiba Y, Shimizu S, Izumi T. Sympathetic nervous activity and myocardial damage immediately after subarachnoid hemorrhage in a unique animal model. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002; 33:1671–1676
- Mata P, Alonso R, Lo´pez-Farre A, et al. Effect of dietary fat saturation on LDL oxidation and monocyte adhesion to human endothelial cells in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:1347–1355
- Matsuda M, Shimomura I, Sata M et al.: Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo–vascular axis. *J. Biol. Chem*. 277(40), 37487–37491 (2002)
- McDermott MM, Lefevre F, Arron M, Martin GJ, Biller J. ST segment depression detected by continuous electrocardiography in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1994; 25:1820–1824
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Dementia e J Alzheimer’s Assoc* 2011;7:263e9
- McMillen DE. Development of vascular complications in diabetes. *Vascular Medicine*. 1997;2:132-142

- Meisinger C, Baumert J, Khuseyinova N, et al. Plasma oxidized lowdensity lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation*. 2005;112:651–657
- Melville KI, Blum B, Shister HE, Silver MD. Cardiac ischemic changes and arrhythmias induced by hypothalamic stimulation. *The American journal of cardiology*. 1963; 12:781–791. [PubMed: 14088214]
- Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb*. 1992;12: 911–919
- Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659- 69
- Mertes PM, Carreaux JP, Jaboin Y, Pinelli G, el Abassi K, Dopff C, Atkinson J, Villemot JP, Bulet C, Boulange M. Estimation of myocardial interstitial norepinephrine release after brain death using cardiac microdialysis. *Transplantation*. 1994; 57:371–377. [PubMed: 8108872]
- Mikhed Y., Daiber A., Steven S. Mitochondrial oxidative stress, mitochondrial DNA damage and their role in age-related vascular dysfunction. *Int. J. Mol. Sci*. 2015;16:15918–15953. doi: 10.3390/ijms160715918
- Milionis H, Faouzi M, Cordier M, D’Ambrogio-Remillard S, Eskandari A, Michel P. Characteristics and early and long-term outcome in patients with acute ischemic stroke and low ejection fraction. *International journal of cardiology*. 2013; 168:1082–1087. [PubMed: 23176765]
- Miller M, Stone N, Ballantyne C, Bittner V, Criqui M, Henry N, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292-333

- Min J, Farooq MU, Greenberg E, Aloka F, Bhatt A, Kassab M, Morgan JP, Majid A. Cardiac dysfunction after left permanent cerebral focal ischemia: The brain and heart connection. *Stroke*. 2009; 40:2560–2563. [PubMed: 19443809]
- Mlynarski R, et al. Coronary venous system in cardiac computer tomography: Visualization, classification and role. *World J Radiol* 2014;6:399-408.
- Ansari A. Anatomy and clinical significance of ventricular Thebesian veins. *Clin Anat* 2001;14:102-10
- Mohrschladt MF, Van Der Sman-De Beer F, Hofman MK, Van Der Krabben M, Westendorp RG, Smelt AH: TaqIB polymorphism in CETP gene: the influence on incidence of cardiovascular disease in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Eur. J. Hum. Genet.* 13(7), 877–882 (2005)
- Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. *Clinically Oriented Anatomy*, 6th Edition (2012). ISBN – 10: 1608311813, ISBN – 13: 978-1608311811
- Moran A, Odden MC. Tendencias de la mortalidad por infarto de miocardio en España y Estados Unidos: ¿una carrera cuesta abajo o cuesta arriba en el siglo xxi?. *Rev Esp Cardiol*, 65 (2012), pp. 1069-1071 <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.06.017>
- Morigi M, Angioletti S, Imberti B et al. Leukocyte endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycemia in a NF-kB-dependent fashion. *Journal of Clinical Investigation*. 1998;101:1905-1915
- Moss RL, Fitzsimons DP, Ralphe JC. Cardiac mybp-c regulates the rate and force of contraction in mammalian myocardium. *Circ Res*. 2015; 116:183–192. [PubMed: 25552695]
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007; 93:1137–1146. [PubMed: 17699180]

- Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 2011;364:2392e404
- Mozas P, Castillo S, Reyes G et al.: Apolipoprotein E genotype is not associated with cardiovascular disease in heterozygous subjects with familial hypercholesterolemia. *Am. Heart J.* 145(6), 999–1005 (2003)
- Murase T, Okubo M, Amemiya-Kudo M et al.: Impact of markedly elevated serum lipoprotein(a) levels (≥ 100 mg/dl) on the risk of coronary heart disease. *Metabolism* 56(9), 1187–1191 (2007)
- Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2011;70:482–7
- Myllärniemi M, Calderon L, Lemström K, Buchdunger E, Häyry P. Inhibition of platelet-derived growth factors receptor kinase inhibits smooth muscle cell migration and proliferation. *FASEB Journal*. 1997;11:1111-1126
- Nakbi A, Tayeb W, Grissa A, et al. Effects of olive oil and its fractions on oxidative stress and the liver's fatty acid composition in 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid-treated rats. *NutrMetab (Lond)*. 2010;7:80. Published 2010 Oct 29. doi:10.1186/1743-7075-7-80
- Natella F, Belevi F, Gentili V, Ursini F, Scaccini C. Grape seed proanthocyanidins prevent plasma postprandial oxidative stress in humans. *J Agric Food Chem* 2002;50:7720e5
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2005;353:2643-2653
- NCIthesaurus, XXXX. Caffeic Acid (Code C68540). [Internet] Available from: https://ncit.nci.nih.gov/ncitbrowser/pages/concept_details.jsf?dictionary=NCI The

[saurus&version=19.10d&code=C68540&ns=NCI_Thesaurus&type=properties&key=null&b=1&n=0&vse=null](#)

Nef HM, Mollmann H, Hilpert P, Troidl C, Voss S, Rolf A, Behrens CB, Weber M, Hamm CW, Elsasser A. Activated cell survival cascade protects cardiomyocytes from cell death in tako-tsubo cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11:758–764. [PubMed: 19633102]

Neil HA, Seagroatt V, Betteridge DJ et al.: Established and emerging coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Heart* 90(12), 1431–1437 (2004)

Nergiz C and Unal Kemal. Determination of phenolic acids in virgin olive oil. *Food Chemistry* Volume 39, Issue 2, 1991, Pages 237 – 240. [https://doi.org/10.1016/0308-8146\(91\)90164-J](https://doi.org/10.1016/0308-8146(91)90164-J)

Ness J, Nassimiha D, Feria MI, Aronow WS. Diabetes mellitus in older AfricanAmericans, Hispanics, and whites in an academic hospital-based geriatrics practice. *Coronary Artery Disease.* 1999;10:343-346

Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levalahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2015;385:2255e63

Ngim CA, Rahman ARA, Ibrahim A. Pulse wave velocity as an index of arterial stiffness: A comparison between newly diagnosed (untreated) hypertensive and normotensive middle-aged Malay men and its relationship with fasting insulin. *Acta Cardiologica.* 1999;54:277-282

Nishikawa T, Edelstein D, Du XL et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature.* 2000;404:787-790

- O'Malley JP, Maslen CL, Illingworth DR: Angiotensin-converting enzyme DD genotype and cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 97(18), 1780–1783 (1998)
- Offner H, Subramanian S, Parker SM, Afentoulis ME, Vandembark AA, Hurn PD. Experimental stroke induces massive, rapid activation of the peripheral immune system. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006; 26:654–665. [PubMed: 16121126]
- Oosterveer DM, Vermissen J, Schinkel AFI, et al. Clinical and genetic factors influencing cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolemia. *Clin. Lipidol* (2010), 5 (2), 189-197. ISSN: 1758-4299 and 1758-4302.
<https://doi.org/10.2217/clp.10.9>
- Ooyub S, Ismail F, Daud NA. Diabetes program in Malaysia – Current and future. *NCD Malaysia.* 2004;3:6-12
- Operative Anatomy of the Heart, Denis Berdajs & Marko I. Turina, 2007, Springer, Zurich
Pocket Atlas of Sectional Anatomy, Torsten B. Moeller & Emil Reif, 2013, Thieme, 4th Edition
- Ozdemir O, Hachinski V. Brain lateralization and sudden death: Its role in the neurogenic heart syndrome. *Journal of the neurological sciences.* 2008; 268:6–11. [PubMed: 18187155]
- Pacheco YM, Bermúdez B, Lopez S, et al. Minor compounds of olive oil have postprandial anti-inflammatory effects. *Br J Nutr.* 2007;98:260–263
- Pacheco YM, Lopez S, Bermudez B, et al. Extra-virgin vs. refined olive oil on postprandial hemostatic markers in healthy subjects. *J Thromb Haemost.* 2006;4:1421–1422
- Parikh P, McDaniel MC, Ashen MD, et al. Diets and cardiovascular disease. An evidence-based assessment. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45: 1379–1387

- Park HK, Kim BJ, Yoon CH, Yang MH, Han MK, Bae HJ. Left ventricular diastolic dysfunction in ischemic stroke: Functional and vascular outcomes. *Journal of stroke*. 2016; 18:195–202. [PubMed: 27283279]
- Park SY, Boushey CJ, Wilkens LR, Haiman CA, Le Marchand L. High-quality diets associate with reduced risk of colorectal cancer: analyses of diet quality indexes in the multiethnic cohort. *Gastroenterology* 2017;153:386e94. e2
- Parker B, Urowitz MB, Gladman DD et al. Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2012. doi:10.1136/annrheumdis2012-202106
- Perez-Jimenez F, Alvarez de Cienfuegos G, Badimon L, et al. International Conference on the Healthy Effect of Virgin Olive Oil. *Eur J Clin Invest*. 2005;35:421–424
- Perona JS, Cabello-Moruno R, Ruiz-Gutiérrez V. The role of virgin olive oil components in the modulation of endothelial function. *J Nutr Biochem*. 2006;17:429–445
- Perona JS, Canizares J, Montero E, et al. Virgin olive oil reduces blood pressure in hypertensive elderly subjects. *Clin Nutr*. 2004;23:1113–1121
- Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:585–92
- Pischon T, Girman Cj, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB: Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 291(14), 1730–1737 (2004)
- PREDIMED Study Investigators, Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA: Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013, 368:1279–1290

- Prosser J, MacGregor L, Lees KR, Diener HC, Hacke W, Davis S, Investigators V. Predictors of early cardiac morbidity and mortality after ischemic stroke. *Stroke*. 2007; 38:2295–2302. [PubMed: 17569877]
- Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, et al. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1012–1018
- Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kostis R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: a meta-analysis. *Ann Neurol* 2013;74:580e91
- Psomiadou, E. & Tsimidou, M., 1999. On the role of squalene in olive oil stability. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, 47, 4025-4032
- Rahman S, Ismail AA, Ismail SB, Naing NN, Rahman AR. Early manifestation of macrovasculopathy in newly diagnosed never treated type II diabetic patients with no traditional CVD risk factors. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008;80:253-258. DOI: 10.1016/j.diabres.2007.12.2010
- Rahman S, Ismail AA, Ismail SB, Naing NN, Rahman AR. Increased arterial stiffness in normoglycaemic offspring of newly diagnosed, never treated type 2 diabetic and impaired glucose tolerance parents. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2009;9:65-68
- Rahman S, Ismail AA, Rahman AR. Treatment of diabetic vasculopathy with rosiglitazone and ramipril: Hype or hope? *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2009;29:110-117
- Rahman S, Kabir R, Yasir Arafat SM, Ojeh N and Dalvi P. Cardiovascular Disease and Diabetes: Two sides of the same coin! Chapter July 2017. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.69038>

- Rahman S, Majumder MAA, Rahman ARA. Treatment of diabetic vasculopathy: An overview. *Research and Reports in Endocrine Disorders*. 2011;1:21-36
- Rahman S, Majumder MAA. Diabetes and macrovasculopathy: Double trouble. *South East Asia Journal of Public Health*. 2013;3(2):1-3
- Rahman S, Majumder MAA. Links between Vitamin D deficiency and macrovascular diseases. *South East Asia Journal of Public Health*. 2015;5(2):3-6
- Rahman S, Rahman T, Ismail AA, Rashid AR. Diabetes-associated macrovasculopathy: Pathophysiology and pathogenesis. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2007;9:767-780
- Rahmani A.H., Albutti A.S., Aly S.M. Therapeutic role of olive fruits/oil in the prevention of diseases via modulation of anti-oxidant, anti-tumour and genetic activity. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2014;7:799–808
- Ramirez LC, Arauz-Pacheco C, Lackner C. Lipoprotein (a) levels in diabetes mellitus: Relationship to metabolic control. *Annals of Internal Medicine*. 1992;117:42-47
- Rasmussen OW, Thomsen C, Hansen KW, et al. Effects on blood pressure, glucose, and lipid levels of a high-monounsaturated fat diet compared with a high-carbohydrate diet in NIDDM subjects. *Diabetes Care*. 1993; 16:1565–1571
- Rattan V, Sultana C, Shen Y, Kaba VK. Oxidant stress induced trans endothelial migration of monocytes is linked to phosphorylation of PECAM-1. *American Journal of Physiology*. 1997;273:E453-E461
- Rauh R, Fischereder M, Spengel FA. Transesophageal echocardiography in patients with focal cerebral ischemia of unknown cause. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1996; 27:691–694

- Raynor HA, Champagne CM. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the treatment of overweight and obesity in Adults. *J Acad Nutr Diet.* 2016;116:129-47
- Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: The role of insulin resistance and sympathetic adrenal system. *New England Journal of Medicine.* 1996;334:374-381
- Reiter, B. & Lorbeer, E. 2001. Analysis of the wax ester fraction of olive oil and sunflower oil by gas chromatography and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of American Oil Chemists Society*, 78, 881-888
- Rigacci S., Stefani M. Nutraceuticals and amyloid neurodegenerative diseases: A focus on natural polyphenols. *Exp. Rev. Neurother.* 2014;15:41–52. doi: 10.1586/14737175.2015.986101
- Rigacci, S., & Stefani, M. (2016). Nutraceutical Properties of Olive Oil Polyphenols. An Itinerary from Cultured Cells through Animal Models to Humans. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(6), 843. doi:10.3390/ijms17060843
- Rivellese AA, Iovine C, Ciano O, et al. Nutrient determinants of postprandial triglyceride response in a population-based sample of type II diabetic patients. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:1168–1173
- Roche HM, Gibney MJ. The impact of postprandial lipemia in accelerating atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk.* 2000;7:317–324
- Roest M, Rodenburg J, Wiegman A, Kastelein JJ, Voorbij HA: Paraoxonase genotype and carotid intima–media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 13(3), 464–466 (2006)
- Roger VL, A.S. Go, D.M. Lloyd-Jones, E.J. Benjamin, J.D. Berry, W.B. Borden, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart

- Association. Circulation, 125 (2012), pp. e2-
e220 <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ac046>
- Ros E: Olive oil and CVD: accruing evidence of a protective effect. Br J Nutr 2012, 108:1931–1933
- Rosmond R, Bjorntorp P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke. Journal of internal medicine. 2000; 247:188– 197. [PubMed: 10692081]
- Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. New England Journal of Medicine. 1999;340:115-126
- Ruano J, Lo´pez-Miranda J, de la Torre R, et al. Intake of phenol-rich virgin olive oil improves the postprandial prothrombotic profile in hypercholesterolemic patients. Am J Clin Nutr. 2007;86:341–346
- Ruano J, Lo´pez-Miranda J, Fuentes F, et al. Phenolic content of virgin olive oil improves ischemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients. J Am Coll Cardiol. 2005;46:1864–1868
- Ruderman NB, Haudenschild C. Diabetes as an atherogenic factor. Progress in Cardiovascular Diseases. 1984;26:373-412
- Ruiz-Gutierrez V, Muriana FJ, Guerrero A, et al. Plasma lipids, erythrocyte membrane lipids and blood pressure of hypertensive women after ingestion of dietary oleic acid from two different sources. J Hypertens. 1996;14:1483–1490
- Saini HK, Tripathi ON, Zhang S, Elimban V, Dhalla NS. Involvement of na⁺/ca²⁺ exchanger in catecholamine-induced increase in intracellular calcium in cardiomyocytes. American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. 2006; 290:H373–380. [PubMed: 16155102]

- Salas-Salvadó J, Garcia-Arellano A, Estruch R, Marquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M, Gómez-Gracia E, Viñoles E, Arós F, Herrera C, Lahoz C, Lapetra J, Perona JS, Muñoz-Aguado D, Martínez-González MA, Ros E, PREDIMED Investigators: Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* 2008, 62:651–659
- Salas-Salvadó J, J. Fernández-Ballart, E. Ros, M.A. Martínez-González, M. Fitó, R. Estruch, et al. PREDIMED Study Investigators. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. *Arch Intern Med*, 168 (2008), pp. 2449-2458
<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.168.22.2449>
- Salas-Salvadó J, M. Bulló, N. Babio, M.A. Martínez-González, N. Ibarrola-Jurado, J. Basora, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*, 34 (2011), pp. 14-19 <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-1288>
- Salvini S, Sera F, Caruso D, et al. Daily consumption of a high-phenol extra-virgin olive oil reduces oxidative DNA damage in postmenopausal women. *Br J Nutr*. 2006;95:742–751
- Samuels MA. Neurogenic heart disease: A unifying hypothesis. *Am J Cardiol*. 1987; 60:15j–19j. [PubMed: 3604929]
- Samuels MA. The brain-heart connection. *Circulation*. 2007; 116:77–84. [PubMed: 17606855]
- Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, Etgen T, Conrad B. Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke. *Neurology*. 2001; 57:833–838. [PubMed: 11552013]

- Scalco, A. Z., Scalco, M. Z., Azul, J. B. S., & Lotufo Neto, F. (2005). Hypertension and depression. *Clinics*, 60(3), 241–250. doi:10.1590/s1807-59322005000300010
- Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006;59:912e21
- Schomig A. Catecholamines in myocardial ischemia Systemic and cardiac release. *Circulation*. 1990; 82:ii13–22. [PubMed: 2203558]
- Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and metaanalysis of observational studies. *Cancer Med* 2015;4:1933e47
- Seligman BG, Biolo A, Polanczyk CA, Gross JL, Clausell N. Increased plasma levels of endothelin 1 and van Willbrand factor in patients with type 2 diabetic mellitus and dyslipidaemia. *Diabetes Care*. 2000;23:1395-1400
- Selvarajah, V., Connolly, K., McEniery, C., & Wilkinson, I. (2018). Skin Sodium and Hypertension: a Paradigm Shift? *Current Hypertension Reports*, 20(11). doi:10.1007/s11906-018-0892-9
- Selvetella G, Notte A, Maffei A, Calistri V, Scamardella V, Frati G, Trimarco B, Colonnese C, Lembo G. Left ventricular hypertrophy is associated with asymptomatic cerebral damage in hypertensive patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003; 34:1766–1770
- Serra-Majem, B. Roman, R. Estruch. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. *Nutr Rev*, 64 (2006), pp. S27-S47
- Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-41

- Sherer Y, Cerinic MM, Bartoli F et al. Early atherosclerosis and autoantibodies to heat-shock proteins and oxidized LDL in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:259–67
- Siitonen OI, Niskanen LK, Laakso M et al. Lower-extremity amputations in diabetic and non-diabetic patients. *Diabetes Care*. 1993;16:16
- Singer DE, Moulton AW, Nathan, DM. Diabetic myocardial infarction: Interaction of diabetes with other preinfarction risk factors. *Diabetes*. 1989;38:350-357
- Skoumas I, Masoura C, Pitsavos C et al.: Evidence that non-lipid cardiovascular risk factors are associated with high prevalence of coronary artery disease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or familial combined hyperlipidemia. *Int. J.Cardiol.* 121(2), 178–183 (2007)
- Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 1984;54:718-721
- Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and metaanalysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189- 96
- Sofi F, Cesari F, Abbate R, et al. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008;337:a1344.3
- Sommer, R. J., Hijazi, Z. M., & Rhodes, J. F. (2008). Pathophysiology of Congenital Heart Disease in the Adult: Part I: Shunt Lesions. *Circulation*, 117(8), 1090–1099.doi:10.1161/circulationaha.107.714402
- Soros P, Hachinski V. Cardiovascular and neurological causes of sudden death after ischaemic stroke. *The Lancet. Neurology*. 2012; 11:179–188. [PubMed: 22265213]
- Sower JR, Lester MA. Diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1998;22(Suppl. 3): c.14-c.20

- Sowers JR, Epstein M. Risk factors for arterial disease in diabetes: Hypertension. In: Tooke JE, editor. Diabetic Angiopathy. London: Arnold Publishers;1999:45-63
- Sowers JR, Sowers PS, Peuler JD. Role of insulin resistance and hyper-insulinemia in development of hypertension and atherosclerosis. Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 1994;123:647-652
- Sowers JR. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. Archives of Internal Medicine. 1998;158:617-621
- Sreedhar R. Acyanotic congenital heart disease and transesophageal echocardiography. Ann Card Anaesth. 2017;20(Supplement):S36-S42. doi:10.4103/0971-9784.197795
- Srinivasulu, Cheemanapalli, Ramgopal et al. Syringic acid (SA) – A review of its occurrence, biosynthesis, pharmacological and industrial importance. Biomedicine & Pharmacotherapy Volume 108, December 2018, Pages 547 – 557. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.069>
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care. 1993;16:434-444
- Stefani M., Rigacci S. Beneficial properties of natural phenols: Highlight on protection against pathological conditions associated with amyloid aggregation. BioFactors. 2014;40:482-493. doi: 10.1002/biof.1171
- Stein B, Weintraub WS, Gebhart S. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation. 1995;91:979-989
- Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. Journal of Biological Chemistry. 1997;272:20963-20966

- Stemmer EA. Diabetes mellitus and vascular disease. In: Aronow WS, Stemmer EA, Wilson SE, editors. *Vascular Disease in the Elderly*. Armonk: Futura; 1997. pp. 199-220 82 Recent Trends in Cardiovascular Risks
- Stokes KY, Cooper D, Tailor A, Granger DN: Hypercholesterolemia promotes inflammation and microvascular dysfunction: role of nitric oxide and superoxide. *Free Radic. Biol. Med.* 33, 1026–1036 (2002)
- Storey AM, Perry CJ, Petrie JR. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease.* 2001;1:22-27
- Tahsili-Fahadan P, Geocadin RG. Heart-brain axis: Effects of neurologic injury on cardiovascular function. *Circ Res.* 2017; 120:559–572. [PubMed: 28154104]
- Tam LS, Tomlinson B, Chu TTW et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls – the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:718–23
- Taylor PD, Poston L. The effect of hyperglycaemia on function of rat isolated mesenteric resistance artery. *British Journal of Pharmacology.* 1994;113:801-808
- Teres, S., Barcelo-Coblijn, G., Benet, M., Alvarez, R., Bressani, R., Halver, J. E., &Escriba, P. V. (2008). Oleic acid content is responsible for the reduction in blood pressure induced by olive oil. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(37), 13811–13816.doi:10.1073/pnas.0807500105
- Tobe S, Stone J, Walker K, Anderson T, Bhattacharyya O, Cheng A, et al for the C-CHANGE Initiative. Canadian cardiovascular harmonized national guidelines endeavor (C-CHANGE): 2014 update. *CMAJ* 2014 Nov;186(17):1299- 1305
- Toledo E, Salas-Salvado J, Donat-Vargas C, Buil-Cosiales P, Estruch R, Ros E, et al. Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED trial: a randomized clinical trial. *JAMA Inter Med* 2015;175:1752e60

- Tooke JE. Microvascular function in human diabetes. *Diabetes*. 1995;44:721-726
- Tranmer, Bruce I., Keller, Ted S., Kindt, Glenn W., Archer, David. Loss of cerebral regulation during cardiac output variations in focal cerebral ischemia. *Journal of Neurosurgery*. 1992; 77:253– 259. [PubMed: 1625014]
- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, et al. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348: 2599–2608
- Trichopoulou A, Martinez-Gonzalez MA, Tong TY, Forouhi NG, Khandelwal S, Prabhakaran D, et al. Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: views from experts around the world. *BMC Med* 2014;12:112
- Tsimikas S, Philis-Tsimikas A, Alexopoulos S, et al. LDL isolated from Greek subjects on a typical diet or from American subjects on an oleatesupplemented diet induces less monocyte chemotaxis and adhesion when exposed to oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19:122–130
- Tundis R., Loizzo M., Menichini F., Statti G., Menichini F. Biological and pharmacological activities of iridoids: Recent developments. *Mini Rev. Med. Chem*. 2008;8:399–420. doi: 10.2174/138955708783955926
- Tuttle HA, Davis-Gorman G, Goldman S, Copeland JG, McDonagh PF. Platelet neutrophil conjugate formation is increased in diabetic women with cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*. 2003;2:1-16
- Udan, R. S., Kango-Singh, M., Nolo, R., Tao, C., & Halder, G. (2003). Hippo promotes proliferation arrest and apoptosis in the Salvador/Warts pathway. *Nature Cell Biology*, 5(10), 914–920. doi:10.1038/ncb1050
- UKPDS Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ*. 1998;317:703-713

- UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study 17: A nine-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* 1996;124:136-145
- van den Brandt PA, Schulpen M. Mediterranean diet adherence and risk of postmenopausal breast cancer: results of a cohort study and meta-analysis. *Int J Cancer* 2017;140:2220e31
- van der Bilt IA, Hasan D, van den Brink RB, Cramer MJ, van der Jagt M, van Kooten F, Regtien JG, van den Berg MP, Groen RJ, Cate FJ, Kamp O, Gotte MJ, Horn J, Girbes AR, Vandertop WP, Algra A, Rinkel GJ, Wilde AA, Investigators S. Time course and risk factors for myocardial dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2015; 76:700–705. discussion 705–706. [PubMed: 25714519]
- van der Bilt IA, Hasan D, Vandertop WP, Wilde AA, Algra A, Visser FC, Rinkel GJ. Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis. *Neurology*. 2009; 72:635–642. [PubMed: 19221297]
- Van der Net JB, Isaacs A, Dallinga-Thie GM et al.: Haplotype of the angiotensinogen gene is associated with coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *J. Hypertens*. 26(3), 462–467 (2008)
- Van der Net JB, Van Etten J, Yazdanpanah M et al.: Gene-load score of the renin–angiotensin–aldosterone system is associated with coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *Eur. Heart J*. 29(11), 1370–1376 (2008)
- Van der Net JB, Versmissen J, Oosterveer DM et al.: Arachidonate 5-lipoxygenase-activating protein (ALOX5AP) gene and coronary heart disease risk in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 203(2), 472–478 (2009)

- Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, Gattobigio R, Borgioni C, Pearson TA, Ambrosio G. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation*. 2001; 104:2039–2044. [PubMed: 11673343]
- Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M et al.: Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 337, A2423 (2008)
- Vincent-Baudry S, Defoort C, Gerber M, et al. The Medi-RIVAGE study: reduction of cardiovascular disease risk factors after a 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. *Am J Clin Nutr* 2005;82:964-71
- Virsaladze D, Kipiani V. Endothelial dysfunction in diabetic vasculopathy. *Annals of Biochemical Research and Education*. 2001;1:44-48
- Visioli F, Caruso D, Grande S, et al. Virgin olive oil study (VOLOS): vasoprotective potential of extra virgin olive oil in mildly dyslipidemic patients. *Eur J Nutr*. 2005;44:121–127
- Visioli F, Franco M, Toledo E, et al. Olive oil and prevention of chronic diseases: Summary of an International conference. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* (2018) 28, 649-656.
<https://doi.org/10.106/j.numecd.2018.04.004>
- Visioli F., Galli C. The effect of minor constituents of olive oil on cardiovascular disease: New findings. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1998;56:142–147. doi: 10.1111/j.1753-4887.1998.tb01739.x.
- Vojarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High WBC count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:455-461
- Walsh MF, Dominguez LJ, Sowers JR. Metabolic abnormalities in cardiac ischemia. *Cardiology Clinics*. 1995;13:529-538

- Watkins PJ. ABC of diabetes cardiovascular disease, hypertension, and lipids. *BMJ*. 2003; 326:874-886
- Weinberg SJ, Fuster JM. Electrocardiographic changes produced by localized hypothalamic stimulations*†. *Annals of Internal Medicine*. 1960; 53:332–341. [PubMed: 13843556]
- Weinbrenner T, Fito M, de la Torre R, et al. Olive oils high in phenolic compounds modulate oxidative/antioxidative status in men. *J Nutr*. 2004; 134:2314–2321
- Westlake SL, Colebatch AN, Baird J et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:295–307
- Whitnall MH. Regulation of the hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurosecretory system. *Prog Neurobiol*. 1993; 40:573–629. [PubMed: 8484004]
- Wierzbicki AS, Lambert-Hammill M, Lumb PJ, Crook MA: Renin–angiotensin system polymorphisms and coronary events in familial hypercholesterolemia. *Hypertension* 36(5), 808–812 (2000)
- Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61:Suppl:1402S-1406S
- Williams R.J., Spencer J.P., Rice-Evans C. Flavonoids: Antioxidants or signalling molecules? *Free Radic. Biol. Med.* 2004;36:838–849. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.01.001
- Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC et al.: Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am. J. Cardiol.* 72(2), 171–176 (1993)

- Wingard DL, Barrett-Connor EL, Scheidt-Nave C et al. Prevalence of cardiovascular and renal complications in older adults with normal or impaired glucose tolerance or NIDDM: a population-based study. *Diabetes Care*. 1993;16:1022-1025
- Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest*. 1991;88:1785–1792
- Witztum JL, Steinberg D: Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J. Clin. Invest*. 88(6), 1785–1792 (1991)
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The framingham study. *Stroke*. 1991; 22:983–988. [PubMed: 1866765]
- Wong K, Gladman DD, Husted J et al. Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997;40:1868–72
- World Health Organisation. Diabetes. 2017. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html> [Accessed: 13-11-2019]
- World Health Organization. Cardiovascular Diseases. 2017. Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/ [Accessed: 13-11-2019]
- Yaqoob P, Knapper JA, Webb DH, et al. Effect of olive oil on immune function in middle-aged men. *Am J Clin Nutr*. 1998;67:129–135
- Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC. Inhibition of natural killer cell activity by dietary lipids. *Immunol Lett*. 1994b;41:241–247
- Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC. The effect of dietary lipid manipulation on rat lymphocyte subsets and proliferation. *Immunology*. 1994a;82:603–610

Yilmaz G, Granger DN. Leukocyte recruitment and ischemic brain injury. *Neuromolecular Med.* 2010; 12:193–204. [PubMed: 19579016]

Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, Nagasawa H, Ohtani N, Kuwashiro T, Naritomi H, Minematsu K. Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2008; 64:547–554. [PubMed: 18688801]

Yu S, Derr J, Etherton TD, et al. Plasma cholesterol-predictive equations demonstrate that stearic acid is neutral and monounsaturated fatty acids are hypocholesterolemic. *Am J Clin Nutr.* 1995;61:1129–1139

Zong G, Li Y, Sampson L, Dougherty LW, Willett WC, Wanders AJ, et al. Monounsaturated fats from plant and animal sources in relation to risk of coronary heart disease among US men and women. *AmJClinNutr*2018;107:445e53

Κυριτσάκης, Α., 2007. Ελαιόλαδο Συμβατικό και Βιολογικό Βρώσιμη Ελιά – Πάστα Ελιάς. Θεσσαλονίκη

Παπαδημητρίου ΣΚ, Ανατομική Παθολογία, 2010, Λίτσας Ιατρικές Εκδόσεις, Αθήνα

Παράρτημα Α: «Canada's Low-Risk Alcohol Drinking Guidelines»

For these guidelines, “a drink” means:

- Beer**
341 ml (12 oz.)
5% alcohol content
- Cider/Cooler**
341 ml (12 oz.)
5% alcohol content
- Wine**
142 ml (5 oz.)
12% alcohol content
- Distilled Alcohol**
(rye, gin, rum, etc.)
43 ml (1.5 oz.)
40% alcohol content

Your limits
Reduce your long-term health risks by drinking no more than:

- 10 drinks a week for women, with no more than 2 drinks a day most days
- 15 drinks a week for men, with no more than 3 drinks a day most days

Plan non-drinking days every week to avoid developing a habit.

Special occasions
Reduce your risk of injury and harm by drinking no more than 3 drinks (for women) or 4 drinks (for men) on any single occasion.

Plan to drink in a safe environment. Stay within the weekly limits outlined above in **Your limits**.

When zero's the limit
Do not drink when you are:

- driving a vehicle or using machinery and tools
- taking medicine or other drugs that interact with alcohol
- doing any kind of dangerous physical activity
- living with mental or physical health problems
- living with alcohol dependence
- pregnant or planning to be pregnant
- responsible for the safety of others
- making important decisions

Pregnant? Zero is safest
If you are pregnant or planning to become pregnant, or about to breastfeed, the safest choice is to drink no alcohol at all.

Delay your drinking
Alcohol can harm the way the body and brain develop. Teens should speak with their parents about drinking. If they choose to drink, they should do so under parental guidance; never more than 1–2 drinks at a time, and never more than 1–2 times per week. They should plan ahead, follow local alcohol laws and consider the **Safer drinking tips** listed in this brochure.

Youth in their late teens to age 24 years should never exceed the daily and weekly limits outlined in **Your limits**.

(Πηγή: https://compendiumapp.com/post_ULc33M-B8)

Παράρτημα Β: «Eating Well Guide»



(Πηγή: <https://www.safefood.eu/Healthy-Eating/The-Food-Pyramid-and-The-Eatwell-Guide/The-eatwell-plate.aspx>)

ΠαράρτημαΓ: «Canada Food Guide»

Have plenty of
vegetables and fruits

Eat protein foods

Make water
your drink
of choice



Choose
whole grain
foods

(Πηγή: <https://www.chatelaine.com/health/canadas-new-food-guide/>)

ΠαράρτημαΔ: «Πηγές τροφίμων όπου μπορεί να βρεθούν διαλυτές και αδιάλυτες ίνες»

Soluble Fibre (grams of soluble fibre)*	
Psyllium	Vegetables
Husks - 3.5 g per 1 tbsp	Brussels sprouts – 2.0 g per ½ cup
AllBran® buds with psyllium – 2.7 g per 1/3 cup	Sweet potato, no skin – 1.8 g per ½ cup cooked
Metamucil® - 3.4 g per 1 tbsp	Asparagus – 1.7 g per ½ cup cooked
Beta-glucan	Turnip – 1.7 g per ½ cup cooked
Oat bran – 2.2 g per ¾ cup cooked	Broccoli – 1.2 – 1.5 g per ½ cup cooked
Oatmeal – 1.4 g per ¾ cup cooked	Eggplant – 1.3 g per ½ cup
Barley – 0.8 g per ½ cup cooked	Okra – 1.0 g per ½ cup cooked
Nuts and seeds	Fruits
Hazelnut – 1.1 g per ¼ cup	Purple passion fruit – 6.5 g per ½ cup
Sunflower seeds – 1.0 g per ¼ cup	Avocado – 2.1 g per ½ fruit
Flax seed, whole – 0.6 – 1.2 g per 1 Tbsp	Dried figs – 1.9 g per ¼ cup
Flax seed, ground – 0.4 – 0.9 g per 1 tbsp	Orange – 1.8 g per medium fruit
	Pear – 1.1 – 1.5 g per medium fruit
	Apricot – 1.4 g for 3 fruits
	Nectarine – 1.4 g per medium fruit
	Apple, with skin – 1.0 g per medium fruit
Legumes	Soy products
Black beans – 5.4 g per ¾ cup cooked	Soy nuts – 3.5 g per ¼ cup
Lima beans – 5.3 g per ¾ cup cooked	Tofu – 2.8 g per ¾ cup cooked
Navy beans – 3.3 g per ¾ cup cooked	Edamame – 1.5 g per ½ cup cooked
Kidney beans – 2.6-3.0 g per ¾ cup cooked	
Chickpea – 2.1 g per ¾ cup cooked	

(Πηγή: <https://www.dietitians.ca/Downloads/Factsheets/Food-Sources-of-Soluble-Fibre.aspx>)

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.