

Μεσογειακή δίαιτα, μια νέα προσέγγιση: Συστηματική ανασκόπηση και πιθανοί προστατευτικοί μηχανισμοί για θνησιμότητα και καρδιαγγειακά νοσήματα

Παρασκευή Ντετοπούλου¹, Κωνσταντίνος Α. Δημόπουλος², Σμαραγδή Αντωνοπούλου³

¹Τμήμα Διατροφής, ΓΝΑ Κοργιαλένιο-Μπενάκειο, ²Τμήμα Χημείας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,

³Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Περίληψη

Σκοπός: Στην παρούσα ανασκόπηση θα αναλυθούν οι βασικές αρχές της μεσογειακής δίαιτας (ΜΔ), οι προστατευτικές της δράσεις με έμφαση στα καρδιαγγειακά νοσήματα και οι βασικοί προτεινόμενοι μηχανισμοί άσκησης των δράσεών της. **Υλικό-μέθοδος:** Η παρούσα εργασία χρησιμοποίησε τα δεδομένα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων PUBMED από το 1950 μέχρι και τον Ιούνιο του 2012. **Αποτελέσματα:** Η υιοθέτηση της ΜΔ, όπως αυτή αξιολογείται με τη βοήθεια a priori δεικτών και της συσταδικής και παραγοντικής ανάλυσης (a posteriori προσέγγιση) σχετίζεται με μειωμένη θνησιμότητα και μειωμένη εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αναλυτικότερα, από τις 15 συνολικά μελέτες που έχουν ελέγξει τη σχέση της ΜΔ με τη θνησιμότητα και τις 10 μελέτες που αφορούν τη ΜΔ και την πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων καταδεικνύεται η προστατευτική της δράση. Παράλληλα, 3 μελέτες δευτερογενούς πρόληψης έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα. Οι προστατευτικές ιδιότητες της ΜΔ στο καρδιαγγειακό σύστημα οφείλονται στα μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά της, τις περιεχόμενες αντιοξειδωτικές ουσίες, τις ευεργετικές επιδράσεις στη μεταγευματική λιπαιμία και γλυκαιμία, την ευεργετική της δράση στη λειτουργία του ενδοθηλίου καθώς και στην ύπαρξη αναστολέων του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (Platelet activating factor, PAF) με αντιθρομβωτική και αντιφλεγμονώδη δράση. Επιπρόσθετα, ποικίλες αλληλεπιδράσεις γονιδίων-διατροφής φαίνεται να συνεισφέρουν στην προστατευτική δράση της ΜΔ. **Συμπέρασμα:** Το πρότυπο της μεσογειακής διατροφής ασκεί προστατευτική δράση έναντι της θνησιμότητας και των καρδιαγγειακών νοσημάτων με ποικίλους βιοπροστατευτικούς μηχανισμούς.

Λέξεις κλειδιά Καρδιαγγειακά νοσήματα, Μεσογειακή δίαιτα, Πρόληψη, Παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων

Mediterranean diet in a new perspective: A Systematic review for its benefits regarding mortality and cardiovascular disease and potential protective mechanisms

Paraskevi Detopoulou¹, Constantinos A. Demopoulos², Smaragdi Antonopoulou³

¹Nutrition department, General hospital Korgialenio- Benakio, ²Department of Chemistry, National and Kapodistrian University of Athens, ³Department of Nutrition- Dietetics, Harokopio University

Abstract

Aim: In the present review the basic characteristics of the Mediterranean diet (MD) as well as its protective actions with an emphasis on cardiovascular disease will be presented. Moreover, the suggested mechanisms through which MD exerts its bioprotective effects will be discussed. **Material-Methods:** Articles from the PUBMED database were searched from 1950 to June of 2012. **Results:** MD as assessed with a priori and a posteriori indices is related to reduced mortality and cardiovascular disease. More particularly, 15 studies testing the relation of MD to mortality and 10 studies assessing its actions on cardiovascular disease corroborate the protective effects of the MD. In parallel, 3 studies of secondary prevention have shown positive results. The protective outcomes of MD on cardiovascular disease are due to its content in macro- and micro- nutrients and antioxidants, its beneficial effects on postprandial lipemia and glycemia, its effect on

endothelium and its content in platelet activating factor- inhibitors, which have anti-thrombotic and anti-inflammatory properties. Nutrient- gene interactions can also explain the beneficial effects of the MD. Conclusion: MD has a protective action against cardiovascular disease and is inversely related to mortality through several mechanisms.

Key words Cardiovascular disease, Mediterranean diet, Prevention, Platelet activating factor

Εισαγωγή

Η λεκάνη της μεσογείου αποτελεί σταυροδρόμι μεταξύ ανατολής και δύσης αναμιγνύοντας και εξελίσσοντας στοιχεία των δύο πολιτισμών. Εκτός από τη γεωγραφική της θέση, διακρίνεται για το ιδιαίτερο κλίμα της καθώς και την εγκαρδιότητα και αμεσότητα των κατοίκων. Τα διαθέσιμα τρόφιμα, τα ιστορικά γεγονότα, οι πόλεμοι, τα έθιμα, οι θρησκευτικές παραδόσεις, τα νεότερα τρόφιμα μαζί με το προσωπικό ανθρώπινο στοιχείο της δημιουργίας γέννησαν έναν συγκεκριμένο τρόπο διατροφής των λαών της μεσογείου, την μεσογειακή δίαιτα (ΜΔ). Αξιολογώντας τα οφέλη της ΜΔ στην υγεία και τη σημασία της στην κοινωνική ανάπτυξη των μεσογειακών χωρών στην 5^η Σύνοδο της Διακυβερνητικής Επιτροπής για την Άυλη Πολιτιστική Κληρονομιά της UNESCO το Νοέμβριο του 2010, η UNESCO έχρισε το μεσογειακό πρότυπο διατροφής, ως πολιτιστικό μνημείο της Ελλάδος, της Ιταλίας, της Ισπανίας και του Μαρόκου (απόφαση 5.COM 6.41)¹. Σημειώνεται ότι η συγγραφή και η επιμέλεια του υλικού του φακέλου υποψηφιότητας έγινε από το Μανιατάκειο Ίδρυμα, σε συνεργασία με το Υπουργείο Πολιτισμού και Τουρισμού, το Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων και τοπικούς φορείς της περιοχής της Κορώνης Μεσσηνίας. Στην παρούσα ανασκόπηση θα αναλυθούν οι βασικές αρχές της ΜΔ, οι προστατευτικές της δράσεις με έμφαση στα καρδιαγγειακά νοσήματα και οι βασικοί προτεινόμενοι μηχανισμοί άσκησης των δράσεών της. Η παρούσα εργασία αποτελεί μια νέα παγκοσμίως προσέγγιση στο θέμα της ΜΔ και χρησιμοποίησε τα δεδομένα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στη βάση δεδομένων PUBMED από το 1950 μέχρι και τον Ιούνιο του 2012. Οι αγγλικές λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν είναι “Mediterranean diet” ή “dietary pattern” ή “score” και “health” ή “mortality” ή “longevity” ή “cardiovascular diseases” ή “myocardial infarction”. Σε όλες τις μελέτες αναζητήθηκε ο τρόπος σχεδιασμού τους, το μέγεθος του δείγματος, η ηλικία και το φύλο των εθελοντών καθώς και η διάρκεια παρακολούθησης. Συμπεριλήφθηκαν προοπτικές μελέτες και μελέτες παρέμβασης ενώ αποκλείστηκαν οι μελέτες ασθενών- μαρτύρων.

Βασικές αρχές της Μεσογειακής Δίαιτας

Ο όρος ΜΔ χρησιμοποιείται για να δηλώσει την ειδική διατροφή των χωρών της λεκάνης της μεσογείου: Ιταλία, Ελλάδα, Νότιος Γαλλία, Πορτογαλία, Ισπανία, Βόρειος Αφρική και Μέση Ανατολή. Παρότι η διατροφή των ανωτέρω χωρών εντάσσεται στο πλαίσιο της ΜΔ, παρατηρούνται έντονες διαφορές μεταξύ τους. Για παράδειγμα, στις μουσουλμανικές περιοχές απαγορεύεται η κατανάλωση χοιρινού και αλκοόλ (τρόφιμα Haram)². Η κατανάλωση κρασιού αποτελεί από την άλλη πλευρά βασικό στοιχείο της δίαιτας των Γάλλων

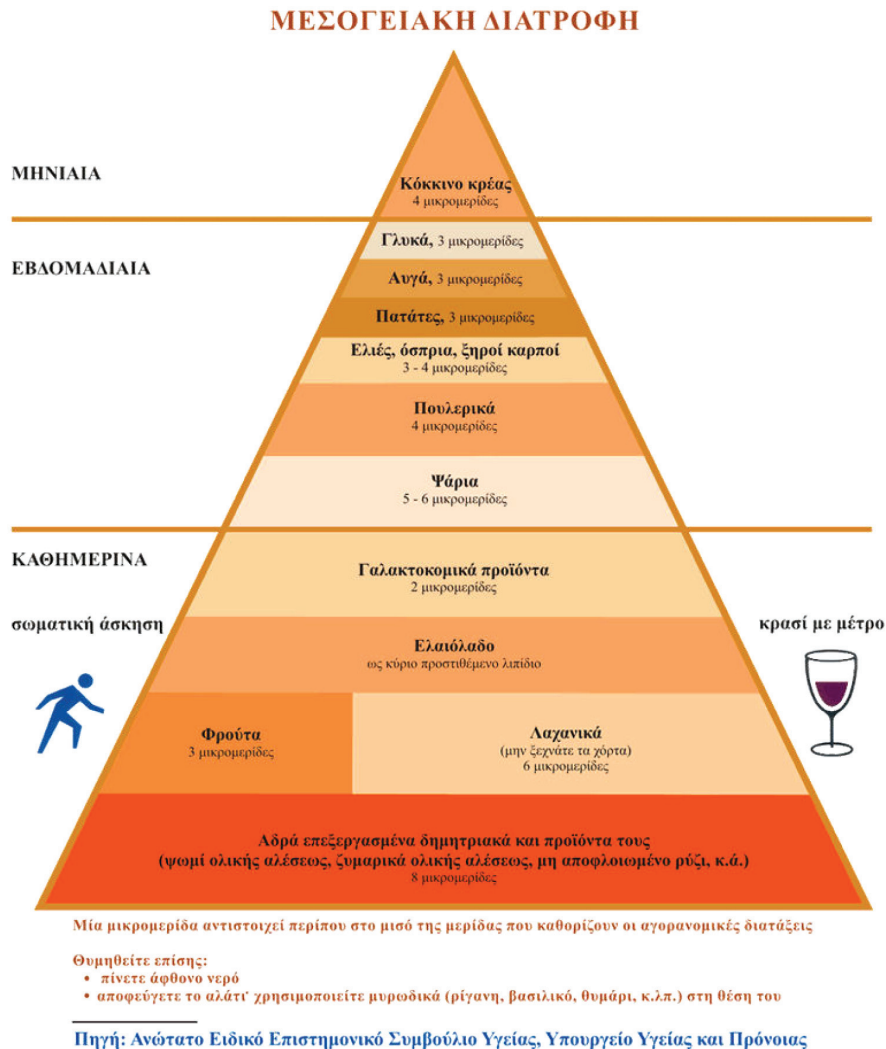
και αποτελεί πιθανή ερμηνεία του «γαλλικού παράδοξου»³. Παράλληλα, σύμφωνα με την ορθόδοξη θρησκεία, το κρασί αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο της θείας κοινωνίας και διαφόρων μυστηρίων². Μία άλλη αξιοσημείωτη διαφορά παρατηρείται μεταξύ Ελλάδας και Ιταλίας. Στην Ελλάδα καταναλώνονται δημητριακά ολικής άλεσης (π.χ. παξιμάδι) ενώ στην Ιταλία οι προσλαμβανόμενοι υδατάνθρακες προέρχονται από ζυμαρικά⁴. Από την άλλη πλευρά, η δίαιτα των Ισπανών είναι πλούσια σε ψάρια. Σε ορισμένες περιπτώσεις διαφορές στις διατροφικές συνήθειες παρατηρούνται και εντός της ίδιας χώρας. Για παράδειγμα, στη νότια Ιταλία η κατανάλωση δημητριακών, φρούτων και λαχανικών είναι υψηλότερη σε σχέση με τη βόρεια, όπου είναι υψηλότερη η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων⁴. Παρά τις διαφορές που παρατηρούνται στις διάφορες χώρες της Μεσογείου, τα βασικά στοιχεία της διατροφής μαζί με την ιδιοσυγκρασία των λαών και την τύχη να παράγονται στην περιοχή της Μεσογείου υψηλής θρεπτικής αξίας τρόφιμα, φαίνεται να συνθέτουν τελικά μία «σωστή συνταγή» επιβεβαιώνοντας τη ρήση του Ουμπέρτο Έκο ότι «η ενότητα της πολυμορφίας βρίσκεται στην πολυμορφία της ενότητας».

Η παραδοσιακή κρητική δίαιτα

Η πρώτη συστηματική προσπάθεια διερεύνησης της δίαιτας των Μεσογειακών χωρών έγινε μετά το Β' Παγκόσμιο πόλεμο από το ίδρυμα Rockefeller⁵. Τα πορίσματα της μελέτης του ιδρύματος δημοσιεύθηκαν ως μονογραφία το 1953⁶. Σε αυτό το έγγραφο αναφέρεται μεταξύ άλλων ότι η παραδοσιακή κρητική δίαιτα περιείχε «ελιές, δημητριακά, όσπρια, άγρια χόρτα, βότανα και φρούτα μαζί με μικρές ποσότητες κασιόχου κρέατος, γάλακτος και ψαριών... κανένα γεύμα δε θεωρούνταν πλήρες χωρίς το ψωμί... οι ελιές και το ελαιόλαδο συμμετείχαν σε μεγάλο βαθμό στην ενεργειακή πρόσληψη... το φαγητό φαινόταν να κολυμπά στο λάδι»⁶. Παράλληλα, η παραδοσιακή κρητική δίαιτα περιείχε αυγά, κρεμμύδι, σκόρδο, σαλιγκάρια, σύκα, καρύδια και κρασί^{7,8}. Οι ίδιοι οι Κρητικοί, ωστόσο, δεν φαινόταν ευχαριστημένοι από τη διατροφή τους καθώς μόνο ένας στους έξι δήλωσε ότι θεωρεί την τυπική διατροφή του ως ικανοποιητική⁶ ενώ τα μέλη μίας οικογένειας δήλωσαν ότι «πεινάμε την περισσότερη ώρα της ημέρας»⁶, πιθανώς λόγω της έντονης χειρωνακτικής εργασίας που είχαν.

Στη συνέχεια, η μελέτη των Επτά Χωρών (Ολλανδία, ΗΠΑ, Ιαπωνία, Φιλανδία, Ιταλία, Γιουγκοσλαβία, Ελλάδα), που άρχισε το 1960 και συντονίστηκε από τον καθηγητή του Πανεπιστημίου της Μιννεσότα (ΗΠΑ) Ancel Keys, έδειξε τη σημασία της παραδοσιακής κρητικής δίαιτας στη θνησιμότητα και τα καρδιαγγειακά νοσήματα^{9,10}. Η επιτροπή της Ελλάδας συντονίστηκε από τον καθηγητή Δ. Σ. Γαλανό, Διευθυντή του

ΕΙΚΟΝΑ 1. Η πυραμίδα της μεσογειακής διαίτας.



Εργαστηρίου Χημείας Τροφίμων του Πανεπιστημίου Αθηνών. Τα αποτελέσματα της ελληνικής έρευνας που ανακοινώθηκαν στο 3^ο Πανελλήνιο Χημικό Συνέδριο στην Αθήνα το 1962, έδειξαν ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη διατροφή της Κρήτης και της Κέρκυρας και τη δημιουργία αθηρωμάτωσης¹¹. Με αφορμή τα αποτελέσματα της μελέτης των Επτά Χωρών η επιστημονική κοινότητα άρχισε να πιστεύει ότι οι Κρήτες μάλλον κάνουν ή τρώνε κάτι σωστό¹². Ο Ancel Keys έλεγε μάλιστα ότι για να είσαι καλά πρέπει να τρως καλά (eat well and stay well)¹³.

Σε γενικές γραμμές η ΜΔ έχει «ταυτιστεί» με την παραδοσιακή κρητική δίαιτα και έχει τα παρακάτω χαρακτηριστικά¹¹:

- Είναι χαμηλή σε κορεσμένα λιπαρά (9% της ενέργειας) ενώ τα συνολικά λιπαρά προσλαμβάνονται σε ποσοστό 30-40% της ενέργειας.
- Έχει υψηλό λόγο μονοακόρεστων προς κορεσμένων λιπαρών οξέων.

- Περιέχει υψηλή ποσότητα φυτικών ινών, βιταμινών, φυλλικού οξέος και φυσικών αντιοξειδωτικών.
- Περιέχει μέτρια ποσότητα ζωικής πρωτεΐνης.
- Περιέχει μέτρια ποσότητα αλκοόλ και κυρίως κρασιού.

Οι βασικές αρχές της ΜΔ απεικονίζονται στη μεσογειακή πυραμίδα (Εικόνα 1)¹⁴. Σύμφωνα με τη μεσογειακή πυραμίδα συστήνεται η καθημερινή κατανάλωση δημητριακών (8 μικρομερίδες), λαχανικών (6 μικρομερίδες), φρούτων (3 μικρομερίδες), ελαιολάδου και γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών σε λιπαρά (2 μικρομερίδες). Παράλληλα, συστήνεται η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (1-2 ποτήρια κρασιού ημερησίως). Επιπλέον, συστήνεται η εβδομαδιαία κατανάλωση πατάτας (3 μικρομερίδες), ψαριού (5-6 μικρομερίδες), πουλερικών (4 μικρομερίδες), ελιών, οσπρίων και ξηρών καρπών (3-4 μικρομερίδες) καθώς και αυγών (3 μικρομερίδες) και γλυκών (3 μικρομερίδες). Η κατανάλωση κρέατος και προϊόντων αυτού δεν πρέπει να ξεπερνά τις 4 μικρομερίδες μηνιαίως.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Προοπτικές μελέτες για τη σχέση της μεσογειακής δίαιτας με τη θνησιμότητα.

	Μελέτη	Αριθμός εθελοντών (n)	Ηλικία (έτη)	Προέλευση εθελοντών	Follow-up	Σχετικός κίνδυνος (95% ΔΕ)
1	Keys et al., 1986 ⁹ Menotti et al., 1999 ¹⁰	12.763	40-59	ΗΠΑ, Φινλανδία, Ιταλία, Πρώην Γιουγκοσλαβία, Ελλάδα, Ιαπωνία, Ολλανδία	25	ΜΔ
2	Trichopoulou et al., 1995 ²⁰	182	>70 (μέση ηλικία 78,5)	Ελλάδα	4†	0,69 (0,48- 0,99) ανά 2 μονάδες αλλαγής του δείκτη
3	Kouris- Blazos et al., 1999 ¹³⁶	330	>70	Αυστραλία	4†	0,79 (0,50-1,25) ανά 2 μονάδες αλλαγής του δείκτη
4	Lasheras et al., 2000 ¹³⁷	161	65-95	Ισπανία	9	0,48 (0,22-1,03) ανά 2 μονάδες αλλαγής του δείκτη. Σε άνδρες <80 ετών 0,69 (0,43-0,93) ανά 1 μονάδα αλλαγής του δείκτη
5	Trichopoulou et al., 2003 ¹⁷	22.043	20-86	Ελλάδα	3,7	0,75 (0,64-0,87) ανά 2 μονάδες αλλαγής του δείκτη
6	Knoops et al., 2004 ²² (HALE PROJECT: συνδυαστικά στοιχεία από τις μελέτες FINE και SENECA)	2.339	70-90	Βέλγιο, Δανία, Γαλλία, Ελλάδα, Ουγγαρία, Ιταλία, Ολλανδία, Πορτογαλία, Ισπανία, Ελβετία, Φινλανδία	10	0,88 (0,82-0,94) ανά 2 μονάδες αλλαγής του δείκτη
7	Trichopoulou et al., 2005 ²¹	74.607	> 60	Δανία, Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, Ολλανδία, Ισπανία, Ελβετία, Μεγάλη Βρετανία, Ελλάδα	7,4 έτη (διάμεσος)	0,93 (0,89-0,97) ανά 2 μονάδες αλλαγής του δείκτη
8	Lagiou et al., 2006 ²⁴	42.237 (μόνο γυναίκες)	30-49	Σουηδία	12	0,93 (0,83-1,04) ανά 2 μονάδες αλλαγής του δείκτη. Σε γυναίκες 40-49 ετών 0,87 (0,77-0,99) ανά 1 μονάδα αλλαγής του δείκτη.
9	Mitrou et al., 2007 ¹³⁸	214.284 άνδρες 166.012 γυναίκες	50-71	ΗΠΑ	10	0,92 (0,91-0,94) 0,93 (0,91-0,95) ανά 2 μονάδες αλλαγής του δείκτη
10	Trichopoulou et al., 2009 ¹³⁹	23.349	10-86	Ελλάδα	8,5	0,86 (0,80-0,93) ανά 2 μονάδες αλλαγής του δείκτη
11	Sjörger et al., 2010 ³⁴	924 (άνδρες)	70-72	Σουηδία	10	0,56 (0,33-0,96) ανά 1 μονάδα αλλαγής του δείκτη
12	Buckland et al., 2011 ³⁵	40.622	29-69	Ισπανία	13	0,94 (0,90-0,97) ανά 2 μονάδες του αλλαγής του δείκτη
13	Menotti et al., 2011 ^{140†}	1.211 (άνδρες)	45-64	Ιταλία	40	0,88 (0,73-0,96) ανά μία μονάδα αλλαγής του προτύπου μεσογειακής δίαιτας που προέκυψε από την παραγοντική ανάλυση
14	van den Brandt, 2011 ¹⁴¹	120.852	55-69	Ολλανδία	10	0,84 (0,79-0,91) για γυναίκες 0,94 (0,87-1,02) για άνδρες ανά 2 μονάδες αλλαγής του δείκτη
15	McNaughton et al., 2012 ²³	972	>65	Μεγάλη Βρετανία	14	0,78 (0,62-0,98) για το υψηλότερο σε σχέση με το χαμηλότερο τεταρτημόριο του δείκτη

Όπου ΜΔ: Μη διαθέσιμο, ΔΕ: Διάστημα εμπιστοσύνης

†Υπολογίστηκε από το τέλος της συλλογής του δείγματος μέχρι το τέλος της επανεξέτασης.

‡ Πληθυσμός της Ιταλίας που συμμετείχε στη μελέτη των επτά χωρών.

Αξιολόγηση της συμμόρφωσης με τη ΜΔ

Η αξιολόγηση της συμμόρφωσης με τη μεσογειακή διαίτα μπορεί να γίνει με τη βοήθεια κατάλληλων διατροφικών δεικτών και προτύπων. Οι διατροφικοί δείκτες και τα διατροφικά πρότυπα αποτελούν χρήσιμα εργαλεία για την πολυπαραγοντική αποτίμηση της διατροφής καθώς ένας μεγάλος όγκος πληροφοριών μπορεί να συμπυκνωθεί σε μία τιμή δίνοντας μία πιο ολιστική προσέγγιση της ποιότητας και της ποσότητας της τροφής. Η χρήση των διατροφικών δεικτών πλεονεκτεί ως προς την αξιολόγηση της κατανάλωσης μεμονωμένων ομάδων τροφίμων ή θρεπτικών συστατικών καθώς τα άτομα δεν καταναλώνουν μεμονωμένα «τρόφιμα» ή «θρεπτικά συστατικά», αλλά γεύματα. Παράλληλα, υπάρχουν συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης διαφόρων ομάδων τροφίμων (π.χ. η αυξημένη πρόσληψη φρούτων σε πολλές περιπτώσεις συσχετίζεται με την αυξημένη κατανάλωση λαχανικών) καθώς και αλληλεπιδράσεις μεταξύ θρεπτικών συστατικών (π.χ. η πρόσληψη σακχάρων αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου)¹⁵. Για τους παραπάνω λόγους, η επιστημονική κοινότητα τα τελευταία χρόνια έχει στραφεί προς τη δημιουργία διατροφικών δεικτών και προτύπων που ποσοτικοποιούνται κυρίως με 2 μεθόδους: *a priori* (εκ των προτέρων) χρησιμοποιώντας τα υπάρχοντα επιστημονικά δεδομένα και *a posteriori* (εκ των υστέρων) μέσω της συστατικής και παραγοντικής ανάλυσης. Οι *a priori* διατροφικοί δείκτες μπορεί να αποτελούνται από αρκετές παραμέτρους (π.χ. θρεπτικά συστατικά ή ομάδες τροφίμων ή συνδυασμό των δύο) οι οποίες βαθμολογούνται και τελικά προκύπτει ένα «διατροφικό σκορ»^{15,16}. Εναλλακτικά τα διατροφικά πρότυπα μπορεί να προκύπτουν από τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού και οι διάφορες παράμετροι (π.χ. θρεπτικά συστατικά ή ομάδες τροφίμων ή συνδυασμός των δύο) να βαθμολογούνται ανάλογα με το αν το άτομο έχει μεγαλύτερη ή μικρότερη κατανάλωση από τη διάμεσο του πληθυσμού^{15,17}. Για την ποσοτικοποίηση *a posteriori* εμπειρικών διατροφικών προτύπων, όπως η ανάλυση σε κύριες συνιστώσες (principal components analysis) και η παραγοντική ανάλυση (factor analysis)¹⁸ χρησιμοποιούνται δεδομένα του πληθυσμού για τις συσχετίσεις των καταναλώσεων διαφόρων ομάδων τροφίμων ή για τα άτομα που παρουσιάζουν όμοια πρότυπα κατανάλωσης τροφίμων, αντίστοιχα. Στα ερευνητικά δεδομένα που παρουσιάζονται στη συνέχεια η συμμόρφωση με τη ΜΔ έχει αξιολογηθεί με διάφορους τρόπους από τους προαναφερθέντες, γεγονός που αποτελεί ένα στοιχείο ετερογένειας των μελετών. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι στην παρούσα βιβλιογραφία οι Μεσογειακού τύπου δίαιτες έχουν ορισμένα μόνο από τα χαρακτηριστικά του παραδοσιακού προτύπου.

Ευεργετικές δράσεις της Μεσογειακής Δίαιτας

Θνησιμότητα

Μετά τη μελέτη των Επτά Χωρών που κατέδειξε την προστατευτική δράση της ΜΔ σε σχέση με τη θνησιμότητα^{9,10} ακολούθησαν αρκετές προοπτικές μελέτες όπου ελέγχθηκε η υπόθεση αυτή (Πίνακας 1). Από τις 15 συνολικά μελέτες που έχουν διεξαχθεί για το σκοπό αυτό η συντριπτική πλειοψηφία

έχει δείξει μειωμένη θνησιμότητα στα άτομα που ακολουθούν τη ΜΔ. Οι συμμετέχοντες προέρχονταν από την Ευρώπη, τις ΗΠΑ, την Αυστραλία και την Ιαπωνία, οι ηλικίες τους ήταν από 20 ετών μέχρι υπερήλικες και η παρακολούθησή ήταν 4-25 έτη. Σύμφωνα μάλιστα με τα αποτελέσματα μίας πρόσφατης μετα-ανάλυσης που αξιολόγησε 8 από τις παραπάνω προοπτικές μελέτες φάνηκε ότι η αύξηση της προσκόλλησης στη ΜΔ κατά 2 μονάδες οδήγησε σε μείωση της ολικής θνησιμότητας κατά 8% (RR=0,92; 95% CI: 0,90-0,94)¹⁹. Ενδεικτικά αναφέρονται δύο ελληνικές καταγωγής η αύξηση του μεσογειακού σκορ κατά 2 μονάδες σχετίστηκε με 25% μείωση της θνησιμότητας μετά από 44 μήνες (3,7 έτη)¹⁷. Σε μία άλλη μελέτη με ηλικιωμένα άτομα από την Ελλάδα η αύξηση του σκορ κατά 2 μονάδες συνδέθηκε με 31% μείωση στην ολική θνησιμότητα²⁰. Η ευεργετική επίδραση της ΜΔ έχει διαπιστωθεί και σε μη μεσογειακούς πληθυσμούς. Για παράδειγμα, στη μελέτη ΕΠΙΚ με 74.607 συμμετέχοντες από εννέα ευρωπαϊκές χώρες αύξηση του μεσογειακού σκορ κατά 2 μονάδες σχετίστηκε με μείωση της θνησιμότητας κατά 8%²¹. Στο πρόγραμμα HALE, όπου συμμετείχαν 1.507 ηλικιωμένοι άνδρες και 832 γυναίκες από 11 χώρες της Ευρώπης επίσης φάνηκε ότι η προσκόλληση στη ΜΔ σε συνδυασμό με έναν υγιεινό τρόπο ζωής σχετίστηκε με μείωση της ολικής θνησιμότητας μετά από 10 έτη παρακολούθησης²². Πρόσφατα δεδομένα από Βρετανούς άνω των 65 ετών έδειξαν επίσης ότι η συμμόρφωση με τη ΜΔ σχετίστηκε με μειωμένη θνησιμότητα²³. Παρόλο που η προστατευτική δράση του μεσογειακού προτύπου διατροφής είναι έκδηλη και σε μη μεσογειακές χώρες σε ορισμένες περιπτώσεις διαπιστώνεται ότι η συσχέτισή του με τη θνησιμότητα είναι ελαφρώς ασθενέστερη σε αυτές, όπως φαίνεται από μελέτη στη Σουηδία²⁴.

Καρδιαγγειακά νοσήματα

Οι προοπτικές μελέτες που εστιάζουν στη σχέση της ΜΔ με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα ή την εμφάνιση καρδιαγγειακού νοσήματος συνοψίζονται στον Πίνακα 2. Από τις 10 μελέτες που συγκεντρώθηκαν όλες έδειξαν την προστατευτική δράση της ΜΔ στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων στο σύνολο του μελετώμενου πληθυσμού ή σε κάποια υποομάδα. Οι συμμετέχοντες προέρχονταν από την Ελλάδα, άλλες ευρωπαϊκές χώρες, τις ΗΠΑ και την Αυστραλία, η ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 29-90 ετών και ο χρόνος παρακολούθησής τους ήταν 4-25 έτη. Σύμφωνα μάλιστα με τα αποτελέσματα πρόσφατης μετα-ανάλυσης που αξιολόγησε 6 από τις παραπάνω προοπτικές μελέτες φάνηκε ότι η αύξηση της προσκόλλησης στη ΜΔ κατά 2 μονάδες οδήγησε σε μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας ή της επίπτωσης των καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά 10% (RR=0,90; 95% CI: 0,87-0,93)¹⁹.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και οι μελέτες παρέμβασης που αφορούν στη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Μια από τις σημαντικότερες μελέτες, στην οποία φάνηκε η σημασία της υιοθέτησης μιας διατροφής μεσογειακού τύπου στη δευτερογενή πρόληψη ήταν η Lyon Heart Study²⁵⁻²⁷, στην οποία συμμετείχαν 605 ασθενείς που παρακολούθηθηκαν για 3,5 έτη. Στη μελέτη αυτή οι

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Προοπτικές μελέτες για τη σχέση της μεσογειακής διαίτας με την καρδιαγγειακή θνησιμότητα ή την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

	Μελέτη	Αριθμός εθελοντών (n)	Ηλικία (έτη)	Προέλευση εθελοντών	Παρακολούθηση (έτη)	Σχετικός κίνδυνος (95% ΔΕ)
1	Keys et al., 1986 ⁹ Menotti et al., 1999 ¹⁰	12.763	40-59	ΗΠΑ, Φινλανδία, Ιταλία, Γρών Γιου-κοσλαβία, Ελλάδα, Ιαπωνία, Ολλανδία	25	ΜΔ
2	Trichopoulos et al., 1995 ²⁰	182	>70 (μέση ηλικία 78,5)	Ελλάδα	4†	0,67 (0,47-0,95) ανά 2 μονάδες αλλαγής του δείκτη
3	Knoops et al., 2004 ²² (HALE PROJECT: συνδυαστικά στοιχεία από τις μελέτες FINE και SENECA)	2.339	70-90	Βέλγιο, Δανία, Γαλλία, Ελλάδα, Ουγγαρία, Ιταλία, Ολλανδία, Πορτογαλία, Ισπανία, Ελβετία, Φινλανδία	10	0,84 (0,76-0,94) ανά 2 μονάδες αλλαγής του δείκτη
4	Mitrou et al., 2007 ¹³⁸	214.284 άνδρες 166.012 γυναίκες	50-71	ΗΠΑ	10	0,92 (0,89-0,96) 0,93 (0,88-0,99) ανά 2 μονάδες αλλαγής του δείκτη
5	Fung et al., 2009 ¹⁴²	74.886	38-63	ΗΠΑ	20	0,7 (0,82-0,92) ανά 2 μονάδες αλλαγής του δείκτη
6	Buckland et al., 2009 ¹⁴³	40.151	29-69	Ισπανία	10,4	0,94 (0,91, 0,97) ανά 1 μονάδα αλλαγής του δείκτη
7	Panagiotakos et al., 2009 ¹⁴⁴	2.101	>18	Ελλάδα	5	2 πρότυπα κοντά στη μεσογειακή διαίτα με προστατευτική δράση 0,72 (0,52-1,00) και 0,80 (0,66-0,97) ανά 1 μονάδα
8	Martinez-Gonzalez et al., 2011 ¹⁴⁵	13.609	38 (μέση ηλικία)	Ισπανία	8,9	0,89 (0,81-0,97) ανά 2 μονάδες αλλαγής του δείκτη
9	Menotti et al., 2011 [†] ¹⁴⁰	1.211 (άνδρες)	45-64	Ιταλία	20	0,88 (0,73-0,96) ανά 1 μονάδα αλλαγής του προτύπου μεσογειακής διαίτας που προέκυψε από την παραγοντική ανάλυση
10	Gardener et al., 2011 ¹⁴⁶	2568	69 (μέσος)	ΗΠΑ	9	0,94 (0,84-1,05) (έμφραγμα μυοκαρδίου) 0,91 (0,85-0,98) (καρδιαγγειακός θάνατος) ανά 1 μονάδα αλλαγής του δείκτη

† Πληθυσμός της Ιταλίας που συμμετείχε στη μελέτη των επτά χωρών.

ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου έλαβαν τη συνήθη φαρμακευτική αγωγή και παράλληλα ακολούθησαν τη ΜΔ είτε το προτεινόμενο διαιτολόγιο από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία. Στην ομάδα που ακολούθησε τη ΜΔ μειώθηκαν πάνω από 70% οι θάνατοι από καρδιοπάθεια. Η μελέτη δεν ολοκληρώθηκε χρονικά για ηθικούς λόγους αφού το προτεινόμενο διαιτολόγιο από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία παρουσίαζε πολλά προβλήματα σε σχέση με εκείνο της ΜΔ. Ακολούθησαν οι μελέτες των Singh et al^{28,29} και η μελέτη THIS (The Heart Institute of Spokane Diet Intervention and Evaluation Trial)³⁰ με επίσης θετικά αποτελέσματα. Η μέση ηλικία των εθελοντών στις μελέτες

δευτερογενούς πρόληψης ήταν 50-60 έτη, η έναρξη των παρεμβάσεων γινόταν είτε αμέσως μετά από ένα συμβάν είτε μέχρι και 6 μήνες μετά και οι παρεμβάσεις διήρκησαν 1-3,8 έτη. Οι μελέτες διεξήχθησαν στη Γαλλία, τις ΗΠΑ και την Ινδία. Η έλλειψη μελετών από μεσογειακές χώρες αποτελεί ένα κενό στη βιβλιογραφία σε αντίθεση με τις μελέτες πρωτογενούς πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπου η εκπροσώπηση των μεσογειακών χωρών είναι υψηλή. Για την πλήρη παρουσίαση των μελετών δευτερογενούς πρόληψης καρδιαγγειακών νοσημάτων ο αναγνώστης μπορεί να ανατρέξει σε άλλο άρθρο ανασκόπησης της ερευνητικής μας ομάδας³¹.

Προβληματισμοί σχετικά με τη σχέση Μεσογειακής Δίαιτας θνησιμότητας και καρδιαγγειακών

Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, υπάρχει ετερογένεια στις μελέτες ως προς τον τρόπο αξιολόγησης της συμμόρφωσης με τη ΜΔ. Ωστόσο, όταν επιχειρήθηκε σύγκριση των διαφορετικών σκορ συμμόρφωσης με τη ΜΔ φάνηκε να έχουν παρόμοια προστατευτική δράση έναντι της θνησιμότητας^{32,33}. Ένας σημαντικός περιορισμός των μελετών είναι ότι δεν έχει γίνει στάθμιση για την περίπτωση της υποαναφοράς της διαιτητικής πρόσληψης εκτός από λίγες περιπτώσεις^{34,35} ενώ δεν μπορεί να αποκλειστεί η παρουσία και άλλων σφαλμάτων εκτίμησης της διατροφικής πρόσληψης. Παράλληλα, παρά τη στάθμιση για διάφορους συγχυτικούς παράγοντες (π.χ. φυσική δραστηριότητα, κάπνισμα, ηλικία κ.λπ.) ο υγιεινός τρόπος ζωής ή άλλοι παράγοντες που δεν έχουν ληφθεί υπόψη³⁶ μπορεί να επηρεάζουν τα αποτελέσματα. Στις προοπτικές μελέτες πρέπει να σημειωθεί ότι αξιολογούνται οι διατροφικές συνήθειες κατά την έναρξη των μελετών, γεγονός που σημαίνει ότι μετά από ένα μακροχρόνιο διάστημα παρακολούθησης αυτές μπορεί να έχουν αλλάξει.

Όσον αφορά τις μελέτες δευτερογενούς πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων πρέπει να σημειωθεί ότι έχουν γίνει κυρίως σε άνδρες και ενδεχομένως να υπάρχει διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων σε γυναίκες και ιδιαίτερα προ-εμμηνόπαυσιακές. Άλλωστε η διαφοροποίηση των δύο φύλων όσον αφορά στα καρδιαγγειακά επεισόδια και την αντιμετώπισή τους έχει απασχολήσει ιδιαίτερα την επιστημονική κοινότητα, δεδομένου ότι πλέον υπάρχουν ξεχωριστές κατευθυντήριες οδηγίες για το γυναικείο πληθυσμό³⁷. Μία άλλη παράμετρος που πρέπει να σημειωθεί είναι η χρονολογία δημοσίευσης των μελετών (1992-2002 και μία μελέτη το 2008) και η ακόμη παλαιότερη περίοδος σχεδιασμού και διεξαγωγής τους. Πιθανότητα αν οι μελέτες αυτές σχεδιάζονταν σήμερα με την παρούσα φαρμακευτική αγωγή τα αποτελέσματα να ήταν πολύ διαφορετικά. Τέλος, εξετάζοντας το προσλαμβανόμενο λίπος που συσπινόνταν στις παρεμβάσεις δευτερογενούς πρόληψης (25-30% των θερμίδων)²⁸⁻³⁰ αντιλαμβάνεται κανείς ότι απέχει από την παραδοσιακή κρητική διαίτα, όπου το ελαιόλαδο ήταν κυρίαρχο στοιχείο^{7,9}.

Άλλες δράσεις της ΜΔ

Η ΜΔ έχει σχετιστεί και με πληθώρα άλλων δράσεων. Έχει διαπιστωθεί η ευεργετική δράση της στο σακχαρώδη διαβήτη³⁸ και το μεταβολικό σύνδρομο³⁹. Αναλυτικότερα, η προσκόλληση στη ΜΔ σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη στο γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς με καρδιαγγειακά προβλήματα³⁸. Επιπλέον, κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η υιοθέτηση του μεσογειακού προτύπου διατροφής οδηγεί σε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο και αύξηση της επιβίωσης των διαβητικών ασθενών³⁸. Από πρόσφατη μετα-ανάλυση 50 μελετών με συνολικά 534.906 συμμετέχοντες η προσκόλληση στη ΜΔ σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο μεταβολικού συνδρόμου (log hazard ratio: -0,69, 95% CI -1,24 -1,16) και των συνιστωσών αυτού³⁹.

Οι δράσεις της ΜΔ επεκτείνονται, ωστόσο, και πέραν του καρδιαγγειακού συστήματος. Αρκετά πλέον δεδομένα υποστηρίζουν την αντικαρκινική της δράση. Σύμφωνα με μετα-ανάλυση η αύξηση του μεσογειακού σκορ κατά 2 μονάδες οδήγησε σε μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο και της εμφάνισης καρκίνου κατά 6% (RR=0,94; 95% CI: 0,92, 0,96)¹⁹. Έχει προταθεί μάλιστα ότι μέχρι 25% των ορθοκολικών καρκίνων, 15% των καρκίνων του στήθους και 10% των καρκίνων του προστάτη θα μπορούσαν να αποφευχθούν μέσω της ΜΔ⁴⁰. Από τα συστατικά της ΜΔ το ελαιόλαδο και τα μονοακόρεστα λιπαρά έχουν ευεργετική δράση στον καρκίνο του στήθους, των ωοθηκών, τον ορθοκολικό καρκίνο καθώς και τους τύπους καρκίνου των αεραγωγών και του γαστρεντερικού συστήματος⁴¹. Επιπλέον, η κατανάλωση ψαριών έχει φανερί ευεργετική για διάφορους τύπου καρκίνου του γαστρεντερικού συστήματος, του λάρυγγα, του ενδομτρίου και των ωοθηκών⁴². Αντίθετα, η κατανάλωση κόκκινου κρέατος, οι επεξεργασμένοι υδατάνθρακες και το υψηλό γλυκαιμικό φορτίο θεωρούνται ως επιβαρυντικοί παράγοντες για την εμφάνιση καρκίνου⁴¹.

Αρκετά πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι η ΜΔ επηρεάζει και τη γνωσιακή λειτουργία. Η αύξηση του μεσογειακού σκορ κατά 2 μονάδες σχετίζεται με μείωση των νευροεγκεφαλίστικων νόσων κατά 13% (RR=0,87; 95% CI: 0,81, 0,94)¹⁹. Διάφορα μεμονωμένα συστατικά της ΜΔ μπορεί να έχουν ευεργετικές δράσεις κατά της νόσου Alzheimer και της άνοιας, όπως τα ψάρια, τα ακόρεστα λιπαρά, τα αντιοξειδωτικά, τα φλαβονοειδή και η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ⁴³. Παράλληλα, η αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδης δράση του μεσογειακού προτύπου διατροφής ως σύνολο ενδεχομένως σχετίζεται με τη νοητική λειτουργία⁴⁴.

Επιπλέον, η ΜΔ έχει φανεί να μειώνει το αίσθημα του πόνου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα μετά από ακολούθησή της για 12 εβδομάδες⁴⁵. Στην περίπτωση αυτή πιθανότητα η διαίτα λειτουργεί με άλλους τρόπους πλην των αντιοξειδωτικών καθώς κατά την παρέμβαση δεν φαίνονται να αλλάζουν τα επίπεδα αντιοξειδωτικών στο αίμα ούτε το οξειδωτικό στρες⁴⁶.

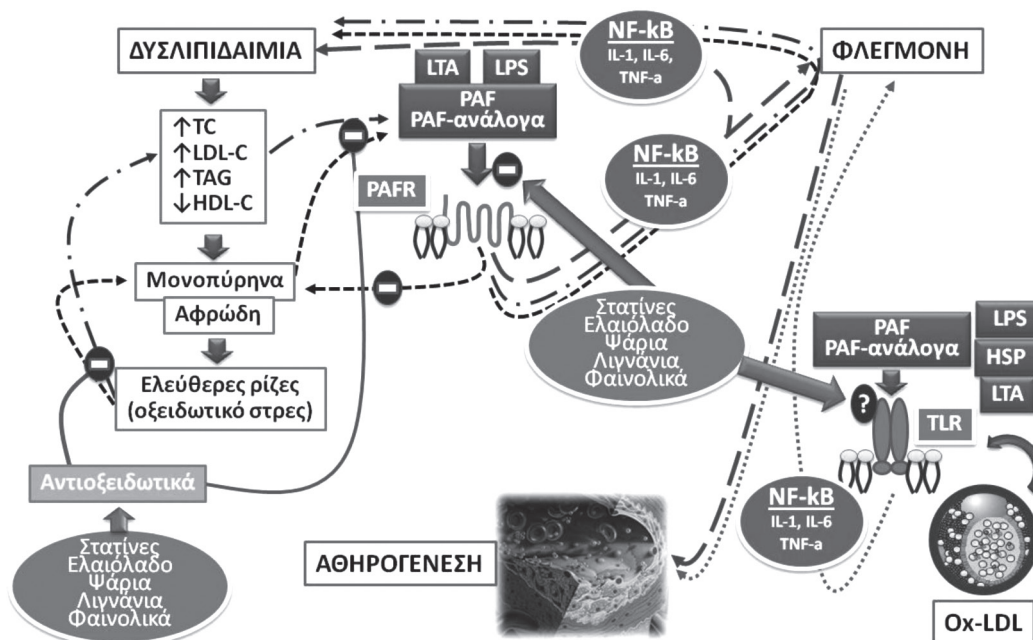
Ενδιαφέρουσα είναι επίσης η σχέση της ΜΔ με τις αλλεργίες. Η υιοθέτησή της από έγκυες γυναίκες προστατεύει τα παιδιά από ατοπικά συμπτώματα στην ηλικία των 6,5 ετών (OR, 0,55; 95% CI, 0,31-0,97)⁴⁷. Παράλληλα, αρκετές μελέτες συμφωνούν με την προστατευτική δράση της ΜΔ έναντι των αλλεργιών^{48,49} και του άσθματος⁵⁰. Τέλος, έχουν βρεθεί ευεργετικές δράσεις της ΜΔ και συστατικών της κατά της κατάθλιψης^{51,52}.

Βιοδραστικά στοιχεία της ΜΔ και πιθανοί προστατευτικοί μηχανισμοί

Οι προστατευτικές ιδιότητες της ΜΔ στο καρδιαγγειακό σύστημα οφείλονται στα μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά της, τις περιεχόμενες αντιοξειδωτικές ουσίες, τις ευεργετικές επιδράσεις στη μεταγευματική λιπαιμία και γλυκαιμία καθώς και στη λειτουργία του ενδοθηλίου, στην ύπαρξη αναστολέων του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (Platelet activating factor, PAF) με αντιθρομβωτική και

ΕΙΚΟΝΑ 2. Σχηματική υπερ-απλοποιημένη απόδοση της συσχέτισης του PAF με τη δυσλιπιδαιμία, τη φλεγμονή και την αθηρογένεση.

Η φλεγμονή και η πρόκληση της αθηρογένεσης μπορούν να προέλθουν από την αύξηση των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα αλλά και από άλλες αιτίες, όπως οξειδωτικό στρες, φλεγμονώδεις καταστάσεις, μολυσματικούς παράγοντες και μικροοργανισμούς. Η αθηροπροστασία μπορεί να ασκείται από τη μείωση του οξειδωτικού στρες, τη μείωση επιπέδων χοληστερόλης, την παρεμπόδιση ενεργοποίησης υποδοχέων φλεγμονωδών ενώσεων, την αναστολή βιολογικών δράσεων φλεγμονωδών ενώσεων καθώς επίσης και την παρέμβαση στο μεταβολισμό των φλεγμονωδών ενώσεων με αναστολή της βιοσύνθεσής τους. Η προστασία αυτή ασκείται είτε από φάρμακα είτε από τρόφιμα. Όπου: TC: ολική χοληστερόλη, LDL-C: LDL χοληστερόλη, HDL-C: HDL χοληστερόλη, PAF-R: υποδοχέας PAF, TAG: Τριακυλογλυκερόλες, LPS: Λιποπολυσακχαρίτης, LTA: Λευκοτριένια, HSP: Πρωτεΐνες θερμικού σοκ.



αντιφλεγμονώδη δράση αλλά και στις αλληλεπιδράσεις γονιδίων-διατροφής.

Πριν την αναλυτική παρουσίαση των βιοδραστικών στοιχείων της ΜΔ κρίνεται σκόπιμη η σύντομη υπενθύμιση ορισμένων βασικών σημείων στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. Η συσχέτιση της δυσλιπιδαιμίας με τη φλεγμονή μέσα από μοριακούς μηχανισμούς κατά την αθηροσκλήρωση αποτελεί μια πρόκληση για την επιστημονική κοινότητα. Είναι σαφές ότι πέρα από την ποσότητα των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων στο αίμα, παίζει ρόλο η ποιότητα αυτών καθώς επηρεάζει τη λειτουργικότητά τους σε μοριακό επίπεδο⁵³. Η λειτουργικότητα των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων φαίνεται να εμπλέκεται στις διαδικασίες της ανοσοφλεγμονής μέσω της δράσης συγκεκριμένων μορίων που απαντούν σε αυτά τα σωματίδια. Έτσι εξηγείται και η ύπαρξη κοινών παραγόντων κινδύνου που παρατηρούνται σε καταστάσεις εκτός της αθηροσκλήρωσης όπως για παράδειγμα ο διαβήτης τύπου 2, η παχυσαρκία ή ακόμα και το μεταβολικό σύνδρομο και γενικότερα παθολογικές καταστάσεις που έχουν φλεγμονώδη αιτιολογία. Πράγματι, τόσο οι ενδογενείς όσο και οι μέσω οξειδωσής ή γλυκοζυλίωσης τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες του αίματος αποτελούν συστατικά των αθηρωματικών πλάκων και των

αφρωδών κυττάρων⁵³. Οι τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες είναι σε θέση να προκαλέσουν οξειδωτικό στρες με αποτέλεσμα αφ' ενός την παραγωγή ελεύθερων ριζών και αφ' ετέρου των αναλογών του PAF (PAF-like)⁵⁴ και του PAF, που αποτελεί έναν ισχυρότατο μεσολαβητή της φλεγμονής που εμπλέκεται και έχει πρωτεύοντα ρόλο στην αθηρογένεση και αθηροσκλήρωση, σύμφωνα με τη θεωρία της αθηρογένεσης με εμπλοκή του PAF⁵⁴ (Εικόνα 2). Συγχρόνως ο PAF δεσμεύεται στους υποδοχείς σε κύτταρα του αίματος σηματοδοτώντας την εκ νέου παραγωγή τόσο ελεύθερων ριζών όσο και νέας ποσότητας PAF⁵⁴. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι στις πλειοτροπικές δράσεις των στατινών περιλαμβάνονται η μείωση των δράσεων του PAF, η άμεση μείωση της βιοσύνθεσής του μέσω μείωσης της δραστηριότητας των ενζύμων βιοσύνθεσής του⁵⁵, αλλά και η έμμεση μείωση της βιοσύνθεσής του μέσω της αναστολής των TLR (Toll like receptors). Όπως θα αναφερθεί λεπτομερώς στη συνέχεια, διάφορα φυσικά συστατικά που απαντώνται και σε τρόφιμα της ΜΔ αναστέλλουν τις βιολογικές δράσεις του PAF και μειώνουν και τα επίπεδά του αναστέλλοντας τη βιοσύνθεσή του. Συγχρόνως, συντείνουν έμμεσα στη μείωση των επιπέδων του PAF μέσα από την αντιοξειδωτική τους δράση και τη μείωση του οξειδωτικού στρες.

Σύσταση της ΜΔ σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά

Η ΜΔ είναι υψηλή σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα που έχουν ευεργετικές επιδράσεις στην LDL- και HDL- χοληστερόλη, βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία, αυξάνουν την ινσουλινοευαισθησία, μειώνουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και αυξάνουν την ινωδόλυση⁵⁶. Η κύρια πηγή μονοακόρεστων λιπαρών οξέων στη ΜΔ είναι το ελαιόλαδο⁴. Παρά τα ερευνητικά δεδομένα που υποδεικνύουν ότι το ελαιόλαδο και το ελαϊκό οξύ ασκούν ενδεχομένως προστατευτική δράση κατά των καρδιαγγειακών νοσημάτων, αξίζει να αναφερθεί ότι το ελαϊκό οξύ αποτελεί βασικό συστατικό όχι μόνο της ΜΔ αλλά και μιας δίαιτας δυτικού τύπου, καθώς το κρέας περιέχει υπολογίσιμη ποσότητα αυτού⁵⁷. Η παρατήρηση αυτή ενισχύει την άποψη ότι ενδεχομένως άλλα συστατικά του ελαιολάδου συντελούν στην προστατευτική δράση της ΜΔ. Άλλωστε το ελαιόλαδο περιέχει τερπένια, φυτοστερόλες, φαινολικές ουσίες, β-καροτένιο⁵⁶ καθώς και πολικά λιποειδή με ανταγωνιστική δράση έναντι του PAF^{58,59}. Μάλιστα, κατά το τηγάνισμα με ελαιόλαδο σχηματίζονται πολύ λίγα προϊόντα οξειδωσής των λιπαρών οξέων, σε αντίθεση με τα σπορέλαια, λόγω της σύστασής του σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και των αντιοξειδωτικών ουσιών που περιέχει⁶⁰. Παράλληλα, η ΜΔ είναι χαμηλή σε χοληστερόλη, κορεσμένα και *trans* λιπαρά οξέα⁸. Αξίζει τέλος να αναφερθεί ότι η ΜΔ είναι υψηλή σε ω-3 λιπαρά οξέα λόγω της παρουσίας ψαριών (5-6 μικρομερίδες την εβδομάδα), λαχανικών, σαλιγκαριών και καρπών⁸ αν και η κατανάλωση ψαριού εξαρτιόταν από την εγγύτητα των διαφόρων περιοχών στη θάλασσα. Μάλιστα, υπολογίζεται ότι ο λόγος ω-6/ω-3 λιπαρών οξέων ήταν 1-2/1 στην παραδοσιακή Κρητική διαίτα ενώ στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ ο λόγος αυτός είναι περίπου 10-20/1⁸. Αν και είναι αποδεκτό ότι τα ω-3 ασκούν ευμενείς δράσεις στα καρδιαγγειακά, υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία. Υπάρχουν έμμεσες μόνο ενδείξεις ότι τα ω-3 προκαλούν αναστολή ή/και υποστροφή των σχηματισθέντων πλακών σε πειραματόζωα. Δηλαδή έχει βρεθεί ότι αναστέλλουν επί μέρους στάδια της αθηρογένεσης. Συγκεκριμένα το λιγνολικό (18:2) παρεμποδίζει την πρόσδεση των μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο μέσω παρεμπόδισης βιοσύνθεσης του PAF⁶¹ και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA, 22:6) αναστέλλει τις *in vivo* δράσεις του PAF^{62,63}. Πρόδρομα αποτελέσματα της ομάδας μας δείχνουν ότι τα ω-3 αναστέλλουν *in vitro* την δράση του PAF να συσσωρεύει πλυμένα αιμοπετάλια κουνελιού. Είναι δε πιθανό, η προστατευτική δράση των ω-3 στην αθηρογένεση, να εξαρτάται από την σχέση του λόγου ω-3/ω-6, αφού -όπως απέδειξε ο Jian-Bo Wan et al.- τα ω-3 αναστέλλουν την αθηρογένεση σε τροποποιημένα ποντίκια που έχουν λόγο ω-6/ω-3=1⁶⁴. Πάντως ο μηχανισμός προστατευτικής δράσης των ω-3 (που αποδίδεται πια στην αντιφλεγμονώδη δράση τους, μέσω αναστολής του NFκ-B) δεν είναι πλήρως κατανοητός και η διαλεύκανσή του θα ανοίξει νέες θεραπευτικές οδούς⁶⁵. Τα ω-3 λιπαρά οξέα έχουν ευεργετικές επιδράσεις στη μείωση των τριακυλογλυκερολών, του καρδιακού ρυθμού, της αρτηριακής πίεσης, της συσσώρευσης αιμοπεταλίων καθώς και στη βελτίωση της φλεγμονής και της αθηροσκλήρωσης⁶⁶. Η αντιαρρυθμική τους δράση έχει δειχθεί σε πειραματόζωα,

τα δεδομένα όμως που αναφέρονται στον άνθρωπο δεν διευκρινίζουν πλήρως το θέμα⁶⁶. Η δράση των ιχθυελαίων επεκτείνεται στη μείωση του καρδιακού ρυθμού^{67,68}, καθώς και τη βελτίωση της κοιλιακής λειτουργίας σε ανθρώπους^{67,69}, πιθανώς αυξάνοντας τις ελαστικές ιδιότητες των κυττάρων του μυοκαρδίου⁷⁰ καθώς και με παραγωγή και απελευθέρωση του μονοξειδίου του αζώτου⁷¹. Τα ω-3 λιπαρά οξέα με την αντιθρομβωτική δράση τους μεσολαβούν, πιθανώς, στη μείωση σύνθεσης θρομβοξανίων (TXA2)⁷², τη μείωση της έκφρασης των αιμοπεταλιακών αυξητικών παραγόντων -A και -B⁷³ και τη μείωση της παραγωγής PAF⁷⁴.

Η ΜΔ περιλαμβάνει επίσης πληθώρα τροφίμων ολικής άλεσης, οσπρίων, φρούτων και λαχανικών. Αυτό σημαίνει ότι η πρόσληψη διαιτητικών ινών είναι υψηλή και το γλυκαιμικό φορτίο και ο γλυκαιμικός δείκτης της δίαιτας χαμηλός⁷⁵. Επιπλέον, οι διαιτητικές ίνες μπορούν επίσης να δράσουν ως πρεβιοτικά βελτιώνοντας το λιπιδαιμικό προφίλ και βοηθώντας την ανάπτυξη προβιοτικών βακτηρίων⁷⁶. Συνολικά, η σύσταση των μακροθρεπτικών συστατικών είναι τέτοια ώστε να προσλαμβάνεται υψηλή ποσότητα διαιτητικών ινών, μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών και χαμηλή ποσότητα κορεσμένων και *trans* λιπαρών. Όσον αφορά τη σύστασή της σε μικροθρεπτικά συστατικά, η ΜΔ παρέχει πλήθος βιταμινών και ιχνοστοιχείων καθώς περιλαμβάνει ποικιλία φυτικών και ζωικών τροφίμων. Αξίζει να αναφερθεί επίσης η χαμηλή περιεκτικότητά της σε νάτριο και η υψηλή περιεκτικότητά της σε κάλιο, σύσταση που είναι φιλική για τη λειτουργία του ενδοθηλίου και τη ρύθμιση της πίεσης⁷⁷.

Φυτοχημικές ουσίες - αντιοξειδωτικές ουσίες

Το κρασί, τα φρούτα, τα λαχανικά, τα μυρωδικά και το ελαιόλαδο, που αποτελούν κεντρικά χαρακτηριστικά της ΜΔ, περιέχουν βιταμίνη C, E, φυλλικό οξύ, καροτενοειδή, ρεσβερατρόλη, γλουταθειόνη, πολυφαινόλες και άλλες φυτοχημικές ουσίες⁸. Τα φαινολικά οξέα του ελαιολάδου έχουν αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, παρεμποδίζουν την οξειδωση των λιποπρωτεϊνών και επιφέρουν ευεργετικές αλλαγές στην ενδοθηλιακή λειτουργία⁵⁶. Γενικότερα, οι πολυφαινόλες όπως έχει φανεί από *in vivo* και *in vitro* μελέτες ασκούν πληθώρα αθηροπροστατευτικών δράσεων όπως μείωση της οξειδωσής της LDL, απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου, μείωση λιποειδών, αύξηση αντιοξειδωτικής ικανότητας, προστασία από αθηροθρομβωτικά επεισόδια, μείωση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων⁷⁶ και μείωση της παραγωγής PAF⁷⁸⁻⁸⁰.

Ευεργετική δράση στα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και λιποειδών

Τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης και τριακυλογλυκερολών μετά το γεύμα φαίνεται ότι ενεργοποιούν φλεγμονώδεις διεργασίες και οξειδωτικό στρες και σχετίζονται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και την υπερπηκτικότητα του αίματος, προάγοντας την αθηροσκλήρωση⁷⁵. Διατροφικά σχήματα που περιέχουν διαιτητικές ίνες, λαχανικά, φρούτα, δημητριακά ολικής άλεσης, ελαιόλαδο, ψάρια, όσπρια, καρπούς και φυτικά ροφήματα, όπως είναι η ΜΔ μπορούν να βελτιώσουν τη μεταγευματική

γλυκαιμική και λιπιδαιμική απόκριση του οργανισμού^{81,82}. Για παράδειγμα, η κατανάλωση ξηρών καρπών μαζί με ψωμί ή πουρέ πατάτας μειώνει τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης κατά 30-50% και παράλληλα μειώνει το οξειδωτικό στρες μετά το γεύμα⁷⁵. Επιπρόσθετα, έχει φανεί ότι το μείγμα ελαιολάδου-ξυδιού, που προστίθεται κατά κόρον στις μεσογειακές σαλάτες, μειώνει τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης⁸¹. Το φαινόμενο αυτό πιθανότατα οφείλεται στην επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης και κατ' επέκταση στην επιβράδυνση της απορρόφησης υδατανθράκων λόγω του οξικού οξέος (ξυδιού)⁸¹. Η κανέλλα που χρησιμοποιείται σε πολλά μεσογειακά γλυκά, όταν προστεθεί σε ένα γεύμα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη επίσης μειώνει τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης εν μέρει επιβραδύνοντας τη γαστρική κένωση⁷⁵. Η λήψη πρωτεϊνών υψηλής βιολογικής αξίας χωρίς την παράλληλη λήψη κορεσμένων λιπαρών (π.χ. ασπράδι αυγού, ψάρια, πρωτεΐνες ορού γάλακτος) βελτιώνει τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία και φλεγμονή⁷⁵. Τα ιχθυέλαια μειώνουν τα μεταγευματικά επίπεδα τριακυλογλυκερολών κατά 16-40% αυξάνοντας τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και την κάθαρση των χυλομικρών⁷⁵.

Το κρασί μαζί με το φαγητό έχει φανεί ότι μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της οξειδωσης της LDL και να βελτιώσει τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου σε σύγκριση με ισοθερμικό αλκοολούχο υδατικό διάλυμα, πιθανότατα λόγω των αντιοξειδωτικών που περιέχει. Η μαύρη σοκολάτα, το τσάι και το ρόδι έχουν επίσης ευεργετικές επιδράσεις στο μεταγευματικό οξειδωτικό στρες⁷⁵. Τέλος, δεδομένα της ερευνητικής μας ομάδας στο πλαίσιο ευρωπαϊκής μελέτης έδειξαν ότι η ενσωμάτωση άγριων χόρτων της Κρήτης σε γεύμα με ελαιόλαδο και ψωμί οδήγησε σε μείωση των επιπέδων γλυκόζης μεταγευματικά σε υγιή άτομα⁸³ και μείωση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων (δηλαδή μείωση της πηκτικότητας του αίματος) σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο⁸⁴.

Ενδοθηλιακή λειτουργία

Η ΜΔ βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία⁸⁵ και την αναγεννητική δραστηριότητα του ενδοθηλίου⁸⁶. Ο συνδυασμός των τροφίμων που συνθέτουν τη ΜΔ μπορεί να παίζει επίσης ρόλο στη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου. Για παράδειγμα, ο συνδυασμός κόκκινου κρασιού και ελαιολάδου έχει ευεργετική επίδραση στη λειτουργία του ενδοθηλίου μεταγευματικά⁸⁷.

Αναστολείς PAF και επίπεδα αυτού

Ένας πρόσθετος μηχανισμός με τον οποίο η ΜΔ μπορεί να επιφέρει τις ευεργετικές δράσεις της αφορά στην ύπαρξη αναστολέων του PAF⁸⁸⁻⁹⁰, που τελικά οδηγούν σε μείωση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων (δηλαδή μείωση της πηκτικότητας του αίματος) και ενδεχόμενη βελτίωση της φλεγμονής. Μία ιδιαίτερη κατηγορία αναστολέων του PAF είναι αυτοί που απαντώνται σε εκχυλίσματα τροφίμων. Η ερευνητική μας ομάδα, έχει εξετάσει πολλά τρόφιμα της ΜΔ σε αυτό το πλαίσιο. Πιο συγκεκριμένα, εκχυλίσματα ελαιολάδου⁹¹, κρασιού^{90,92}, ψαριών^{93,94}, μελιού⁹⁵, γάλακτος και γιοουρτιού⁹⁶ έχουν δράση αναστολέων του PAF. Αναστολείς PAF έχουν βρεθεί και σε

εκχυλίσματα ολόκληρων μεσογειακών γευμάτων^{88,97}. Σε όλα τα παραπάνω τρόφιμα, απομονώθηκαν, μελετήθηκαν και πιστοποιήθηκαν λιποειδικής φύσης ενώσεις, οι οποίες δρουν ως αναστολείς του PAF. Αναζήτηση των αναστολέων του PAF στα διάφορα στάδια της παραγωγής του ελαιολάδου και της επεξεργασίας του ελαιοπυρήνα για την παρασκευή του πυρηνελαίου έδειξε ότι τα δραστικά αυτά συστατικά με αντιαθηρογόνο δράση, υπάρχουν κυρίως στα παραπροϊόντα της ελαιοουργίας⁸⁹ και απομακρύνονται κατά τον εξευγενισμό και τις κατεργασίες για την παραλαβή του εξευγενισμένου ελαιολάδου ή πυρηνελαίου. Μελέτες άλλων ερευνητών έδειξαν την ύπαρξη αναστολέων του PAF στο σκόρδο⁹⁸ και στο κρεμμύδι⁹⁹, που όπως είναι γνωστό, περιλαμβάνονται στα τρόφιμα της ΜΔ. Σημειώνεται επίσης ότι η βιταμίνη E, που αποτελεί ένα από τα κυρίαρχα μικροσυστατικά της ΜΔ εμφανίζει ανασταλτική δράση έναντι της επαγόμενης από τον PAF συσσώρευσης αιμοπεταλίων¹⁰⁰ και έχει βρεθεί ότι αναστέλλει την αθηρογένεση *in vitro*¹⁰¹. Η βιταμίνη D, που έχουμε αποδείξει ότι είναι αναστολέας του PAF έχει επίσης βρεθεί ότι αναστέλλει και υποστρέφει τις αθηρωματικές πλάκες σε πειραματόζωα¹⁰².

Αναστολείς του PAF έχουν βρεθεί σε πολλά παραδοσιακά φυτά (όχι μόνο μεσογειακά) που χρησιμοποιούνται και ως φάρμακα τα οποία αναστέλλουν ή/και υποστρέφουν τις αθηρωματικές πλάκες. Μερικά από αυτά αναφέρονται στη συνέχεια. Ο καλύτερος μέχρι σήμερα γνωστός ειδικός ανταγωνιστής του υποδοχέα PAF προέρχεται από το δέντρο *Ginkgo biloba* και είναι το Ginkgolide B ή BN 52021 που αναστέλλει το σχηματισμό αθηρωματικών πλακών¹⁰³. Το φυτό αυτό αποτελεί ένα παραδοσιακό λαϊκό φάρμακο της Κίνας και έχει χρησιμοποιηθεί πριν από χιλιάδες χρόνια για τα καρδιαγγειακά προβλήματα. Ένα άλλο παραδοσιακό φυτικό προϊόν είναι ο λιναρόσπορος που περιέχει τα λιγνάνια, που είναι ευρέως διαδεδομένα στη φύση. Συγκεκριμένα το λιγνάνιο που είναι ο διγλυκοζιτης της σεκοϊσολارىισιρεζίνολης (*secoisolariciresinol diglucoside*, SDG) αποτελεί αναστολέα του PAF και έχει βρεθεί ότι αναστέλλει και υποστρέφει τις αθηρωματικές πλάκες σε πειραματόζωα¹⁰⁴. Επιπλέον, το εκχύλισμα μαύρου πιπεριού αναστέλλει την αθηρογένεση σε κουνέλια¹⁰⁵. Στα πιπέρια υπάρχουν νέο-λιγνάνια που είναι αναστολείς του PAF, και μάλιστα ο πρώτος φυσικός αναστολέας του PAF που ανακαλύφθηκε ήταν η καντσουρενόνη από το είδος πιπεριού *Piper futokadsurae*¹⁰⁶. Από αποτελέσματα της ερευνητικής μας ομάδας καθώς και άλλων ερευνητών έχει φανεί ότι *in vitro* οι φαινολικές ενώσεις αναστέλλουν και τη δράση του PAF αλλά και τη βιοσύνθεσή του^{107,108}. Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι είναι και αναστολείς διαφόρων *in vivo* δράσεων του PAF¹⁰⁸. Συγκεκριμένα έχει αναφερθεί ανασταλτική δράση έναντι του PAF για την ελευροπαΐνη, τη τυροσόλη και τη ρεσβερατρόλη, η οποία μάλιστα τροποποιείται και ενισχύεται με ακετυλίωση τους^{109,110}.

Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα μπορεί να διατυπωθεί η υπόθεση ότι η υιοθέτηση της ΜΔ συμβαδίζει με τη λήψη αναστολέων του PAF, που προστατεύουν από την αθηρωμάτωση. Η άποψη αυτή έχει αποδειχθεί και με *in vivo* πειράματα σε πειραματόζωα. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν κουνέλια τα οποία τρέφονταν με τροφή πλούσια σε

χοληστερόλη, που είχε ως αποτέλεσμα η χοληστερόλη στο αίμα τους να είναι σε πολύ υψηλά επίπεδα (1500-2500 mg/dL) και ανέπτυξαν αθηρωματικές πλάκες σε ενάμιση μήνα. Όταν όμως παράλληλα με την αθηρογόνο αυτή διατροφή κατανάλωναν και φυσικής προέλευσης αναστολές του PAF (για παράδειγμα από το ελαιόλαδο ή τα παραπροϊόντα της ελαιουργίας), παρατηρήθηκε αναστολή του σχηματισμού των αθηρωματικών πλακών, χωρίς όμως ταυτόχρονη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης στο αίμα τους^{58,111}. Το γεγονός αυτό ενισχύει τη θεωρία της αθηρογένεσης με εμπλοκή του PAF, που δέχεται ότι ακόμα και με την παρουσία υψηλών επιπέδων χοληστερόλης οι αναστολές του PAF μπορούν να αναστείλουν την αθηρογένεση. Επιπλέον, σε ανάλογα πειράματα με τα προαναφερθέντα, οι φυσικής προέλευσης αναστολές του PAF (για παράδειγμα από τα παραπροϊόντα της ελαιουργίας) προκαλούσαν και υποστροφή (θεραπεία) των υπαρχουσών αθηρωματικών πλακών στα κουνέλια, όπως και οι διάφορες φαρμακευτικές ουσίες (π.χ. στατίνες) που έχουν δοκιμαστεί¹¹¹. Επιπρόσθετα, έχουμε δείξει ότι ορισμένα πολικά λιποειδή των ιχθυελαιών (διαφορετικά από τα ω-3 λιπαρά οξέα) διαθέτουν αντιαθηρογόνες δράσεις μέσω της ιδιότητάς τους να αναστέλλουν τις βιολογικές δράσεις του PAF *in vitro*, δηλαδή αναστολή της προκαλούμενης από τον PAF συσσώρευσης σε πλυμένα αιμοπετάλια κουνελιού¹¹² και *in vivo* με αναστολή σχηματισμού αθηρωματικών πλακών¹¹³.

Το γεγονός της μη συσχέτισης των αθηρωματικών πλακών με τα επίπεδα της χοληστερόλης στο αίμα είναι σύμφωνο με την «υπόθεση του μεβαλονικού οξέος» (mevalonate hypothesis)¹¹⁴, σύμφωνα με την οποία συγκεκριμένος μηχανισμός που εμπλέκει την αναγωγή του β-υδροξυ-β-μεθυλο-γλουταρυλο-συνενζύμουΑ, το μεβαλονικό οξύ και την οξειδάση του NADPH συμβάλλει στη δημιουργία οξειδωμένης LDL. Η εν λόγω «υπόθεση του μεβαλονικού» είναι σε συμφωνία με την «θεωρία της αθηρογένεσης με εμπλοκή του PAF» και με τον μηχανισμό που προτείνει συμπληρώνει τον τρόπο σχηματισμού της οξειδωμένης LDL, που κατά κοινή ομολογία ξεκινά τη διαδικασία της αθηρογένεσης και που όπως έχουμε αποδείξει περιέχει PAF¹¹⁵ και άλλα λιποειδικής φύσης προϊόντα οξειδωσης με δραστηριότητα ανάλογη του PAF^{116,117}. Η «υπόθεση του μεβαλονικού» εξηγεί ακόμα – για πρώτη φορά διεθνώς – πως η χοληστερόλη μπορεί να σχετίζεται με τα καρδιαγγειακά, αλλά να μην αποτελεί παράγοντα που προκαλεί τα φαινόμενα αυτά.

Από μελέτες μας σε εθελοντές, έχει αποδειχθεί ότι η υιοθέτηση της ΜΔ από ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 για ένα μήνα μειώνει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, που επάγεται από τον PAF^{88,97}. Πρόσφατη μάλιστα μελέτη μας έδειξε ότι τα άγρια χόρτα της Κρήτης, όταν καταναλώνονται από ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, εμφανίζουν σε ματαγευματικό επίπεδο ανασταλτική δράση έναντι του PAF⁸⁴.

Εκτός από τη δράση της ΜΔ στην αναστολή των δράσεων του PAF, πρέπει να σημειωθεί ότι αρκετά συστατικά της ΜΔ μπορούν να δράσουν στα ένζυμα βιοσύνθεσης και αποικοδόμησής του, επηρεάζοντας τα τελικά επίπεδα του κυκλοφορούντος PAF. Οι πολυφαινόλες του μαύρου τσαγιού⁷⁹, οι προανθοκυανιδίνες⁷⁸, η λουτεολίνη⁸⁰, η κερκετίνη^{80,118}, η

εσπεριδίνη¹¹⁸ και η ναρινγίνη¹¹⁸, καθώς και το ελαιικό οξύ¹¹⁹ μειώνουν τη δραστηριότητα ενός ρυθμιστικού ενζύμου-κλειδιού στη βιοσύνθεση του PAF. Από *in vitro* δεδομένα της ερευνητικής μας ομάδας σε μεσαγγειακά κύτταρα έχει φανεί ότι τα πολικά λιποειδή του ελαιολάδου, τα πολικά λιποειδή ψαριών καθώς και η ρεσβερατρόλη αποτελούν αναστολές ενός άλλου βιοσυνθετικού ενζύμου του PAF¹²⁰. Πρόσφατα μάλιστα, διαπιστώσαμε ότι τα πολικά λιποειδή ψαριού μπορούν και *in vivo* να οδηγήσουν σε μείωση της βιοσύνθεσης του PAF και αύξηση του καταβολισμού αυτού σε κουνέλια¹²¹. Σχετικά με το αποικοδομητικό ένζυμο του PAF, την Lp-PLA₂ (lipoprotein associated phospholipase A₂) και τα συστατικά της ΜΔ τα δεδομένα είναι συγκεκριμένα. Το ελαιόλαδο ή/και τα πολικά λιποειδή ελαιολάδου φαίνεται ότι αυξάνουν τη δραστηριότητα του ενζύμου σε υπερχοληστερολαιμικά κουνέλια¹²² ή δεν την επηρεάζουν⁵⁸. Τα φλαβονοειδή επίσης έχουν φανεί να αυξάνουν ή να μην επηρεάζουν τη δραστηριότητα του ενζύμου *in vitro*^{118,123}. Δύο πρόσφατες μελέτες σε ανθρώπους έχουν εστιάσει στη σχέση των ω-3 λιπαρών οξέων με την Lp-PLA₂ και έδειξαν αντίστροφη¹²⁴ ή καμία συσχέτιση¹²⁵. Πρόσθετα δεδομένα για τη συσχέτιση της δραστηριότητας της Lp-PLA₂ με διατροφικούς παράγοντες υπάρχουν από τη μελέτη Bruneck¹²⁶. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή η δραστηριότητα του ενζύμου σχετίστηκε αντίστροφα με τα επίπεδα ρετινόλης στον ορό ενώ δε βρέθηκαν σημαντικές συσχετίσεις με την πρόσληψη ενέργειας, την πρόσληψη λίπους, τα επίπεδα καροτενίου και τοκοφερόλης στο πλάσμα¹²⁶. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η αντικατάσταση του 5% των υδατανθρακικών θερμίδων με πρωτεϊνικές σχετίστηκε με μειωμένη δραστηριότητα Lp-PLA₂¹²⁷. Συνοπτικά, διάφορα συστατικά της δίαιτας μπορούν να μειώσουν τις δράσεις του PAF και την παραγωγή του ενώ δεν είναι ξεκάθαρη η σχέση της δίαιτας με την αποικοδόμηση του PAF μέσω της Lp-PLA₂.

Διατροφογενωμική

Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ΜΔ μπορεί να επιδράσει στην έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες, όπως του γονιδίου της ιντερφερόνης-γ, του υποδοχέα της ιντερλευκίνης, του β2 αδρενεργικού υποδοχέα κ.λπ.¹²⁸. Η υιοθέτηση της ΜΔ από ηλικιωμένα άτομα για 3 μήνες οδήγησε σε χαμηλότερη μεταγευματική έκφραση του MCP-1 και της μεταλλοπρωτεϊνάσης MMP-9 σε σχέση με μία δίαιτα πλούσια σε κορεσμένα και σε χαμηλότερη έκφραση του TNF-α σε σχέση με μία δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες¹²⁹. Η υιοθέτηση της ΜΔ εμπλουτισμένης με ελαιόλαδο οδήγησε επίσης σε χαμηλότερη έκφραση προφλεγμονωδών μορίων, της κυκλοξυγονάσης-1 (COX-1) και του MCP-1¹³⁰. Διάφορα συστατικά του ελαιολάδου άμεσα ή έμμεσα μέσω μείωσης ελευθέρων ριζών μπορούν να επηρεάσουν την έκφραση γονιδίων, όπως αυτό του ενδοθηλιακού μορίου προσκόλλησης 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), του NF-κΒ, της κυκλοξυγονάσης-2 (COX-2), καθώς και αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως της καταλάσης και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης¹³¹. Τέλος, έχουν ταυτοποιηθεί και αλληλεπιδράσεις της ΜΔ ή συστατικών της με πολυμορφισμούς γονιδίων που παίζουν ρόλο στα καρδιαγγειακά νοσήματα όπως της αναγωγής του

τετραϋδροφυλλικού οξέος¹³², του PPARγ¹³³, της IL-6¹³⁴, της αντιπυροκτινίνης κ.λπ.¹³⁵.

Συμπεράσματα

Η ΜΔ αποτελεί ένα διατροφικό πρότυπο υψηλό σε μονοακόρεστα λιπαρά, χαμηλό σε κορεσμένα και *trans* λιπαρά που παρέχει υψηλή ποσότητα διαιτητικών ινών, βιταμινών, φυλλικού οξέος και φυσικών αντιοξειδωτικών, μέτρια ποσότητα ζωικής πρωτεΐνης και μέτρια ποσότητα αλκοόλ με τη μορφή κυρίως κρασιού. Από τη μελέτη των Επτά Χωρών που ανέδειξε τις ευεργετικές δράσεις της ΜΔ έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα άλλες 14 μελέτες εκ των οποίων όλες επιβεβαιώνουν την αρνητική σχέση της ΜΔ με τη θνησιμότητα στο σύνολο του πληθυσμού ή σε κάποια υποομάδα. Επιπρόσθετα, 10 μεγάλες προοπτικές μελέτες υποστηρίζουν την ευεργετική δράση της στη μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας ή/και τη μείωση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Παρεμβάσεις με τη ΜΔ με κυριότερη τη Lyon Heart Study έχουν δείξει μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων σε εμφραγματίες ασθενείς αποδεικνύοντας τις ευεργετικές της δράσεις και στη δευτερογενή πρόληψη. Η ΜΔ επιδεικνύει επίσης προστατευτική δράση κατά του σακχαρώδη διαβήτη, του μεταβολικού συνδρόμου, διαφόρων τύπων καρκίνου, νευροεκφυλιστικών ασθενειών, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, των αλλεργιών και της κατάθλιψης. Οι κυριότεροι μηχανισμοί δράσης της περιλαμβάνουν την ευεργετική σύστασή της σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά, τις περιεχόμενες αντιοξειδωτικές ουσίες, τις ευεργετικές επιδράσεις στη μεταγευματική λιπαιμία και γλυκαιμία καθώς και τη λειτουργία του ενδοθηλίου και τις αλληλεπιδράσεις γονιδίων-διατροφής. Τέλος, ο προτεινόμενος βιοχημικός μηχανισμός σχηματισμού αθηρωματικών πλακών, σύμφωνα με την θεωρία της αθηρογένεσης με εμπλοκή του PAF, εξηγεί επίσης – με βιοχημικό τρόπο – και την προστατευτική δράση της ΜΔ για το σχηματισμό αθηρωματικών πλακών, την αθηροσκλήρωση και τις καρδιαγγειακές παθήσεις.

Βιβλιογραφία

1. UNESCO. The Mediterranean diet. 2010 [updated 2010; cited 5/10/2011]; Inscribed in 2010 on the Representative List of the Intangible Cultural Heritage of Humanity]. Available from: <http://www.unesco.org/culture/ich/en/RL/00394>
2. Ματάλα Α. Ανθρωπολογία της διατροφής. Αθήνα: Εκδόσεις Παπαζήτη; 2008
3. Fragopoulou E, Demopoulos CA, Antonopoulou S. Lipid minor constituents in wines. A biochemical approach in the French paradox. International Journal of Wine Research 2009, 1: 131-143
4. Trichopoulou A. The Mediterranean diet: definition. Epidemiological aspects and current patterns. In: Matalas A, Stavrinou V, Wolinsky I, editors. Mediterranean Diet: Constituents and Health Promotion. Washington: CRC Press; 2001
5. Nestle M. Mediterranean diets: historical and research overview. Am J Clin Nutr 1995, 61:1313S-1320S
6. Allbaugh LG. Crete: a case study of an undeveloped area. Princeton: Princeton University Press; 1953
7. Kafatos A, Verhagen H, Moschandreas J, Apostolaki I, Van Westerop JJ. Mediterranean diet of Crete: foods and nutrient content. J Am Diet Assoc 2000, 100:1487-1493
8. Simopoulos AP. The Mediterranean diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. J Nutr 2001, 131:3065S-3073S
9. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, Fidanza F, Keys MH, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. Am J Epidemiol 1986, 124:903-915
10. Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Fidanza F, Buzina R, Nissinen A. Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease: cross-cultural correlations in the Seven Countries Study. The Seven Countries Study Research Group. Eur J Epidemiol 1999, 15:507-515
11. Αντωνοπούλου Σ, Δημόπουλος ΚΑ. Μεσογειακή διαίτα. Στο: Γαλανός ΔΣ, editor. Αθήνα: Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών; 2001
12. Simini B. Serge Renaud: from French paradox to Cretan miracle. Lancet 2000, 355:48
13. Keys A, Keys M. Eat Well and Stay Well. New York: Doubleday; 1959
14. Ministry of health and welfare, Supreme Scientific Health Council. Dietary guidelines for adults in Greece. Archives of Hellenic Medicine 1999, 16:516-524
15. Kourlaba G, Panagiotakos DB. Dietary quality indices and human health: a review. Maturitas 2009, 62:1-8
16. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: A Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006, 16:559-568
17. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. N Engl J Med 2003, 348:2599-2608
18. Reedy J, Wirfalt E, Flood A, Mitrou PN, Krebs-Smith SM, Kipnis V, Midthune D, Leitzmann M, Hollenbeck A, Schatzkin A, Subar AF. Comparing 3 dietary pattern methods--cluster analysis, factor analysis, and index analysis--with colorectal cancer risk: The NIH-AARP Diet and Health Study. Am J Epidemiol 2010, 171:479-487
19. 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 meta-analysis. Am J Clin Nutr 2010, 92:1189-1196
20. Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML, Gnardellis C, Lagiou P, Polychronopoulos E, Vassilakou T, Lipworth L, Trichopoulos D. Diet and overall survival in elderly people. BMJ 1995, 311:1457-1460
21. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, Bueno-de-Mesquita B, Ocke MC, Peeters PH, van der Schouw YT, Boeing H, Hoffmann K, Boffetta P, Nagel G, Masala G, Krogh V, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bamia C, Naska A, Benetou V, Ferrari P, Slimani N, Pera G, Martinez-Garcia C, Navarro C, Rodriguez-Barranco M, Dorransoro M, Spencer EA, Key TJ, Bingham S, Khaw KT, Kesse E, Clavel-Chapelon F,

- Boutron-Ruault MC, Berglund G, Wirfalt E, Hallmans G, Johansson I, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K, Hundborg HH, Riboli E, Trichopoulos D. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ* 2005, 330:991
22. Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, van Staveren WA. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA*. 2004;292:1433-1439.
 23. McNaughton SA, Bates CJ, Mishra GD. Diet quality is associated with all-cause mortality in adults aged 65 years and older. *J Nutr* 2012, 142:320-325
 24. Lagiou P, Trichopoulos D, Sandin S, Lagiou A, Mucci L, Wolk A, Weiderpass E, Adami HO. Mediterranean dietary pattern and mortality among young women: a cohort study in Sweden. *Br J Nutr* 2006, 96:384-392
 25. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994, 343:1454-1459
 26. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Mamelle N, Monjaud I, Touboul P, Delaye J. Effect of a mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease. Insights into the cardioprotective effect of certain nutriments. *J Am Coll Cardiol* 1996, 28:1103-1108
 27. 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, 99:779-785
 28. Singh RB, Rastogi SS, Verma R, Laxmi B, Singh R, Ghosh S, Niaz MA. Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. *BMJ* 1992, 304:1015-1019
 29. Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS, Manor O, Pella D, Berry EM. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002, 360:1455-1461
 30. Tuttle KR, Shuler LA, Packard DP, Milton JE, Daratha KB, Bibus DM, Short RA. Comparison of low-fat versus Mediterranean-style dietary intervention after first myocardial infarction (from The Heart Institute of Spokane Diet Intervention and Evaluation Trial). *Am J Cardiol* 2008, 101:1523-1530
 31. Ντεποπούλου Π. Μεσογειακή διατροφή, ω-3 λιπαρά και δευτερογενής πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων. *Ελληνική Επιθεώρηση Διαιτολογίας-Διατροφής* 2012, 2:105-116
 32. Knoops KT, Groot de LC, Fidanza F, Alberti-Fidanza A, Kromhout D, van Staveren WA. Comparison of three different dietary scores in relation to 10-year mortality in elderly European subjects: the HALE project. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60:746-755.
 33. Dominguez LJ, Bes-Rastrollo M, de la Fuente-Arrillaga C, Toledo E, Beunza JJ, Barbagallo M, Martinez-Gonzalez MA. Similar prediction of decreased total mortality, diabetes incidence or cardiovascular events using relative- and absolute-component Mediterranean diet score: The SUN cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013, 23(5):451-8
 34. Sjogren P, Becker W, Warensjo E, Olsson E, Byberg L, Gustafsson IB, Karlstrom B, Cederholm T. Mediterranean and carbohydrate-restricted diets and mortality among elderly men: a cohort study in Sweden. *Am J Clin Nutr* 2010, 92:967-974
 35. Buckland G, Agudo A, Travier N, Huerta JM, Cirera L, Tormo MJ, Navarro C, Chirlaque MD, Moreno-Iribas C, Ardanaz E, Barricarte A, Etxeberria J, Marin P, Quiros JR, Redondo ML, Larranaga N, Amiano P, Dorronsoro M, Arriola L, Basterretxea M, Sanchez MJ, Molina E, Gonzalez CA. Adherence to the Mediterranean diet reduces mortality in the Spanish cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Spain). *Br J Nutr* 2011, 106:1581-1591
 36. Tourlouki E, Polychronopoulos E, Zeimbekis A, Tsakountakis N, Bountziouka V, Lioliou E, Papavenetiou E, Polystipiotti A, Metallinos G, Tyrovolas S, Gotsis E, Matalas AL, Lionis C, Panagiotakos DB. The 'secrets' of the long lived in Mediterranean islands: the MEDIS study. *Eur J Public Health* 2009, 20:659-664
 37. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Pina IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D'Armiento J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith SC, Jr., Sopko G, Chandra-Strobos N, Urbina EM, Vaccarino V, Wenger NK. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 57:1404-1423
 38. Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, Giugliano D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2010, 89:97-102
 39. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011, 57:1299-1313
 40. Trichopoulou A, Lagiou P, Kuper H, Trichopoulos D. Cancer and Mediterranean dietary traditions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, 9:869-873
 41. Bosetti C, Pelucchi C, La Vecchia C. Diet and cancer in Mediterranean countries: carbohydrates and fats. *Public Health Nutr* 2009, 12:1595-1600
 42. Fernandez E, Chatenoud L, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S. Fish consumption and cancer risk. *Am J Clin Nutr* 1999, 70:85-90
 43. Gomez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:568-578.
 44. Feart C, Samieri C, Barberger-Gateau P. Mediterranean

- diet and cognitive function in older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010, 13:14-18
45. Skoldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003, 62:208-214
 46. Hagfors L, Leanderson P, Skoldstam L, Andersson J, Johansson G. Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled, parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutr J* 2003, 2:5
 47. Chatzi L, Torrent M, Romieu I, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Vioque J, Kogevinas M, Sunyer J. Mediterranean diet in pregnancy is protective for wheeze and atopy in childhood. *Thorax* 2008, 63:507-513
 48. Castro-Rodríguez JA, Garcia-Marcos L, Alfonseda Rojas JD, Valverde-Molina J, Sanchez-Solis M. Mediterranean diet as a protective factor for wheezing in preschool children. *J Pediatr* 2008, 152:823-828, 828 e821-822
 49. de Battle J, Garcia-Aymerich J, Barraza-Villarreal A, Anto JM, Romieu I. Mediterranean diet is associated with reduced asthma and rhinitis in Mexican children. *Allergy* 2008, 63:1310-1316
 50. Arvaniti F, Priftis KN, Papadimitriou A, Papadopoulos M, Roma E, Kapsokefalou M, Anthracopoulos MB, Panagiotakos DB. Adherence to the Mediterranean type of diet is associated with lower prevalence of asthma symptoms, among 10-12 years old children: the PANACEA study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011, 22:283-289
 51. Sanchez-Villegas A, Delgado-Rodriguez M, Alonso A, Schlatter J, Lahortiga F, Serra Majem L, Martinez-Gonzalez MA. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2009, 66:1090-1098
 52. Sanchez-Villegas A, Henriquez P, Bes-Rastrollo M, Doreste J. Mediterranean diet and depression. *Public Health Nutr* 2006, 9:1104-1109
 53. Tsimikas S, Miller YI. Oxidative modification of lipoproteins: mechanisms, role in inflammation and potential clinical applications in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2011, 17:27-37
 54. Demopoulos C, Karantonis H, Antonopoulou S. Platelet activating factor - a molecular link between atherosclerosis theories. *Eur J Lipid Sci Technol* 2003, 105:705-716
 55. Tsantila N, Tsoupras AB, Fragopoulou E, Antonopoulou S, Iatrou C, Demopoulos CA. In vitro and in vivo effects of statins on platelet-activating factor and its metabolism. *Angiology* 2011, 62:209-218
 56. Huang CL, Sumpio BE. Olive oil, the mediterranean diet, and cardiovascular health. *J Am Coll Surg* 2008, 207:407-416.
 57. US Department of Agriculture. Composition of foods raw, processed, prepared USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 24. 2011
 58. Tsantila N, Karantonis HC, Perrea DN, Theocharis SE, Iliopoulos DG, Antonopoulou S, Demopoulos CA. Antithrombotic and antiatherosclerotic properties of olive oil and olive pomace polar extracts in rabbits. *Mediators Inflamm* 2007, 2007:36204
 59. Demopoulos VJ, Tani E, Long JP. Synthesis and biological evaluation of 3-(2-aminoethyl)pyrrole derivatives. *Arch Pharm (Weinheim)* 1989, 322:827-828
 60. Andrikopoulos NK, Tzamtzis VA, Giannopoulos GA, Kalantzopoulos GK, Demopoulos CA. Deterioration of some vegetable oils during heating or frying of several foods. *Revue Francaise de corps gras* 1989, 3/4:127-129
 61. Sneddon AA, McLeod E, Wahle KW, Arthur JR. Cytokine-induced monocyte adhesion to endothelial cells involves platelet-activating factor: suppression by conjugated linoleic acid. *Biochim Biophys Acta* 2006, 1761:793-801
 62. Weber C, Aepfelbacher M, Lux I, Zimmer B, Weber PC. Docosahexaenoic acid inhibits PAF and LTD4 stimulated [Ca²⁺]_i-increase in differentiated monocytic U937 cells. *Biochim Biophys Acta* 1991, 1133:38-45
 63. Mori TA, Beilin LJ, Burke V, Morris J, Ritchie J. Interactions between dietary fat, fish, and fish oils and their effects on platelet function in men at risk of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17:279-286
 64. Wan JB, Huang LL, Rong R, Tan R, Wang J, Kang JX. Endogenously decreasing tissue n-6/n-3 fatty acid ratio reduces atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice by inhibiting systemic and vascular inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010, 30:2487-2494
 65. Din JN, Newby DE, Flapan AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease-fishing for a natural treatment. *BMJ* 2004, 328:30-35
 66. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 Fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 58:2047-2067
 67. Grimsgaard S, Bonna KH, Hansen JB, Myhre ES. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr* 1998, 68:52-59
 68. Mozaffarian D, Gottdiener JS, Siscovick DS. Intake of tuna or other broiled or baked fish versus fried fish and cardiac structure, function, and hemodynamics. *Am J Cardiol* 2006, 97:216-222
 69. Ventura HO, Milani RV, Lavie CJ, Smart FW, Stapleton DD, Troups TS, Price HL. Cyclosporine-induced hypertension. Efficacy of omega-3 fatty acids in patients after cardiac transplantation. *Circulation* 1993, 88:II281-285
 70. McLennan PL, Barnden LR, Bridle TM, Abeywardena MY, Charnock JS. Dietary fat modulation of left ventricular ejection fraction in the marmoset due to enhanced filling. *Cardiovasc Res* 1992, 26:871-877
 71. Nishimura M, Nanbu A, Komori T, Ohtsuka K, Takahashi H, Yoshimura M. Eicosapentaenoic acid stimulates nitric oxide production and decreases cardiac noradrenaline in diabetic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000, 27:618-624
 72. Swann PG, Venton DL, Le Breton GC. Eicosapentaenoic

- acid and docosahexaenoic acid are antagonists at the thromboxane A₂/prostaglandin H₂ receptor in human platelets. *FEBS Lett* 1989, 243:244-246
73. Kaminski WE, Jendraschak E, Kiefl R, von Schacky C. Dietary omega-3 fatty acids lower levels of platelet-derived growth factor mRNA in human mononuclear cells. *Blood* 1993, 81:1871-1879
 74. Mayer K, Merfels M, Muhly-Reinholz M, Gokorsch S, Rosseau S, Lohmeyer J, Schwarzer N, Krull M, Suttorp N, Grimminger F, Seeger W. Omega-3 fatty acids suppress monocyte adhesion to human endothelial cells: role of endothelial PAF generation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002, 283:H811-818
 75. O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol* 2008, 51:249-255
 76. Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, De Caterina R. Nutraceuticals and prevention of atherosclerosis: focus on omega-3 polyunsaturated fatty acids and Mediterranean diet polyphenols. *Cardiovasc Ther* 28:e13-19
 77. Champagne CM. Dietary interventions on blood pressure: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) trials. *Nutr Rev* 2006, 64:S53-56
 78. Hartisch C, Kolodziej H, von Bruchhausen F. Dual inhibitory activities of tannins from *Hamamelis virginiana* and related polyphenols on 5-lipoxygenase and lyso-PAF: acetyl-CoA acetyltransferase. *Planta Med* 1997, 63:106-110
 79. Sugatani J, Fukazawa N, Ujihara K, Yoshinari K, Abe I, Noguchi H, Miwa M. Tea polyphenols inhibit acetyl-CoA:1-alkyl-sn-glycero-3-phosphocholine acetyltransferase (a key enzyme in platelet-activating factor biosynthesis) and platelet-activating factor-induced platelet aggregation. *Int Arch Allergy Immunol* 2004, 134:17-28
 80. Yanoshita R, Chang HW, Son KH, Kudo I, Samejima Y. Inhibition of lysoPAF acetyltransferase activity by flavonoids. *Inflamm Res* 1996, 45:546-549
 81. Leighton F, Urquiaga I. The Mediterranean diets: Nutrition and gastronomy. In: Smith J, Charter E, editors. *Functional food product development*. Singapore: Blackwell Publishing; 2010
 82. Jimenez-Gomez Y, Lopez-Miranda J, Blanco-Colio LM, Marin C, Perez-Martinez P, Ruano J, Paniagua JA, Rodriguez F, Egido J, Perez-Jimenez F. Olive oil and walnut breakfasts reduce the postprandial inflammatory response in mononuclear cells compared with a butter breakfast in healthy men. *Atherosclerosis* 2009, 204:e70-76
 83. Nomikos T, Detopoulou P, Fragopoulou E, Pliakis E, Antonopoulou S. Boiled wild artichoke reduces postprandial glycemic and insulinemic responses in normal subjects but has no effect on metabolic syndrome patients. *Nutrition Research* 2007, 27:741-749
 84. Fragopoulou E, Detopoulou P, Nomikos T, Pliakis E, Panagiotakos DB, Antonopoulou S. Mediterranean wild plants reduce postprandial platelet aggregation in patients with metabolic syndrome. *Metabolism* 2012, 61:325-334
 85. Rallidis LS, Lekakis J, Kolomvotsou A, Zampelas A, Vamvakou G, Efstathiou S, Dimitriadis G, Raptis SA, Kremastinos DT. Close adherence to a Mediterranean diet improves endothelial function in subjects with abdominal obesity. *Am J Clin Nutr* 2009, 90:263-268
 86. Marin C, Ramirez R, Delgado-Lista J, Yubero-Serrano EM, Perez-Martinez P, Carracedo J, Garcia-Rios A, Rodriguez F, Gutierrez-Mariscal FM, Gomez P, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J. Mediterranean diet reduces endothelial damage and improves the regenerative capacity of endothelium. *Am J Clin Nutr* 2011, 93:267-274
 87. Karatzi K, Papamichael C, Karatzis E, Papaioannou TG, Voidonikola PT, Vamvakou GD, Lekakis J, Zampelas A. Postprandial improvement of endothelial function by red wine and olive oil antioxidants: a synergistic effect of components of the Mediterranean diet. *J Am Coll Nutr* 2008, 27:448-453
 88. Antonopoulou S, Fragopoulou E, Karantonis HC, Mitsou E, Sitara M, Rementzis J, Mourelatos A, Ginis A, Phenekos C. Effect of traditional Greek Mediterranean meals on platelet aggregation in normal subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Med Food* 2006, 9:356-362
 89. Stamatakis G, Tsantila N, Samiotaki M, Panayotou GN, Dimopoulos AC, Halvadakis CP, Demopoulos CA. Detection and isolation of antiatherogenic and antioxidant substances present in olive mill wastes by a novel filtration system. *J Agric Food Chem* 2009, 57:10554-10564
 90. Fragopoulou E, Antonopoulou S, Demopoulos CA. Biologically active lipids with antiatherogenic properties from white wine and must. *J Agric Food Chem* 2002, 50:2684-2694
 91. Karantonis HC, Antonopoulou S, Demopoulos CA. Antithrombotic lipid minor constituents from vegetable oils. Comparison between olive oils and others. *J Agric Food Chem* 2002, 50:1150-1160
 92. Fragopoulou E, Antonopoulou S, Nomikos T, Demopoulos CA. Structure elucidation of phenolic compounds from red/white wine with antiatherogenic properties. *Biochim Biophys Acta* 2003, 1632:90-99
 93. Panayiotou A, Samartzis D, Nomikos T, Fragopoulou E, Karantonis HC, Demopoulos CA, Zabetakis I. Lipid fractions with aggregatory and antiaggregatory activity toward platelets in fresh and fried cod (*Gadus morhua*): correlation with platelet-activating factor and atherogenesis. *J Agric Food Chem* 2000, 48:6372-6379
 94. Rementzis J, Antonopoulou S, Argyropoulos D, Demopoulos CA. Biologically active lipids from *S. scombrus*. *Adv Exp Med Biol* 1996, 416:65-72
 95. Koussissis S, Semidalas C, Hadzistavrou EC, Kalyvas V, Antonopoulou S, Demopoulos C. PAF antagonists in foods: Isolation and identification of PAF in honey and wax. *Rev Fr Corp Gras* 1994, 41:127-132
 96. Antonopoulou S, Semidalas C, Koussissis S, Demopoulos C. Platelet-Activating Factor (PAF) antagonists in foods. A study of lipids, with PAF or anti-PAF like-activity, in cow's milk and yoghurt. *J Agric Food Chem* 1996,

- 44:3047-3051
97. Karantonis HC, Fragopoulou E, Antonopoulou S, Rementzis J, Phenekos C, Demopoulos CA. Effect of fast-food Mediterranean-type diet on type 2 diabetics and healthy human subjects' platelet aggregation. *Diabetes Res Clin Pract* 2006, 72:33-41
 98. Lim H, Kubota K, Kobayashi A, Seki T, Ariga T. Inhibitory effect of sulfur-containing compounds in *Scorodocarpus borneensis* Becc. on the aggregation of rabbit platelets. *Biosci Biotechnol Biochem* 1999, 63:298-301
 99. Phillips C, Poyser NL. Inhibition of platelet aggregation by onion extracts. *Lancet* 1978, 1:1051-1052
 100. Antonopoulou S, Demopoulos CA. On the Mediterranean Diet. *INFORM* 1997, 8:776
 101. Thomas SR, Stocker R. Molecular action of vitamin E in lipoprotein oxidation: implications for atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2000, 28:1795-1805
 102. Mertens PR, Muller R. Vitamin D and cardiovascular risk. *Int Urol Nephrol* 2010, 42:165-171
 103. Feliste R, Perret B, Braquet P, Chap H. Protective effect of BN 52021, a specific antagonist of platelet-activating factor (PAF-acether) against diet-induced cholesteryl ester deposition in rabbit aorta. *Atherosclerosis* 1989, 78:151-158
 104. Prasad K. Reduction of serum cholesterol and hypercholesterolemic atherosclerosis in rabbits by secoisolariciresinol diglucoside isolated from flaxseed. *Circulation* 1999, 99:1355-1362
 105. Amran AA, Zakaria Z, Othman F, Das S, Raj S, Nordin NA. Aqueous extract of *Piper sarmentosum* decreases atherosclerotic lesions in high cholesterolemic experimental rabbits. *Lipids Health Dis* 2010, 9:44
 106. Koltai M, Braquet PG. Platelet-activating factor antagonists. *Clin Rev Allergy* 1994, 12:361-380
 107. Tzeng S, Ko W, Ko F, Teng C. Inhibition of platelet aggregation by some flavonoids. *Thromb Res* 1991, 64:91-100
 108. Izzo AA, Dicarlo N, Mascolo N, Capasso F. Antiulcer effect of flavonoids. Role of endogenous PAF. *Phytotherapy Research* 1994, 8:179-181
 109. Fragopoulou E, Nomikos T, Karantonis HC, Apostolakis C, Pliakis E, Samiotaki M, Panayotou G, Antonopoulou S. Biological activity of acetylated phenolic compounds. *J Agric Food Chem* 2007, 55:80-89
 110. Andrikopoulos NK, Antonopoulou S, Kaliora AC. Oleuropein Inhibits LDL oxidation Induced by cooking oil frying by-products and platelet aggregation induced by platelet-activating factor. *Food Science and Technology* 2002, 35:479-484
 111. Tsantila N, Karantonis HC, Perrea DN, Theocharis SE, Iliopoulos DG, Iatrou C, Antonopoulou S, Demopoulos CA. Atherosclerosis regression study in rabbits upon olive pomace polar lipid extract administration. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010, 20(10):740-7
 112. Nasopoulou C, Nomikos T, Demopoulos CA, Zabetakis I. Comparison of antiatherogenic properties of lipids obtained from wild and cultured sea bass (*Dicentrarchus labrax*) and gilthead sea bream (*Sparus aurata*) *Food Chem* 2007, 100:560-567
 113. Nasopoulou C, Karantonis HC, Perrea DN, Theocharis SE, Iliopoulos DG, Demopoulos CA, Zabetakis I. In vivo anti-atherogenic properties of cultured gilthead sea bream (*Sparus aurata*) polar lipid extracts in hypercholesterolaemic rabbits. *Food Chemistry* 2010, 120:831-836
 114. Keizer HC. The "Mevalonate hypothesis": a cholesterol-independent alternative for the etiology of atherosclerosis. *Lipids Health Dis* 2012, 11:149
 115. Liapikos TA, Antonopoulou S, Karabina SP, Tsoukatos DC, Demopoulos CA, Tselepis AD. Platelet-activating factor formation during oxidative modification of low-density lipoprotein when PAF-acetylhydrolase has been inactivated. *Biochim Biophys Acta* 1994, 1212:353-360
 116. Tokumura A, Tanaka T, Yotsumoto T, Tsukatani H. Formation of PAF-like compounds by peroxidation of phospholipids from bovine brain. *J Lipid Mediat* 1992, 5:127-130
 117. Smiley PL, Stremmer KE, Prescott SM, Zimmerman GA, McIntyre TM. Oxidatively fragmented phosphatidylcholines activate human neutrophils through the receptor for platelet-activating factor. *J Biol Chem* 1991, 266:11104-11110
 118. Balestrieri ML, Castaldo D, Balestrieri C, Quagliuolo L, Giovane A, Servillo L. Modulation by flavonoids of PAF and related phospholipids in endothelial cells during oxidative stress. *J Lipid Res* 2003, 44:380-387
 119. Remy E, Lenoir G, Houben A, Vandesteene C, Remacle J. Inhibition of platelet-activating factor biosynthesis via the acetyltransferase by arachidonic and oleic acids in ionophore A23187-stimulated bovine neutrophils. *Biochim Biophys Acta* 1989, 1005:87-92
 120. Tsoupras AB, Fragopoulou E, Nomikos T, Iatrou C, Antonopoulou S, Demopoulos CA. Characterization of the de novo biosynthetic enzyme of platelet activating factor, DDT-insensitive cholinephosphotransferase, of human mesangial cells. *Mediators Inflamm* 2007, 2007:27683
 121. Nasopoulou C, Tsoupras AB, Karantonis HC, Demopoulos CA, Zabetakis I. Fish polar lipids retard atherosclerosis in rabbits by down-regulating PAF biosynthesis and up-regulating PAF catabolism. *Lipids Health Dis* 2011, 10:213
 122. Karantonis HC, Antonopoulou S, Perrea DN, Sokolis DP, Theocharis SE, Kavantzias N, Iliopoulos DG, Demopoulos CA. In vivo antiatherogenic properties of olive oil and its constituent lipid classes in hyperlipidemic rabbits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006, 16:174-185
 123. Balestrieri C, Felice F, Piacente S, Pizza C, Montoro P, Oleszek W, Visciano V, Balestrieri ML. Relative effects of phenolic constituents from *Yucca schidigera* Roehl. bark on Kaposi's sarcoma cell proliferation, migration, and PAF synthesis. *Biochem Pharmacol* 2006, 71:1479-1487
 124. Schmidt EB, Koenig W, Khuseynova N, Christensen JH. Lipoprotein-associated phospholipase A2 concentrations in plasma are associated with the extent of coronary artery disease and correlate to adipose tissue levels of marine n-3

- fatty acids. *Atherosclerosis* 2008, 196:420-424
125. Pedersen MW, Koenig W, Christensen JH, Schmidt EB. The effect of marine n-3 fatty acids in different doses on plasma concentrations of Lp-PLA2 in healthy adults. *Eur J Nutr* 2009, 48:1-5
 126. Tsimikas S, Willeit J, Knoflach M, Mayr M, Egger G, Notdurfter M, Witztum JL, Wiedermann CJ, Xu Q, Kiechl S. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality: results from the Bruneck study. *Eur Heart J* 2009, 30:107-115
 127. Hatoum IJ, Nelson JJ, Cook NR, Hu FB, Rimm EB. Dietary, lifestyle, and clinical predictors of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in individuals without coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2010, 91:786-793
 128. Konstantinidou V, Covas MI, Munoz-Aguayo D, Khymenets O, de la Torre R, Saez G, Tormos Mdel C, Toledo E, Marti A, Ruiz-Gutierrez V, Ruiz Mendez MV, Fito M. In vivo nutrigenomic effects of virgin olive oil polyphenols within the frame of the Mediterranean diet: a randomized controlled trial. *FASEB J* 24:2546-2557
 129. Camargo A, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, Cruz-Teno C, Yubero-Serrano EM, Perez-Martinez P, Gutierrez-Mariscal FM, Lora-Aguilar P, Rodriguez-Cantalejo F, Fuentes-Jimenez F, Tinahones FJ, Malagon MM, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J. Expression of proinflammatory, proatherogenic genes is reduced by the Mediterranean diet in elderly people. *Br J Nutr* 2011:1-9
 130. Llorente-Cortes V, Estruch R, Mena MP, Ros E, Gonzalez MA, Fito M, Lamuela-Raventos RM, Badimon L. Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2010, 208:442-450
 131. Covas MI, Konstantinidou V, Fito M. Olive oil and cardiovascular health. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009, 54:477-482
 132. Dedoussis GV, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Zampelas A, Choumerianou D, Stefanadis C. Effect of interaction between adherence to a Mediterranean diet and the methylenetetrahydrofolate reductase 677C->T mutation on homocysteine concentrations in healthy adults: the ATTICA Study. *Am J Clin Nutr* 2004, 80:849-854
 133. Garaulet M, Smith CE, Hernandez-Gonzalez T, Lee YC, Ordovas JM. PPARgamma Pro12Ala interacts with fat intake for obesity and weight loss in a behavioural treatment based on the Mediterranean diet. *Mol Nutr Food Res* 2011, 55:1771-1779
 134. Razquin C, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Crehuet J, Santos JM, Marti A. A Mediterranean diet rich in virgin olive oil may reverse the effects of the -174G/C IL6 gene variant on 3-year body weight change. *Mol Nutr Food Res* 2010, 54 Suppl 1:S75-82
 135. Razquin C, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA, Salas-Salvado J, Estruch R, Marti A. A 3-year Mediterranean-style dietary intervention may modulate the association between adiponectin gene variants and body weight change. *Eur J Nutr* 2010, 49:311-319
 136. Kouris-Blazos A, Gnardellis C, Wahlqvist ML, Trichopoulos D, Lukito W, Trichopoulou A. Are the advantages of the Mediterranean diet transferable to other populations? A cohort study in Melbourne, Australia. *Br J Nutr* 1999, 82:57-61
 137. Lasheras C, Fernandez S, Patterson AM. Mediterranean diet and age with respect to overall survival in institutionalized, nonsmoking elderly people. *Am J Clin Nutr* 2000, 71:987-992
 138. Mitrou PN, Kipnis V, Thiebaut AC, Reedy J, Subar AF, Wirfalt E, Flood A, Mouw T, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Schatzkin A. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med* 2007, 167:2461-2468
 139. Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. *BMJ* 2009, 338:b2337
 140. Menotti A, Alberti-Fidanza A, Fidanza F, Lanti M, Fruttini D. Factor analysis in the identification of dietary patterns and their predictive role in morbid and fatal events. *Public Health Nutr* 2011:1-8
 141. van den Brandt PA. The impact of a Mediterranean diet and healthy lifestyle on premature mortality in men and women. *Am J Clin Nutr* 2011, 94:913-920
 142. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation* 2009, 119:1093-1100
 143. Buckland G, Gonzalez CA, Agudo A, Vilardell M, Berenguer A, Amiano P, Ardanaz E, Arriola L, Barricarte A, Basterretxea M, Chirlaque MD, Cirera L, Dorronsoro M, Egues N, Huerta JM, Larranaga N, Marin P, Martinez C, Molina E, Navarro C, Quiros JR, Rodriguez L, Sanchez MJ, Tormo MJ, Moreno-Iribas C. Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2009, 170:1518-1529
 144. Panagiotakos D, Pitsavos C, Chrysohoou C, Palliou K, Lentzas I, Skoumas I, Stefanadis C. Dietary patterns and 5-year incidence of cardiovascular disease: a multivariate analysis of the ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009, 19:253-263
 145. Martinez-Gonzalez MA, Garcia-Lopez M, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Martinez-Lapiscina EH, Delgado-Rodriguez M, Vazquez Z, Benito S, Beunza JJ. Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: a Spanish cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011, 21:237-244
 146. Gardener H, Wright CB, Gu Y, Demmer RT, Boden-Albala B, Elkind MS, Sacco RL, Scarmeas N. Mediterranean-style diet and risk of ischemic stroke, myocardial infarction, and vascular death: the Northern Manhattan Study. *Am J Clin Nutr* 2011, 94:1458-1464