



Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Σχολή Δημόσιας Υγείας

Τμήμα Δημόσιας & Κοινοτικής Υγείας

Κατεύθυνση Κοινοτικής Υγείας

Διπλωματική Εργασία

«Μεταβολομική και καρδιαγγειακή υγεία»

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Νοταρά Βενετία

Συγγραφέας: Καφούρου Ευαγγελία

ΑΜ: 19679064

Αθήνα, 2023

Η πτυχιακή εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

Νοταρά Βενετία	Επιβλέπουσα Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Δημόσιας & Κοινωνικής Υγείας	
Περηφάνου Δήμητρα	Μέλος Λέκτορας, Τμήμα Δημόσιας & Κοινωνικής Υγείας	
Πράπας Χρήστος	Μέλος Λέκτορας, Τμήμα Δημόσιας & Κοινωνικής Υγείας	

Αθήνα, 2023

Βεβαιώνω υπεύθυνα ότι η παρούσα διπλωματική εργασία έχει συνταχθεί από εμένα και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Σε περιπτώσεις που έχω βασιστεί σε ιδέες άλλων συγγραφέων, έχω προσπαθεί να προσδιορίζεται επαρκώς μέσα στο κείμενο με την χρήση των αναφορών καθώς και στο τέλος της Διπλωματικής Εργασίας όπου και παρατίθεται αναλυτικά το τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή



Καφούρου Ευαγγελία

Ευχαριστίες

Η μεγαλύτερη και πιο θερμή ευχαριστία πρέπει να αποδοθεί στην Καθηγήτρια μου κα. Νοταρά Βενετία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Τμήματος, που στάθηκε δίπλα μου καθ' όλη τη διάρκεια συγγραφής της εργασίας κατευθύνοντάς με προς το καλύτερο αποτέλεσμα και πίστεψε σε εμένα από την πρώτη μας κιόλας συνάντηση. Χωρίς την ακαδημαϊκή αλλά και ψυχολογικής της υποστήριξη δεν θα μπορούσα να είχα ολοκληρώσει την διπλωματική μου.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω και την κα. Κωστάκη Ευαγγελία-Γεωργία, καθηγήτρια στο μάθημα της Διπλωματικής Εργασίας του 7^{ου} εξαμήνου για την παροχή γνώσεων γύρω από τη σύνταξη μιας διπλωματικής εργασίας και την στήριξή της.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου – Χρήστο και Παναγιώτα – που στέκονται δίπλα μου σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου και με στηρίζουν στο έργο μου – να γίνω η πρώτη πτυχιούχος στην οικογένειά μας.

Περίληψη

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα ανήκουν στα πιο θανατηφόρα νοσήματα και κατακτούν την πρώτη θέση στην θνησιμότητα παγκοσμίως. Η επιστημονική κοινότητα έχει ερευνήσει σε βάθος τους παράγοντες κινδύνου και την παθογένεια των νοσημάτων για δεκαετίες, χρησιμοποιώντας γενετικές -και όχι μόνο- αναλύσεις. Από το 2015 και μετά, με την εμφάνιση του χάρτη καρδιομεταβολικών, η μεταβολομική επιστήμη ήρθε για να δώσει περισσότερες απαντήσεις για την καρδιαγγειακή νόσο αλλά και τη διατήρηση της καρδιαγγειακής υγείας σε κυτταρικό επίπεδο. Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση, θέτει δύο ερωτήματα. Το πρώτο αφορά τη συσχέτιση της μεταβολομικής με την καρδιαγγειακή υγεία σε πρωτογενές επίπεδο πρόληψης ενώ το δεύτερο αναφέρεται στη συσχέτιση της μεταβολομικής με την καρδιαγγειακή υγεία σε δευτερογενές επίπεδο πρόληψης. Και στα δύο ερωτήματα απάντησαν συνολικά 12 μελέτες. Αν και η βιβλιογραφία είναι περιορισμένη, έγινε προσπάθεια εκτενούς κάλυψης του θέματος. Σίγουρα, η επιστημονική κοινότητα πρέπει να συνεχίσει την έρευνα χρησιμοποιώντας τη μεταβολική ανάλυση για να αποδώσει περισσότερα δεδομένα γύρω από την παρούσα θεματολογία.

Λέξεις κλειδιά

Metabolomics, Cardiovascular health, Cardiovascular disease, Pathogenicity, Biomarker, Cardiovascular prognosis, Prevention, Primary prevention, Secondary prevention

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) are among the most common diseases and represent the first cause of mortality worldwide. The scientific community has been investigating the risk factors and the pathogeny around CVD in depth for decades, through genetic analysis. Since 2015, with the emerge of the cardio-metabolite map, metabolomic science has come to provide more information and answers around CVD and the maintenance of a good cardiovascular health at a cellular level. This systemic review poses two research questions. The first question is concerning the association of metabolomics with cardiovascular health at a primary prevention level, while the second question refers to the association of metabolomics with cardiovascular health on a secondary prevention level. A total of 12 studies answered both questions. Although the literature was limited, information was provided about cardiovascular health and disease. Certainly, the scientific community needs and should continue research on metabolomic analysis to yield more information around the present topic.

Key words

Metabolomics, Cardiovascular health, Cardiovascular disease, Pathogenicity, Biomarker, Cardiovascular prognosis, Prevention, Primary prevention, Secondary prevention

Πίνακας περιεχομένων

Ευχαριστίες.....	4
Περίληψη	5
Λέξεις κλειδιά	5
Abstract.....	6
Key words	6
1. Εισαγωγή	9
2. Ορισμοί	10
2.1 Καρδιαγγειακή υγεία	10
2.2 Καρδιαγγειακή νόσος	10
2.3 Αθηροσκλήρωση	10
2.4 Καρδιαγγειακά νοσήματα	11
2.4.1 Στεφανιαία νόσος	11
2.4.1.1 Στηθάγχη	11
2.4.2 Καρδιακή προσβολή	12
2.4.3 Καρδιακή ανεπάρκεια	12
2.4.4 Αρρυθμία	12
2.4.5 Υψηλή Αρτηριακή Πίεση.....	12
2.5 Μεταβολομική.....	13
2.5.1 Στοχευμένη μεταβολομική	13
2.5.2 Μη στοχευμένη μεταβολομική.....	13
2.6 Μεταβολίτες	13
3. Ανατομία και φυσιολογία του καρδιαγγειακού συστήματος	15
4. Η δομή του κυττάρου και η φυσιολογία του μεταβολισμού.....	18
4.1 Δομή του ευκαρυωτικού κυττάρου και κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού	18
4.2 Φυσιολογία του μεταβολισμού.....	20
4.3 Προστατευτικοί και επιβαρυντικοί μεταβολίτες για την καρδιαγγειακή υγεία	21
5. Επιδημιολογικά στοιχεία καρδιαγγειακών νοσημάτων.....	23
5.1 Επιδημιολογικά στοιχεία στην Ευρώπη.....	23
5.2 Επιδημιολογικά στοιχεία στην Ελλάδα.....	28
6. Ερευνητικά ερωτήματα.....	31
7. Μεθοδολογία.....	32
7.1 Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού μελετών.....	32

8. Αποτελέσματα	35
8.1 Αποτελέσματα για το πρώτο ερευνητικό ερώτημα	35
8.1.2 Σκοποί ερευνών πρώτου ερωτήματος	35
8.1.3 Μεθοδολογία μελετών	36
8.1.4 Αποτελέσματα μελετών	36
8.2 Αποτελέσματα για το δεύτερο ερευνητικό ερώτημα	44
8.2.1 Σκοποί ερευνών δεύτερου ερωτήματος	44
8.2.2 Μεθοδολογία μελετών	45
8.2.3 Αποτελέσματα μελετών	45
9. Συζήτηση	49
10. Συμπεράσματα	53
Βιβλιογραφία	54

1. Εισαγωγή

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι το νούμερο ένα που εμφανίζονται όταν κάποιος αναζητεί τις αιτίες θανάτου παγκοσμίως (World Health Organization, 2021). Η υψηλή θνησιμότητά τους, που συχνά είναι απρόσμενη και γρήγορη (World Health Organization, 2021), απασχολεί εδώ και δεκαετίες τους επιστήμονες σε ολόκληρο τον πλανήτη. Αρχικά, έγιναν προσπάθειες για την καταπολέμηση των συμπτωμάτων και των βλαβών από τη νόσηση από ένα καρδιαγγειακό νόσημα με επιτυχία. Στη συνέχεια αναζητήθηκαν οι παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών και πλέον μαζί με τις εξελίξεις της επιστήμης έρχονται και νέα ερευνητικά ερωτήματα. Εξηγήσεις για την παθογένεια τους καθώς και για το πώς μπορούν να προληφθούν και διαγνωστούν έγκαιρα σε βιολογικό επίπεδο αναζητούνται συνεχώς. Τις απαντήσεις φαίνεται να φέρνει η μεταβολομική επιστήμη, δηλαδή μια τεχνική ανάλυσης των μεταβολιτών των κυττάρων, των ιστών και του συνόλου ενός οργανισμού. Η μεταβολομική μπορεί να αναλύσει σε βάθος την σχέση των μεταβολιτών και του μεταβολιώματος αναδεικνύοντας αλλαγές που έχουν γίνει είτε λόγω γενετικών είτε λόγω περιβαλλοντικών παραγόντων (EMBL'S European Bioinformatics Institute, 2020).

Η παρούσα διπλωματική εργασία πρόκειται για μια συστηματική ανασκόπηση. Η έρευνα που πραγματοποιείται μέσω μιας συστηματικής ανασκόπησης στον χώρο της υγείας και της υγειονομικής περίθαλψης γίνεται εντός ενός συγκεκριμένου ερευνητικού πεδίου με συγκεκριμένη μεθοδολογία και συγκεντρώνει, αναλύει και αξιολογεί τα αποτελέσματα που απαντούν σε ένα ή περισσότερα ερευνητικά ερωτήματα (University of Medicine and Health Sciences, 2022). Η εργασία ακολουθεί τις αρχές PRISMA για τη σύνταξη της ανασκόπησης ενώ η έρευνα πραγματοποιήθηκε από τον Νοέμβριο του 2022 ως και τον Ιανουάριο του 2023 στην Αθήνα.

2. Ορισμοί

2.1 Καρδιαγγειακή υγεία

Η συνολική υγεία της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων του ανθρώπινου σώματος αποτελούν **την καρδιαγγειακή υγεία** (National Association of Chronic Disease Directors, n.d).

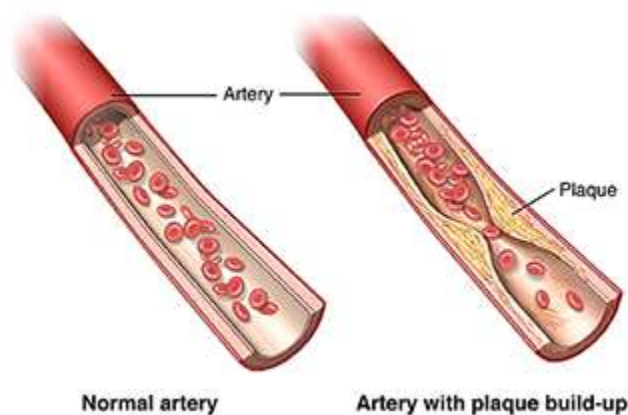
Η καρδιαγγειακή υγεία μπορεί να μεταβληθεί ύστερα από χρόνια επαφή με τους **παράγοντες κινδύνου** όπως είναι το κάπνισμα και η χρήση προϊόντων καπνού, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, η υψηλή χοληστερίνη, ο σακχαρώδης διαβήτης, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, η παχυσαρκία καθώς και δημογραφικά δεδομένα όπως η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα και το οικογενειακό ιστορικό του ατόμου όσο αναφορά τα καρδιαγγειακά νοσήματα (British National Health System, 2022).

2.2 Καρδιαγγειακή νόσος

Η καρδιαγγειακή νόσος αναφέρεται στο σύνολο βλαβών στο καρδιαγγειακό σύστημα με συχνότερο αίτιο την **αθηροσκλήρωση** (American Heart Association, 2017).

2.3 Αθηροσκλήρωση

Η **αθηροσκλήρωση** πρόκειται για τη σκλήρυνση των αρτηριών λόγω συσσώρευσης πλάκας στα εσωτερικά τους τοιχώματα. Η πλάκα που επικολλιέται είναι δημιούργημα συσσώρευσης λίπους, χοληστερίνης και άλλων παθογόνων ουσιών (Mayo Clinic, 2022). Στην **Εικόνα 1** φαίνεται η διαφορά μεταξύ μιας φυσιολογικής αρτηρίας και μιας αρτηρίας που έχει υποστεί αθηροσκλήρωση.



Εικόνα 2.1: Αριστερά απεικονίζεται μια φυσιολογική αρτηρία ενώ δεξιά μια αρτηρία με συσσώρευση πλάκας (John Hopkins Medicine, n.d).

Η αθηροσκλήρωση μπορεί να προκαλέσει μια ποικιλία **καρδιαγγειακών νοσημάτων** διότι επιτυγχάνει τη δημιουργία θρόμβων στο αίμα, μειώνοντας τη μεταφορά και τη συνολική επάρκεια οξυγόνου στον οργανισμό (British National Health System, 2019).

2.4 Καρδιαγγειακά νοσήματα

2.4.1 Στεφανιαία νόσος

Η στεφανιαία νόσος προκαλείται από την στένωση των στεφανιαίων αρτηριών της καρδιάς με τελικό αποτέλεσμα την ανεπάρκεια αίματος και οξυγόνου στην καρδιά. Η στεφανιαία νόσος μπορεί να οδηγήσει σε **στηθάγχη ή και καρδιακή προσβολή** (National Health System Inform - Scotland, 2022).

2.4.1.1 Στηθάγχη

Η **στηθάγχη** αναφέρεται στο αίσθημα πόνου ή δυσφορίας λόγω της ανεπάρκειας ροής αίματος στην καρδιά. Αποτελεί σύμπτωμα και όχι νόσο, μπορεί όμως να υποδεικνύει κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα. Τα πιο συνήθη συμπτώματα είναι η ζαλάδα, το αίσθημα κόπωσης, ο πόνος στο στήθος και η δυσφορία στην αναπνοή (British Hearth Foundation, 2022).

2.4.2 Καρδιακή προσβολή

Η **καρδιακή προσβολή** πραγματοποιείται όταν ένα μέρος του μυ της καρδιάς δεν έχει επαρκή παροχή αίματος λόγω στένωσης της αρτηρίας. Είναι θανατηφόρα αν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα λόγω βλάβης και τελικά νέκρωσης της καρδιάς (Centers of Disease Control and Prevention, 2022).

Συμπτώματα της καρδιακής προσβολής είναι ο πόνος στο κέντρο του στήθους, η δυσκολία στην αναπνοή, ο πόνος στο αριστερό χέρι και αριστερό μέρος του σαγονιού, η ζαλάδα και το αίσθημα εμέτου ενώ τα συμπτώματα διαφέρουν από το ανδρικό στο γυναικείο φύλο (American Heart Association, 2022).

2.4.3 Καρδιακή ανεπάρκεια

Με τον όρο **καρδιακή ανεπάρκεια** αναφερόμαστε στην ανεπάρκεια αίματος και οξυγόνου στον καρδιακό μυ. Κατά συνέπεια ο καρδιακός μυς δεν μπορεί να ανταποκριθεί στις καθημερινές απαιτήσεις του ανθρώπινου σώματος. Τα συμπτώματα εμφανίζονται πολυοργανικά (National Health System Inform - Scotland, 2022).

2.4.4 Αρρυθμία

Η **αρρυθμία** πρόκειται για τον ακανόνιστο καρδιακό ρυθμό (ταχύτερα, αργότερα, ανομοιόμορφα ή ακανόνιστα) (Heart Foundation, n.d). Χωρίζονται σε δύο κατηγορίες την ταχυκαρδία και την βραδυκαρδία. Οι αρρυθμίες μπορούν να είναι ακίνδυνες αλλά μπορούν να αποτελέσουν και κίνδυνο για τη ζωή του ατόμου (Mayo Clinic, 2022).

2.4.5 Υψηλή Αρτηριακή Πίεση

Η **υψηλή αρτηριακή πίεση** δεν αποτελεί νόσο αλλά αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα όπως η στεφανιαία νόσος και το υψηλό ρίσκο για καρδιακή ανακοπή και εγκεφαλικό επεισόδιο (National Health System Inform - Scotland, 2022).

2.5 Μεταβολομική

Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή **η μεταβολομική** πρόκειται για μια επιστήμη και συγκεκριμένα μια τεχνική ανάλυσης των μεταβολιτών των κυττάρων, των ιστών και ολόκληρου του οργανισμού (EMBL'S European Bioinformatics Institute, 2020). Μέσω της μεταβολομικής μπορούν να αναγνωριστούν, να αναλυθούν και να υπολογιστούν οι μεταβολίτες που έχουν υποστεί κάποιου είδους αλλαγής λόγω εξωτερικών ή και νοσολογικών παραγόντων, αναδεικνύοντας έτσι την πραγματική φυσική και λειτουργική κατάσταση ενός ζωντανού οργανισμού (Roessner & Bowne, 2018). Η ανάλυση μπορεί να εξετάσει ταυτόχρονα τα είδη των μεταβολιτών που συμμετέχουν σε μια κυτταρική διαδικασία ακόμα και αυτών εντός των μιτοχονδρίων, της βιοσύνθεσης και του μεταβολισμού των λιπιδίων καθώς και της γλυκόζης, της γλουταμίνης και των νουκλεοτιδίων (Patti, et al., 2012).

2.5.1 Στοχευμένη μεταβολομική

Στην **στοχευμένη μεταβολομική**, οι μεταβολίτες έχουν επιλεγθεί και με βάση τους επιλεγμένους, γίνεται έρευνα για το αν βρίσκονται μέσα σε μια συγκεκριμένη μοριακή οδό ή κατηγορία μορίων (Manchester & Anand, 2017).

2.5.2 Μη στοχευμένη μεταβολομική

Στην **μη στοχευμένη μεταβολομική**, οι μεταβολίτες δεν έχουν επιλεγθεί ενώ ερευνάται η μοριακή οδός ή η κατηγορία μορίων για τους πόσους μεταβολίτες περιλαμβάνει (Manchester & Anand, 2017).

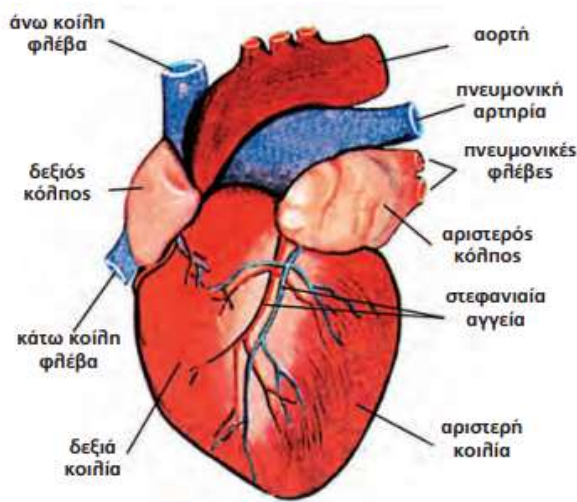
2.6 Μεταβολίτες

Ο μεταβολίτης πρόκειται για μια χημική ουσία η οποία βρίσκεται εντός ενός κυττάρου και αναπαράγεται ή υπάρχει ήδη στον οργανισμό για τη διάσπαση φαγητού, ουσιών και χημικών ουσιών ή και του ίδιου του κυττάρου (National Cancer Institute of the United States of America, n.d). Οι μεταβολίτες λειτουργούν στον **μεταβολισμό**, σε μια διαδικασία του οργανισμού όπου

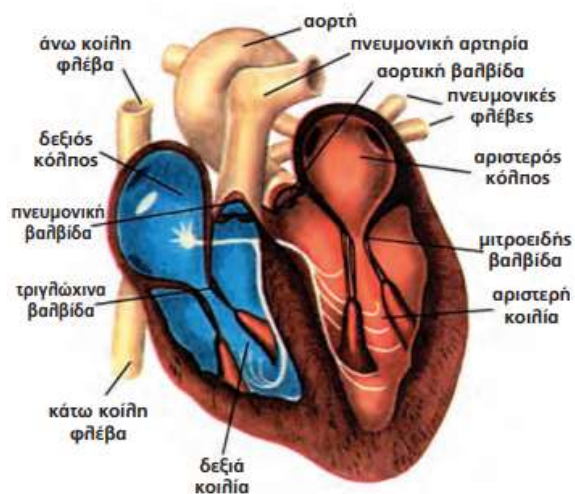
παράγεται ενέργεια για τις βασικές του λειτουργίες όπως η αναπνοή και η πέψη (Cleveland Clinic, n.d).

3. Ανατομία και φυσιολογία του καρδιαγγειακού συστήματος

Η καρδιά αποτελεί ένα μυ (καρδιακό μυς), βάρους 200-450 γραμμάρια και μεγέθους λίγο μεγαλύτερη από μια κλειστή γροθιά. Βρίσκεται περίπου στο κέντρο του θώρακα, ανάμεσα στους πνεύμονες και με αριστερή κλίση προς το στήρνο (The Texas Heart Institute, n.d). Αποτελείται από 4 διαμερίσματα, τον δεξιό και αριστερό κόλπο και τη δεξιά και αριστερή κοιλία. Η καρδιά παράγει 2 καρδιακούς ήχους όπου ο πρώτος γίνεται αντιληπτός κατά τη μεταφορά του αίματος από τους κόλπους στις κοιλίες ενώ ο δεύτερος όταν οι κοιλίες εξωθούν το αίμα προς από τη καρδιά μέσω της πνευμονικής αρτηρίας. Κάθε διαμέρισμα αποτελείται από τοίχωμα πάχους τριών στιβάδων, το ενδοκάρδιο, το μυοκάρδιο και το επικάρδιο (Moore, et al., 2010). Η λειτουργία της καρδιάς ρυθμίζεται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα και τον εγκέφαλο, δηλαδή δεν λειτουργεί αυτόνομα (Cleveland Clinic, 2021).

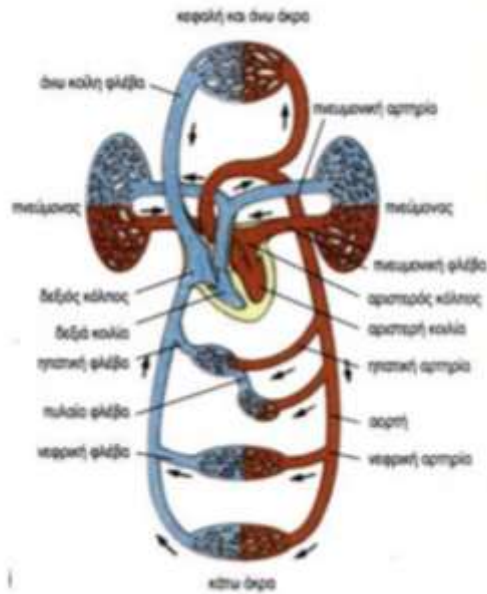


Εικόνα 3.1: Εξωτερική όψη της καρδιάς (Αιγυπτίδου, et al., 2011).



Εικόνα 3.2: Εσωτερική όψη της καρδιάς (Αιγυπτίδου, et al., 2011).

Η καρδιά μαζί με τα αιμοφόρα αγγεία απαρτίζουν το κυκλοφορικό σύστημα. Το οξυγονωμένο αίμα απομακρύνεται από την καρδιά προς ολόκληρο το σώμα μέσω των αρτηριών και επιστρέφει πίσω μέσω των φλεβών (Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), 2010). Η ανταλλαγή του οξυγόνου και των υπολοίπων ουσιών του αίματος γίνεται μέσω των τριχοειδών αγγείων. Οι διαδικασίες που περιγράφουν τη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος ονομάζονται συστηματική (μεγάλη) και πνευμονική (μικρή) κυκλοφορία (Χανιώτης & Χανιώτης, 2015). Στην **Εικόνα 3.3** περιγράφονται εικονικά η συστηματική και η πνευμονική κυκλοφορία.



Εικόνα 3.3: Κυκλοφορικό σύστημα του ανθρώπου και απεικόνιση της συστηματικής και της πνευμονικής κυκλοφορίας του αίματος (Καστορίνης, et al., 2011).

Η συστηματική κυκλοφορία ξεκινά από την αριστερή κοιλία της καρδιάς και στη συνέχεια μέσω της αορτής, το οξυγονωμένο αίμα παρέχεται στις αρτηρίες και στα τριχοειδή και κατά συνέπεια σε ολόκληρο το σώμα. Εφόσον έχει γίνει η ανταλλαγή οξυγόνου και ουσιών στα τριχοειδή αγγεία, οι φλέβες συλλέγουν το αίμα και στο στέλνουν στο δεξιό κόλπο της καρδιάς όπου και αρχίζει η πνευμονική κυκλοφορία (Χανιώτης & Χανιώτης, 2015). Το αίμα συνεχίζει από το δεξιό κόλπο στην αριστερή κοιλία και ύστερα στην πνευμονική αρτηρία όπου εκτοξεύει το αίμα στους πνεύμονες και στα τριχοειδή αγγεία των πνευμόνων για οξυγόνωση του αίματος. Τέλος, μέσω των πνευμονικών φλεβών το νέο οξυγονωμένο αίμα επιστρέφει στον αριστερό κόλπο για να αρχίσει εκ νέου η συστηματική κυκλοφορία (National Cancer Institute, 2018).

Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως μέσω της κυκλοφορίας του αίματος ρυθμίζονται και άλλα συστήματα του σώματος όπως το αναπνευστικό, το εντερικό, το ουροποιητικό και οι νεφροί και η ισοστάθμιση της θερμοκρασίας του σώματος (John Hopkins Medicine, n.d).

4. Η δομή του κυττάρου και η φυσιολογία του μεταβολισμού

4.1 Δομή του ευκαρυωτικού κυττάρου και κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού

Τους δύο βασικούς τύπους κυττάρων αποτελούν τα ευκαρυωτικά και τα προκαρυωτικά κύτταρα. Το παρόν κεφάλαιο θα παρουσιάσει τη δομή και τη λειτουργία των κυττάρων που αποτελούν τον άνθρωπο, δηλαδή των ευκαρυωτικών.

Το ανθρώπινο σώμα αποτελείται από περίπου 75 τρισεκατομμύρια κύτταρα, τα οποία περιέχουν το καθένα μέσα στον πυρήνα τους το ανθρώπινο DNA (Tarantino, 2021).

Ένα ζωϊκό ευκαρυωτικό κύτταρο που διαθέτει ο άνθρωπος περιέχει:

- Κυτταρική μεμβράνη.
- Κυτταρικό τοίχωμα.
- Πυρήνα.
- Πυρηνική μεμβράνη.
- Πυρηνίσκο.
- 46 χρωμοσώματα (στον άνθρωπο).
- Ιστόνες.
- Μιτοχόνδρια.
- Ενδοπλασματικό δίκτυο.
- Συσκευή Golgi.
- Ριβοσώματα.
- Λυσοσώματα.
- Υπεροξεισώματα.

(Γιαννακούρης, et al., 2015)



Εικόνα 4.1: Δομή του ζωικού ευκαρυωτικού κυττάρου (Δουδουσάκη, 2015).

Ο πυρήνας έχει τη πιο σημαντική λειτουργία ολόκληρου του κυττάρου καθώς μέσα του βρίσκεται το DNA του κυττάρου και οι πληροφορίες που απαιτούνται για να πραγματοποιηθεί η πρωτεϊνσύνθεση (Scitable by Nature Education, 2010).

Ο ανθρώπινος οργανισμός αποτελείται από 6 βασικές κατηγορίες κυττάρων ανάλογα το φύλο:

1. Νευρώνες.
2. Ερυθρά αιμοσφαίρια.
3. Λευκά αιμοσφαίρια.
4. Οστικά κύτταρα.
5. Κύτταρα στο εσωτερικό μέρος του εντερικού συστήματος.
6. Σπερματικά κύτταρα (στους άνδρες) ή Ωάρια (στις γυναίκες).

(Baum, 2019).

Εντός του ανθρώπινου οργανισμού κατοικούν επίσης βακτήρια που είναι απαραίτητα για την έρρυθμη λειτουργία του οργανισμού και των συστημάτων του (Dekaboruah, et al., 2020).

4.2 Φυσιολογία του μεταβολισμού

Ο μεταβολισμός αποτελείται από πολλαπλές χημικές διαδικασίες οι οποίες λειτουργούν με σκοπό τη φυσιολογική λειτουργία του σώματος. Μέσω αυτών των διαδικασιών, τα κύτταρα του σώματος παραμένουν υγιή και παρατείνεται η βιωσιμότητά τους (Queensland Government, 2020). Οι 2 βασικές διαδικασίες του μεταβολισμού είναι ο καταβολισμός και ο αναβολισμός. Κατά τον καταβολισμό γίνεται η διάσπαση των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπών σε απλούστερες μορφές έτσι ώστε να παραχθεί η απαραίτητη ενέργεια που χρειάζεται ο οργανισμός (Australian Department of Health, 2020). Από την άλλη πλευρά, κατά τον αναβολισμό τα κύτταρα χρησιμοποιούν την παρεχόμενη ενέργεια για να πολλαπλασιαστούν ή και να επισκευάσουν κάποια βλάβη ενώ ο υπόλοιπος οργανισμός χρησιμοποιεί την ενέργεια για άλλες βιολογικές του διαδικασίες (Queensland Government, 2020).

Μελέτες αναφέρουν πως ο μεταβολισμός βρίσκεται στην καλύτερή του λειτουργία ως την ηλικία του ενός έτους ενώ από το πρώτο έτος της ζωής ως και το 20^ο η λειτουργία του μειώνεται κατά 3% κάθε χρόνο. Μεταξύ των 20 και των 60 ετών ο μεταβολισμός παραμένει σταθερός και πάνω από τα 60 έτη, η λειτουργία του μειώνεται κατά 1% ετησίως (International Atomic Energy Agency, 2021).



Εικόνα 4.2: Τα 4 στάδια του μεταβολισμού (International Atomic Energy Agency, 2021).

Έρευνες παγκοσμίως έχουν αναδείξει τη συσχέτιση του μεταβολισμού και των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Οι Constantino, et al. αναφέρουν στην έρευνα τους το 2015 πως παθήσεις του μεταβολισμού όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αντίσταση στην ινσουλίνη, είναι άμεσα συσχετισμένες με πρόωρη εμφάνιση καρδιαγγειακής γήρανσης. Συχνά αίτια της πρόωρης γήρανσης είναι ο μιτοχονδριακός αντάπτορας p66Shc, το ένζυμο πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται με AMP, το πρωτεϊνικό γονίδιο SIRT1, οι παράγοντες μεταγραφής forkhead ή αλλιώς FOXOs και άλλες πρωτεΐνες που σχετίζονται με τη διαδικασία του μεταβολισμού (Constantino, et al., 2015). Σε μια ακόμα έρευνα, συσχετίστηκε η σχέση ενός ακόμα μεταβολικού συνδρόμου, του υποθυροειδισμού, στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων με θετικά αποτελέσματα ως προς τη σύνδεσή τους (Depitala, et al., 2017). Μέσω μιας αδρής αναζήτησης στη βιβλιογραφία φανερώνονται επίσης και άλλες μεταβολικές λειτουργίες όπως η διάσπαση κετόνης και άλλων πρωτεϊνών στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (Cotter, et al., 2013) (Furuhashi, et al., 2014). Συμπερασματικά, ο μεταβολισμός έχει ενεργό ρόλο στην καρδιαγγειακή υγεία και στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

4.3 Προστατευτικοί και επιβαρυντικοί μεταβολίτες για την καρδιαγγειακή υγεία

Ύστερα από τη διατύπωση του χάρτη των καρδιακών μεταβολιτών το 2015 (Smith, 2019), άρχισαν οι έρευνες σχετικά με το ποιοι μεταβολίτες μπορούν να έχουν προστατευτική λειτουργία για την καρδιαγγειακή υγεία και ποιοι έχουν επιβαρυντικό ρόλο. Ο Πίνακας 4 αναφέρει ονομαστικά μερικούς από τους μεταβολίτες που έχουν ερευνηθεί και τον ρόλο τους στην καρδιαγγειακή υγεία.

Πίνακας 4: Προστατευτικοί και επιβαρυντικοί μεταβολίτες για την καρδιαγγειακή υγεία.

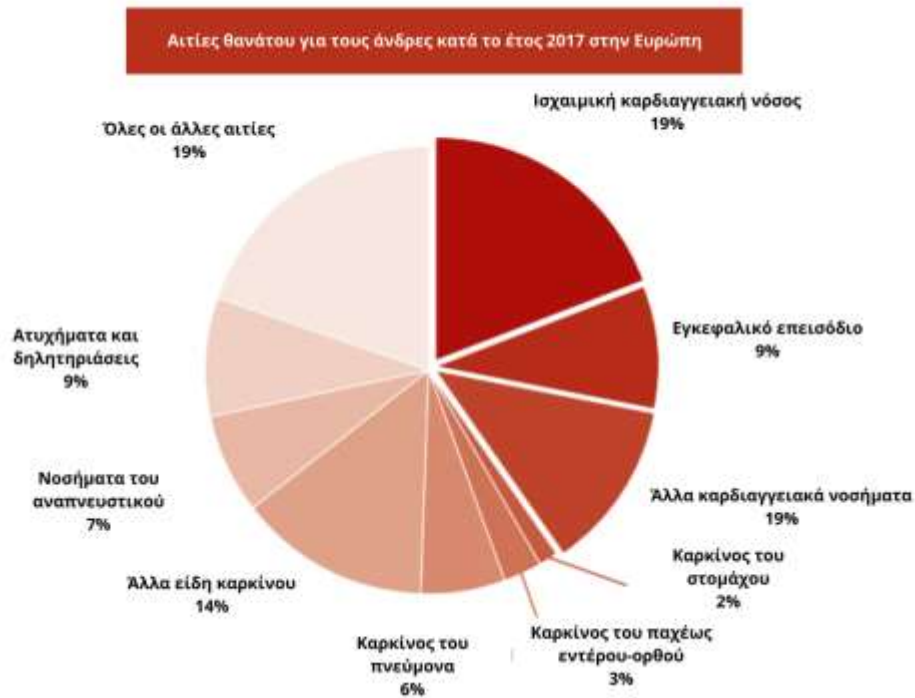
Προστατευτικοί μεταβολίτες		
Μεταβολίτης	Ρόλος	Έρευνα
Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα: εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και εικοσιδυαεξανοϊκό οξύ (DHA)	Τα 2 αυτά οξέα μειώνουν αποτελεσματικά την HDL χοληστερίνη και σταθεροποιούν την LDL.	Mason, et al., 2020

<p>Οιστρογόνα: Υποδοχέας άλφα (ERα), υποδοχέας οιστρογόνου βήτα (ERβ) και ER συζευγμένο με πρωτεΐνη G (GPR30).</p>	<p>Η θεραπεία με την χρήση αυτών των 3 μεταβολιτών (σε γυναίκες) μπορεί να μειώσει σημαντικά το ρίσκο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων.</p>	<p>Iorga, et al., 2017</p>
<p>Συμμεταφορέας νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2)</p>	<p>Η χορήγηση του SGLT2 μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά την αρτηριακή πίεση και να προστατεύσει την καρδιά από τη δημιουργία στενώσεων.</p>	<p>Ferrannini, et al., 2016</p>
<p>Μη Προστατευτικοί μεταβολίτες</p>		
<p>Μεταβολίτης</p>	<p>Ρόλος</p>	<p>Έρευνα</p>
<p>Αραχιδονικό Οξύ (AA) και όλα τα παράγωγά του</p>	<p>Μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονές στη μεταβολική οδό και κατά επέκταση ασθένειες όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και οι καρδιαγγειακές παθήσεις.</p>	<p>Sonnweber, et al., 2018</p>
<p>Λιπαρό ακυλο-συνένζυμο A (CoA) και πυροσταφυλικό ένζυμο</p>	<p>Μειώνουν σταδιακά την λειτουργία των μιτοχονδρίων στα κύτταρα του καρδιακού μυ.</p>	<p>Kolwicz Jr, et al., 2013</p>

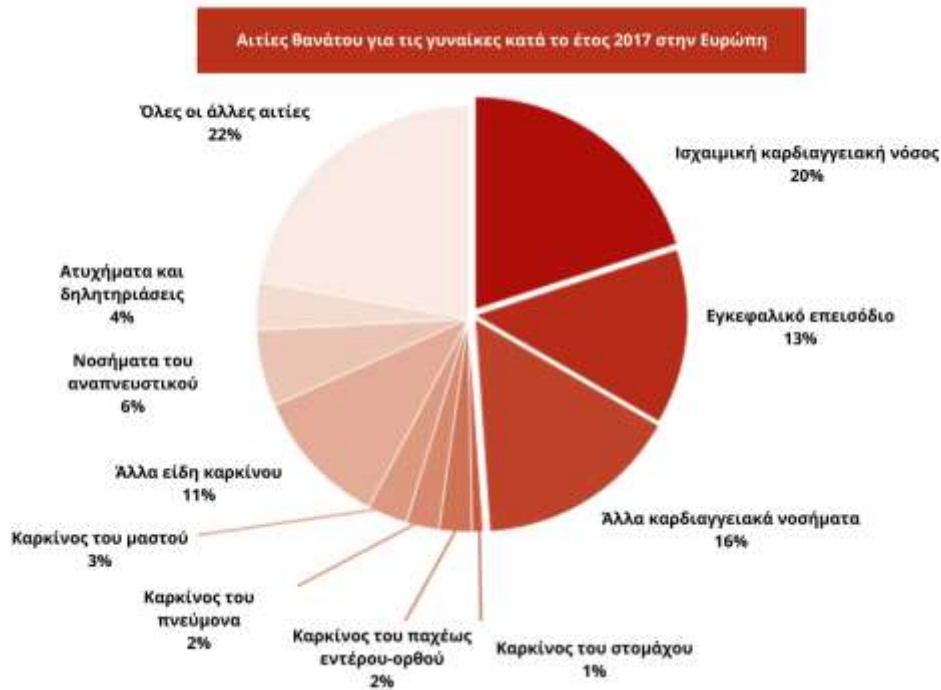
5. Επιδημιολογικά στοιχεία καρδιαγγειακών νοσημάτων

5.1 Επιδημιολογικά στοιχεία στην Ευρώπη

Ευρωπαϊκά, τα νοσήματα του καρδιαγγειακού συστήματος αποτελούσαν την πρώτη αιτία θανάτου για το 2019 (Eurostat, 2019) ενώ σύμφωνα με έρευνα του 2019 αναμένεται πως μέχρι το 2060, 14 εκατομμύρια κάτοικοι της Ευρωπαϊκής Ένωσης άνω των 65 ετών θα πάσχουν από κολπική μαρμαρυγή, το πιο συχνό καρδιαγγειακό νόσημα. Η αύξηση των περιστατικών αυτών υπολογίζεται να φτάσει στο 22% από το 7,8% που βρίσκεται από το 2017 (European Society of Cardiology, 2019). Σε μια ακόμα έρευνα, παρουσιάζεται πως παγκοσμίως το ποσοστό εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων θα αυξηθεί κατά 5% μέχρι το 2060 (Sleeman, et al., 2019). Ετησίως, τα περιστατικά καρδιαγγειακής νόσου φθάνουν ως και τα 11 εκατομμύρια με τα 3.9 εκατομμύρια να χάνουν τη ζωή τους (European Society of Cardiology, 2019). Σύμφωνα με τα στατιστικά δεδομένα που παρουσίασε το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Καρδιάς (European Heart Network - E.H.N) για το 2017, η συχνότερη αιτία θανάτου ήταν αναμενόμενα ένα καρδιαγγειακό νόσημα, συγκεκριμένα η ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσος με ποσοστό θνησιμότητας 20% στις γυναίκες και 19% στους άνδρες. Δεύτερη αιτία θανάτου και για τα 2 φύλα ήταν το εγκεφαλικό επεισόδιο ενώ την τρίτη θέση κατέκτησαν άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα (European Heart Network, 2017). Τα **Γραφήματα 5.1 και 5.2** απεικονίζουν τις συχνότερες αιτίες θανάτου για το 2017 και στα 2 φύλα.



Γράφημα 5.1: Συχνότερες αιτίες θανάτους για τους άνδρες το 2017. Ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσος 19%, εγκεφαλικό επεισόδιο 9%, άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα 19%, καρκίνος του στομάχου 2%, καρκίνος του παχέως εντέρου-ορθού 3%, καρκίνος του πνεύμονα 6%, άλλα είδη καρκίνου 14%, νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος 7%, ατυχήματα και δηλητηριάσεις 9% και όλες οι υπόλοιπες αιτίες θανάτου στο 19% (European Heart Network, 2017).

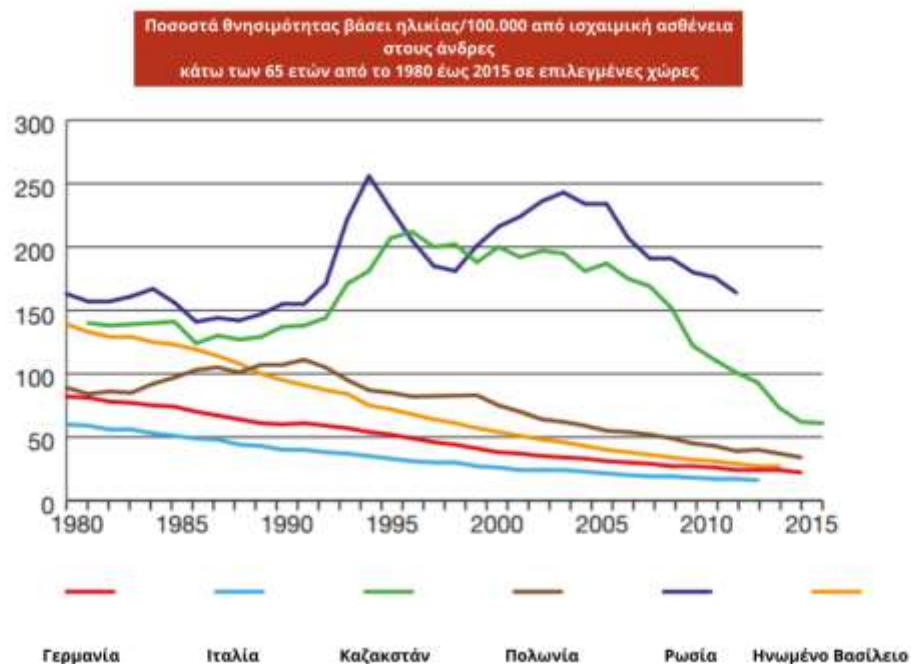


Γράφημα 5.2: Συχνότερες αιτίες θανάτου για τις γυναίκες το 2017. Ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσος 20%, εγκεφαλικό επεισόδιο 13%, άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα 16%, καρκίνος του στομάχου 1%, καρκίνος του παχέως εντέρου-ορθού 2%, καρκίνος του πνεύμονα 2%, καρκίνος του μαστού 3%, άλλα είδη καρκίνου 11%, νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος 6%, ατυχήματα και δηλητηριάσεις 4% και όλες οι υπόλοιπες αιτίες θανάτου στο 22% (European Heart Network, 2017).

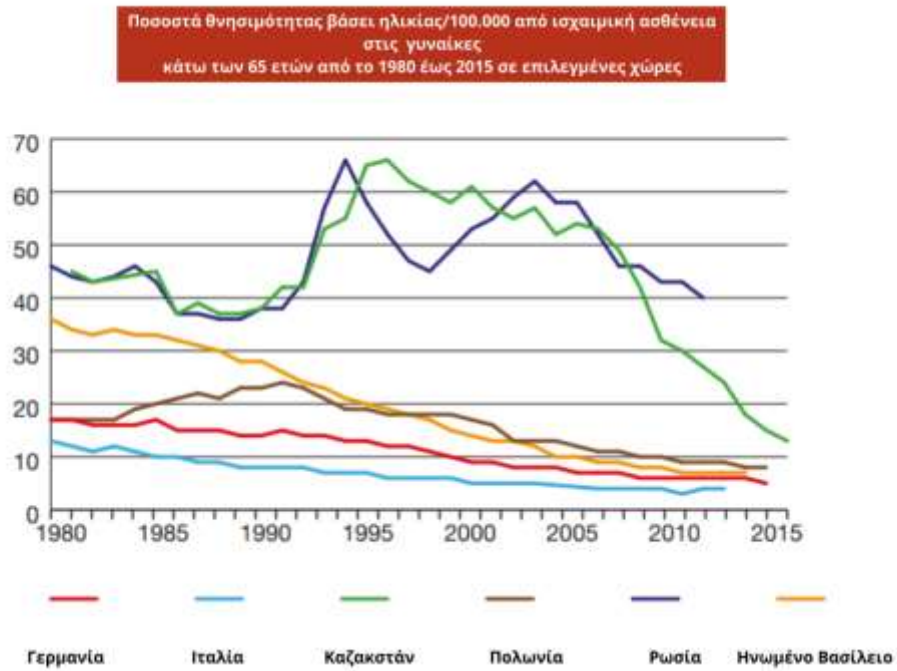
Και για τα 2 φύλα συνολικά, το ποσοστό συνολικών θανάτων από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα αγγίζει το 36% στην Ευρώπη ενώ αποτελούν και το 20% των πρόωρων θανάτων πριν τα 65 έτη. Περισσότεροι θάνατοι παρατηρούνται στο γυναικείο φύλο (European Alliance for Cardiovascular Health, 2021).

Όσο αναφορά τις χώρες της Ευρώπης, το 2019 μεγαλύτερη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα παρατηρήθηκε στη Γερμανία με 332.425 κατοίκους ενώ τη μικρότερη θνησιμότητα είχαν οι κάτοικοι της Κύπρου με 1.679 θανάτους συνολικά. Μπορεί η Γερμανία να είχε τους περισσότερους κατοίκους που απεβίωσαν λόγω ενός καρδιαγγειακού νοσήματος αλλά η χώρα με μεγαλύτερη στατιστική σημαντικότητα ήταν η Βουλγαρία με 65,7% των συνολικών θανάτων να αποτελούν τα καρδιαγγειακά νοσήματα (Eurostat, 2019).

Αξίζει να σημειωθεί πως μετά την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας το 2005 και ύστερα των κατευθυντήριων οδηγιών που εξέδωσε για την καταπολέμηση των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα, η θνησιμότητά τους μειώθηκε σημαντικά όπως και φαίνεται στα **Γραφήματα 5.3 και 5.4.**



Γράφημα 5.3: Ποσοστό θνησιμότητας από ισχαιμική ασθένεια στους άνδρες κάτω των 65 ετών από το 1980 ως και το 2015. Η συσχέτιση έγινε μεταξύ 4 χωρών της Ευρώπης (Γερμανία, Ιταλία, Πολωνία και Ηνωμένο Βασίλειο) και άλλων 2 χωρών, της Ρωσίας και του Καζακιστάν. (European Heart Network, 2017).

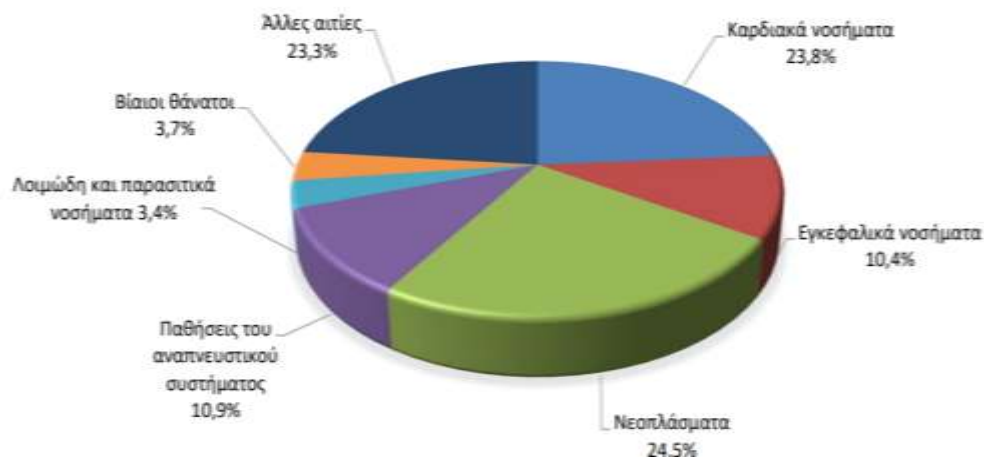


Γράφημα 5.4: Ποσοστό θνησιμότητας από ισχαιμική ασθένεια στις γυναίκες κάτω των 65 ετών από το 1980 ως και το 2015. Η συσχέτιση έγινε μεταξύ 4 χωρών της Ευρώπης (Γερμανία, Ιταλία, Πολωνία και Ηνωμένο Βασίλειο) και άλλων 2 χωρών, της Ρωσίας και του Καζακιστάν. (European Heart Network, 2017).

5.2 Επιδημιολογικά στοιχεία στην Ελλάδα

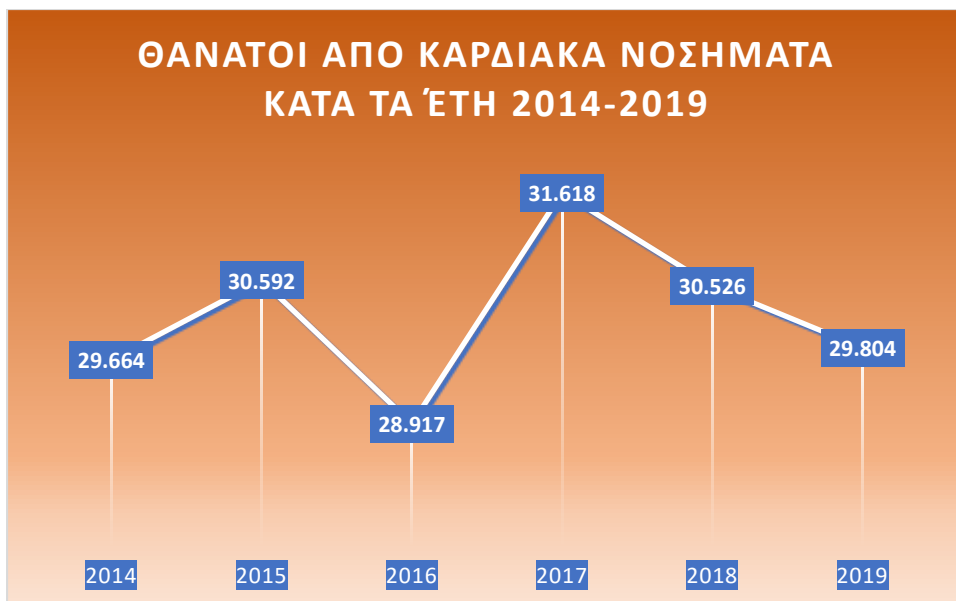
Με βάση την πιο πρόσφατη έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2019 για το προφίλ υγείας της Ελλάδας από το γραφείο της Ευρωπαϊκής Ένωσης στην Ελλάδα, σημειώθηκε πως οι 2 κυριότερες αιτίες θανάτου ήταν με μεγάλη στατιστική διαφορά το εγκεφαλικό επεισόδιο και το ισχαιμικό σοκ (καρδιακό επεισόδιο). Οι θάνατοι αυτοί οφείλονται σε 4 βασικούς παράγοντες κινδύνου, τη χρήση προϊόντων καπνού στο 22%, τη διατροφή στο 19%, την χρήση αλκοόλ στο 4% και στο χαμηλό ποσοστό σωματικής άσκησης στο 3% (European Commission, 2020). Αναλυτικότερα, σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα της Ελληνικής Στατιστικής Αρχής (ΕΛΣΤΑΤ) η κυριότερη αιτία θανάτου για το έτος 2019 αποτελούσαν τα καρδιακά νοσήματα σε ποσοστό 23,8%. Στο **Γράφημα 5.5** αναφέρονται οι αιτίες θανάτου για το 2019.

Κυριότερες Αιτίες Θανάτου για το έτος 2019 στην Ελλάδα.



Γράφημα 5.5: Κύριες αιτίες θανάτου για το 2019 στην Ελλάδα. Πρώτη θέση λαμβάνουν τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ενώ ακολουθούν οι νεοπλασίες (Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2022).

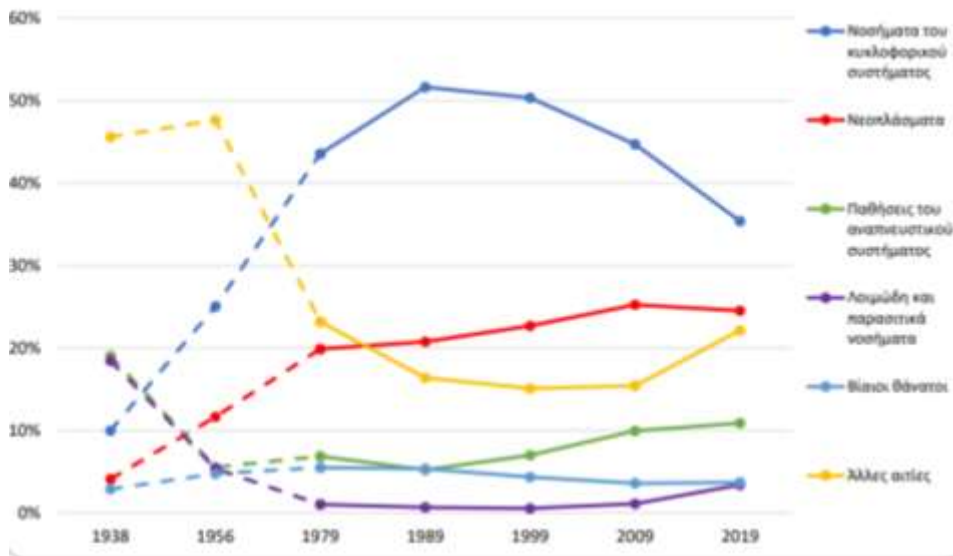
Από το 2014 ως και το 2019 δεν υπήρξε μεγάλη διαφορά στους θανάτους από καρδιακά νοσήματα ενώ ο μέσος όρος για τα έτη 2014 ως 2018 ανέρχεται σε 119.699 θάνατοι (Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2022).



Γράφημα 5.6: Ετήσιοι θάνατοι από καρδιακά νοσήματα από το 2014 ως και το 2019. Δεν υπήρχε σημαντική μεταβλητότητα (Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2022).

Παράλληλα, οι στατιστικές σειρές της ΕΛΣΤΑΤ φανερώνουν ότι υπήρχε σημαντική αύξηση των θανάτων από νοσήματα του κυκλοφορικού συστήματος μέσα σε 81 χρόνια (από το 1938 ως και το 2019). Συγκεκριμένα υπήρξε αύξηση των θανάτων κατά περίπου 25% όπως φαίνεται και στο **Γράφημα 5.7.**

Κυριότερες Αιτίες Θανάτου από το 1938 ως και το 2019 στην Ελλάδα.



Γράφημα 5.7: Ετήσιοι θάνατοι σε 8 χρονολογικές στιγμές (1938, 1956, 1979, 1989, 1999, 2009, 2019) στην Ελλάδα. Υπήρχε σημαντική αύξηση στους θανάτους από νοσήματα του κυκλοφορικού συστήματος αφού το 1938 ανερχόντουσαν στο 10% των συνολικών θανάτων ετησίως ενώ το 2019 έφθασαν περίπου στο 25%. Το μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων παρουσιάστηκε το 1989 με περίπου 51% των συνολικών θανάτων να αποτελούν τα καρδιαγγειακά νοσήματα (Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2022).

Σημαντικός φορέας για τη συλλογή πληροφοριών γύρω από την καρδιαγγειακή υγεία και νόσο στην Ελλάδα, αποτελεί η Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία. Ιδρύθηκε το 1950 και αυτή τη στιγμή έχει υπό την αιγίδα του 17 ερευνητικές ομάδες που συλλέγουν δεδομένα από όλη την Ελλάδα με σκοπό την έγκαιρη και τεκμηριωμένη ενημέρωση για την καρδιαγγειακή υγεία στη χώρα μας (Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία, 2023).

6. Ερευνητικά ερωτήματα

Απαραίτητη κρίνεται η αποτύπωση ερευνητικών ερωτημάτων πριν την έναρξη της έρευνας. Στη συγκεκριμένη διπλωματική εργασία διατυπώνονται δύο ερευνητικά ερωτήματα:

Πώς σχετίζεται η μεταβολομική με την καρδιαγγειακή υγεία σε πρωτογενές επίπεδο πρόληψης;

Πώς σχετίζεται η μεταβολομική με την καρδιαγγειακή υγεία σε δευτερογενές επίπεδο πρόληψης;

7. Μεθοδολογία

Η παρούσα εργασία πραγματοποιείται στο πλαίσιο της διπλωματικής εργασίας του Τμήματος Δημόσιας και Κοινωνικής Υγείας – Κατεύθυνση Κοινωνικής Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής. Ακολουθεί τις οδηγίες για τη σύνταξη συστηματικής ανασκόπησης του Prisma 2020 χρησιμοποιώντας το διάγραμμα ροής για τη σύνταξη νέας συστηματικής ανασκόπησης και τη λίστα ελέγχου (check list) (PRISMA, 2020). Σύμφωνα με τις οδηγίες συστηματικής ανασκόπησης του PRISMA, μια συστηματική ανασκόπηση πρέπει να εφαρμόζει κριτική χωρίς να παραθέτει ψευδείς πληροφορίες και έχοντας ως πρώτο μέλημα την έγκυρη πληροφόρηση του αναγνώστη. Μέσω των ερευνητικών ερωτημάτων που θα θέσει και των απαντήσεων που θα λάβει θα πρέπει να εξάγει συμπεράσματα άρτια και να εντοπίσει εμπόδια και ελλείψεις που άλλες μελλοντικές έρευνες μπορούν να συμπεριλάβουν (Page, et al., 2021). Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έγινε με βάση τα ερευνητικά ερωτήματα καθώς και τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού των μελετών. Μετά και τον τελικό έλεγχο των πηγών, 12 άρθρα πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και απαντούσαν στα ερευνητικά ερωτήματα.

7.1 Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού μελετών

Τα κριτήρια εφαρμόστηκαν κατά την αναζήτηση και στις τρεις βάσεις δεδομένων, ενώ δεν τέθηκε περιορισμός ως προς την χρονολογία.

Τα κριτήρια παρουσιάζονται στον **Πίνακα 7.1** και **Πίνακα 7.2**.

Πίνακας 7.1: Κριτήρια επιλογής πηγών.

Κριτήρια επιλογής:

1. Άρθρα γραμμένα στην αγγλική και ελληνική γλώσσα
2. Εμπειρικές/κλινικές μελέτες
3. Επιστημονικά βιβλία
4. Επιστημονικοί οργανισμοί

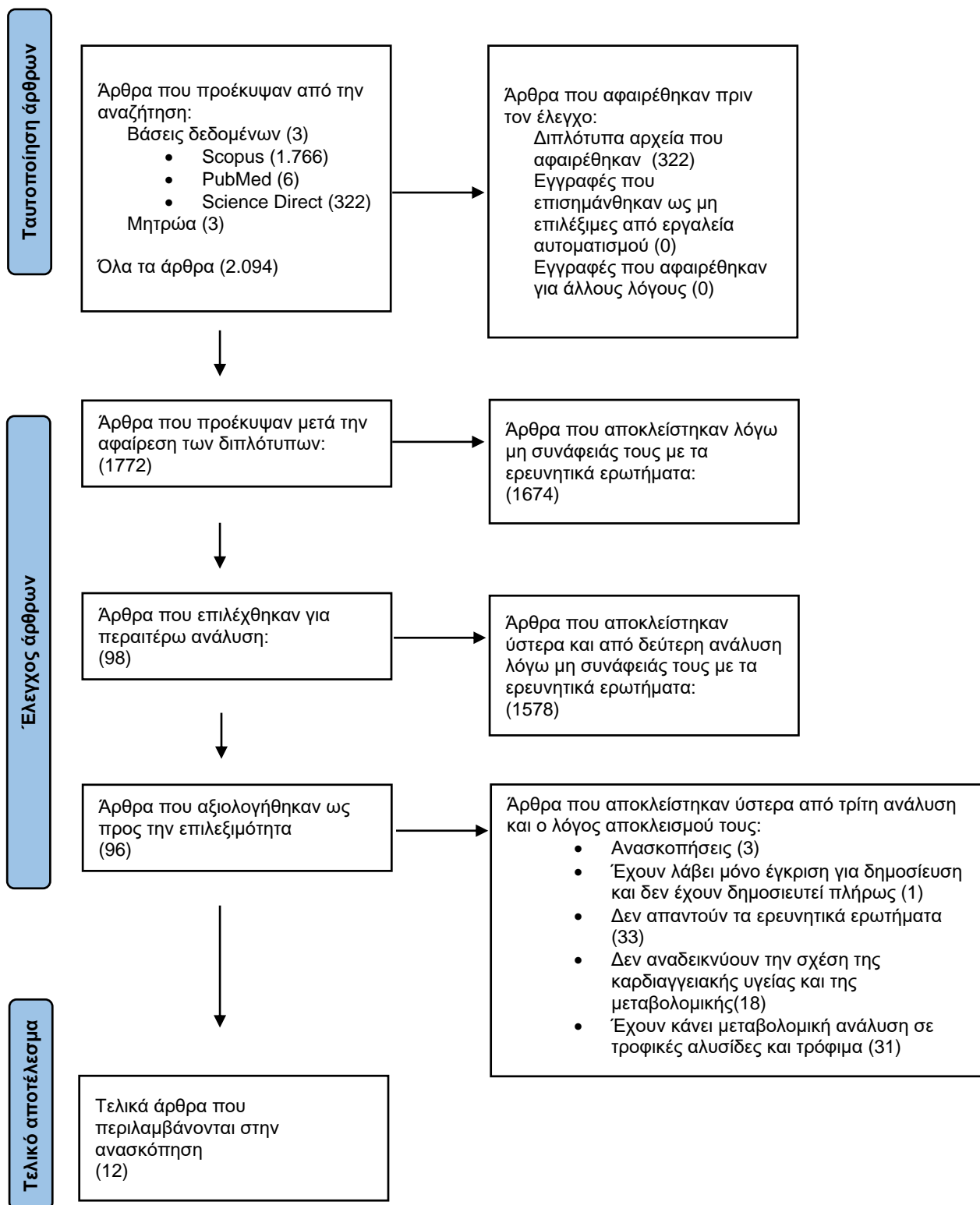
Πίνακας 7.2: Κριτήρια αποκλεισμού μελετών.

Κριτήρια αποκλεισμού:

1. Άρθρα συστηματικής ανασκόπησης ή και μετά-ανάλυσης
2. Συντακτικά άρθρα και άρθρα σχολιασμού
3. Κριτικές βιβλίων ή/και επιστολές
4. Πρωτόκολλα μελέτης

Η αναζήτηση βιβλιογραφικών πηγών διήρκησε από το Νοέμβριο του 2022 μέχρι τον Ιανουάριο του 2023 με βάσεις δεδομένων τις, Scopus, PubMed και Science Direct. Χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της λογικής Boolean (AND/OR/NOT) για την αναζήτηση εντός των βάσεων δεδομένων και συγκεκριμένα η λογική “Metabolomics OR Metabolomic Science OR Science of the Metabolism” AND “Cardiovascular Health OR Cardiovascular Disease OR Cardiovascular System OR Cardiovascular Disease Risk OR Cardiovascular Prevention OR Atherosclerosis OR Heart Attack OR Heart Failure OR Artery Disease”.

Η πορεία της αναζήτησης παρουσιάζεται **στο διάγραμμα 7.1**. Η αναζήτηση ξεκίνησε με 3 βάσεις δεδομένων και 3 μητρώα με το συνολικό αριθμό πηγών να ανέρχεται στα 2.094. Από αυτά 322 ήταν διπλότυπα ενώ κανένα άρθρο δεν αφαιρέθηκε πριν την διαλογή από αυτόματα εργαλεία ή για άλλους λόγους. Η διαλογή (screening) άρχισε με 1.772 πηγές ενώ από αυτές 1.674 αφαιρέθηκαν λόγω μη συνοχής με το ερευνητικό ενδιαφέρον της εργασίας. Συνεχίζοντας από τις 1.674 πηγές παρέμειναν οι 98 για τελική εξέταση και διαλογή. Στο τελικό στάδιο, 12 πηγές απαντούσαν στα ερευνητικά ερωτήματα ενώ από τις 86 που αφαιρέθηκαν 2 δεν μπορούσαν να παρέχουν πρόσβαση με χρήση του VPN του πανεπιστημίου, 3 είχαν περαστεί λανθασμένα στη βάση δεδομένων ως άρθρα και τελικά ήταν ανασκοπήσεις, 1 είχε εγκριθεί το μισό μέρος της και το υπόλοιπο έμενε να δημοσιευτεί, 32 απαντούσαν μερικός στα ερευνητικά ερωτήματα, 17 δεν αναδείκνυαν την σχέση της μεταβολομικής με τα καρδιαγγειακά και 31 εξέταζαν την μεταβολομική στα τρόφιμα και όχι στους παράγοντες του ανθρώπινου σώματος που σχετίζονται με τα καρδιαγγειακά.



Διάγραμμα 7.1: Διάγραμμα ανάδειξης πορείας έρευνας. Χρήση διαγράμματος ροής PRISMA 2020. (PRISMA, 2020).

8. Αποτελέσματα

8.1 Αποτελέσματα για το πρώτο ερευνητικό ερώτημα

«Πώς σχετίζεται η μεταβολομική με την καρδιαγγειακή υγεία σε πρωτογενές επίπεδο πρόληψης»

Έξι μελέτες απάντησαν στο πρώτο ερώτημα. Οι έρευνες που πραγματοποιήθηκαν έγιναν σε παγκόσμιο επίπεδο και συγκεκριμένα μία (1) στο Ηνωμένο Βασίλειο, μία (1) στην Νότιο Αφρική και τέσσερις (4) στην Ευρώπη, συγκεκριμένα μία (1) στην Ιταλία, μία (1) στην Ισπανία, μία (1) στην Φιλανδία και μια (1) στα μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Οι ηλικίες των ατόμων που συμμετείχαν στις έρευνες κυμαίνεται από 6 έως και 73 ετών με σταθμικό μέσο $x= 38,8$ έτη. Ο αριθμός των συμμετεχόντων κυμαίνεται από 26 έως και 2.160 . Οι έρευνες πραγματοποιήθηκαν από το 2012 έως και το 2022.

8.1.2 Σκοποί ερευνών πρώτου ερωτήματος

Οι 6 έρευνες είχαν ως κύριο σκοπό την αναγνώριση προληπτικών ή και προγνωστικών παραγόντων για καρδιαγγειακά νοσήματα μέσω της μεταβολομικής ανάλυσης. Οι αναλύσεις έγιναν με την μεταβολομική ανάλυση στα βιολογικά προϊόντα (αίμα, ούρα, κόπρανα) των συμμετεχόντων. Τρεις (3) έρευνες, μια στην Ισπανία, μία στην Ιταλία και μια στο Ηνωμένο Βασίλειο μελέτησαν τη συμβολή των μήλων (Felice, et al., 2019 ; Koutsos, et al., 2019), του παρθένου ελαιόλαδου (Felice, et al., 2019) και της μεσογειακής διατροφής ή της κατανάλωσης ξηρών καρπών (Galie, et al., 2021) στην καρδιαγγειακή υγεία και στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Δύο έρευνες μελέτησαν τη συμβολή της άθλησης στην προστασία της καρδιαγγειακής υγείας, η μια πραγματοποιήθηκε στα κράτη της Ευρωπαϊκής Ένωσης με πληθυσμό στόχο τους ενήλικες (Beutner, et al., 2022), ενώ η άλλη πραγματοποιήθηκε στη Φιλανδία με πληθυσμό στόχο τα παιδιά (Haarala, et al., 2022). Τέλος, μια έρευνα μελέτησε τους μεταβολίτες στα ούρα και στο αίμα των συμμετεχόντων στο ρίσκο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε σχέση με τους παράγοντες κινδύνου που παρουσιάζει κάθε ομάδα (du Toit, et al., 2022).

8.1.3 Μεθοδολογία μελετών

Από τις 6 μελέτες οι 2 μελέτες των Beutner, et al., 2022 και du Toit, et al., 2022 αποτελούσαν μελέτες κοορτής (σειράς) πληθυσμού ενώ οι υπόλοιπες 4, δηλαδή οι Felice, et al., 2019, Galie, et al., 2021, Haarala, et al., 2022 και Koutsos, et al., 2019 αποτελούσαν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές.

Στον **Πίνακα 8.1** αναφέρονται οι μελέτες που χρησιμοποίησαν στοχευμένη μεταβολομική και μη στοχευμένη μεταβολομική.

Πίνακας 8.1: Στοχευμένες και μη στοχευμένες μεταβολομικές μελέτες.

Χρήση στοχευμένης μεταβολομικής ανάλυσης
Beutner, et al., 2022
Haarala, et al., 2022
Χρήση μη στοχευμένης μεταβολομικής ανάλυσης
Felice, et al., 2019
Galie, et al., 2021
Koutsos, et al., 2019
du Toit, et al., 2022

8.1.4 Αποτελέσματα μελετών

Όλες οι μελέτες απάντησαν με επιτυχία στο ερευνητικό ερώτημα που είχε τεθεί. Οι μελέτες των Beutner, et al., 2022 και Haarala, et al., 2022 ανέδειξαν με επιτυχία τον ρόλο της άθλησης στην καρδιαγγειακή υγεία, τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες. Από την άλλη πλευρά, οι μελέτες των Felice, et al., 2019 και Koutsos, et al., 2019 παρουσιάζουν τα θετικά οφέλη της μεσογειακής διατροφής και των τροφίμων που εντάσσονται σε αυτή (μήλα και ελαιόλαδο) στη μείωση του ρίσκου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και κατά επέκταση στη διατήρηση της καρδιαγγειακής υγείας. Όσο αναφορά τη μελέτη των Galie, et al., 2021, αναφέρεται πως η κατανάλωση ξηρών καρπών δεν μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η μελέτη των du Toit, et al., 2022 αναφέρει τη συσχέτιση ενός δυσρυθισμένου μεταβολισμού με την

ανάπτυξη ενός καρδιαγγειακού νοσήματος. Τα αποτελέσματα αναφέρονται αναλυτικά στον **Πίνακα 8.2.**

Πίνακας 8.2: Ανασκόπηση των έξι (6) μελετών.

Συγγραφείς & χρονολογία	Χώρα διεξαγωγής έρευνας	Σκοπός έρευνας	Αριθμός συμμετεχόντων στην έρευνα	Μεθοδολογία που ακολούθησε η έρευνα	Εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν για την αποτύπωση των αποτελεσμάτων	Αποτελέσματα
Beutner, et al., 2022	Χώρες Ευρωπαϊκής Ένωσης	Συσχέτιση σωματικής άσκησης με την πρόληψη από καρδιαγγειακά νοσήματα και αναγνώριση μεταβολικών μεσολαβητών που παράγονται κατά την σωματική άσκηση και λειτουργούν προληπτικά κατά της αθηροσκλήρωσης.	Αρχικός αριθμός συμμετεχόντων 7.000. Τελική αξιολόγηση 2.160 συμμετέχοντες ηλικίας μεταξύ 62±11	Στοχευμένη μεταβολομική ανάλυση. Επιλέχθηκαν 61 μεταβολίτες και διερευνήθηκε η συσχέτισή τους με τη σωματική δραστηριότητα και τη μεταβολομική σε σχέση με την αθηροσκλήρωση.	Μεταβολομική ανάλυση στο αίμα των συμμετεχόντων.	Η σωματική δραστηριότητα (όχι καθημερινή) συσχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα αθηροσκλήρωσης με το σύνολο του αθηροσκληρωτικού φορτίου (σε αναλογία πιθανοτήτων) να είναι 0,76 (95% Δ.Ε), OR πλάκα εντός της καρωτίδας 0,79 (0,66-0,96) OR περιφερειακή αρτηριακή νόσο 0,74 (0,56-0,98). Συγχρόνως λόγω της άσκησης 8 μεταβολίτες συσχετίστηκαν με τον βαθμό της αθηροσκλήρωσης και της πρόληψής της.

<p>du Toit, et al., 2022</p>	<p>Νότια Αφρική</p>	<p>Βελτίωση της γνώσης γύρω από τις μεταβολικές οδούς που σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.</p>	<p>1.202 συμμετέχοντες ηλικίας 20-30 ετών με προφίλ κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου λόγω παραγόντων κινδύνου.</p>	<p>Μη στοχευμένη μεταβολομική ανάλυση. Ο πληθυσμός χωρίστηκε σε 4 ομάδες ανάλογα τον βαθμό που είχε τους παράγοντες κινδύνου (παχυσαρκία, σωματική αδράνεια, κατάχρηση αλκοόλ, υπέρταση, υπεργλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία και χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Ως ομάδα ελέγχου ορίστηκε η ομάδα που δεν είχε επαφή με κάποιον παράγοντα κινδύνου.</p>	<p>Μεταβολομική ανάλυση στα ούρα και το αίμα των συμμετεχόντων. Χρήση ερωτηματολογίου για τη συλλογή δημογραφικών δεδομένων και χωρισμός του πληθυσμού σε 4 ομάδες κινδύνου (0-1-2-3)</p>	<p>Οι παράγοντες κινδύνου ήταν περισσότεροι και συχνότεροι στα άτομα με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο σε σύγκριση με τις άλλες 3 ομάδες ($P \leq 0,024$). Επίσης οι βιοχημικοί δείκτες του οξειδωτικού στρες (κινάση, κρεατίνη, ολική γλουταθειόνη και ROS) ήταν υψηλότεροι στις ομάδες που είχαν επαφή με τους παράγοντες κινδύνου σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (όλες $P \leq 0,041$). Συμπερασματικά, μέσω της μεταβολομικής ανάλυσης, η έκθεση σε παράγοντες κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο σχετίζεται με την δυσλειτουργία του μεταβολισμού που προωθούν την ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου.</p>
-------------------------------------	---------------------	--	---	---	---	---

<p>Felice, et al., 2019</p>	<p>Ιταλία</p>	<p>Μελέτη της επίδρασης του έξτρα παρθένου ελαιόλαδου και της μαύρης σοκολάτας εμπλουτισμένη με μήλο στα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (σχετίζονται με την παρουσία καρδιαγγειακής νόσου).</p>	<p>Αρχικός αριθμός συμμετεχόντων 30. Τελική αξιολόγηση 26 συμμετέχοντες ηλικίας 25-65 ετών.</p>	<p>Μη στοχευμένη μεταβολομική ανάλυση. Ο πληθυσμός λάμβανε καθημερινά μια μπάρα μαύρης σοκολάτας 40g που περιείχε 10% έξτρα παρθένο ελαιόλαδο και μια μπάρα μαύρης σοκολάτας 40g που περιείχε 2,5% κόκκινα μήλα, για 28 ημέρες.</p>	<p>Μεταβολομική ανάλυση στα ούρα των συμμετεχόντων.</p>	<p>Η κατανάλωση έξτρα παρθένου ελαιόλαδου για 4 εβδομάδες παράγει μεταβολίτη ο οποίος μπορεί να βελτιώσει την λειτουργία του ενδοθηλίου με πιθανές θετικές και μακροπρόθεσμες συνέπειες στην καρδιαγγειακή υγεία. Η μαύρη σοκολάτα εμπλουτισμένη με μήλο δεν είχε κάποια επίδραση.</p>
------------------------------------	---------------	--	---	---	---	--

Galie, et al., 2021	Ισπανία	<p>Η εξέταση της μεσογειακής διατροφής σε σύγκριση με την κατανάλωση ξηρών καρπών στην μεγαλύτερη ευεργετική επίδραση στη μικροχλωρίδα του εντέρου και κατά επέκταση στη συμβολή στους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου</p>	<p>50 συμμετέχοντες ηλικίας 25-60 ετών με μεταβολικό σύνδρομο.</p>	<p>Μη στοχευμένη μεταβολομική ανάλυση. Ο πληθυσμός λάμβανε καθημερινά 50g ξηρών καρπών για 2 μήνες.</p>	<p>Μεταβολομική ανάλυση στα κόπρανα των συμμετεχόντων.</p>	<p>Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη μικροχλωρίδα του εντέρου αλλά υπήρχε θετική συσχέτιση 4 μεταβολιτών στα κόπρανα του πληθυσμού που ακολούθησε τη μεσογειακή διατροφή ενώ υπήρχε αρνητική επίδραση σε 9 μεταβολίτες του πληθυσμού που λάμβανε ξηρούς καρπούς. Συμπερασματικά, η μεσογειακή διατροφή αυξάνει σημαντικά το <i>Lachnospiraceae</i> NK4A136 και βελτιώνει το μεταβολικό κίνδυνο και μειώνει την εμφάνιση καρδιαγγειακού νοσήματος.</p>
---------------------	---------	---	--	---	--	--

<p>Haapala, et al., 2022</p>	<p>Φιλανδία</p>	<p>Συσχέτιση της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας (φυσικής δραστηριότητας) με τον καρδιοπροστατευτικό μεταβολίτη.</p>	<p>450 συμμετέχοντες ηλικίας 6-8 ετών.</p>	<p>Στοχευμένη μεταβολομική ανάλυση. Ο πληθυσμός χρησιμοποίησε το εργόμετρο για 10 λεπτά και 50 δευτερόλεπτα ενώ του ζητήθηκε να κρατήσει έναν σταθερό ρυθμό 70-80 στροφών ανά λεπτό.</p>	<p>Μεταβολομική ανάλυση στο αίμα των συμμετεχόντων και μέτρηση της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας με την χρήση εργομέτρου.</p>	<p>Η καρδιοαναπνευστική ικανότητα συσχετίστηκε άμεσα με την HDL ($\beta=0.138$, 95% CI=0.042 ως 0.135, $p=0.005$) του ορού αίματος, την ApoA1 ($\beta=0.145$, 95% CI=0.047 το 0.242, $p=0.003$), την γλουταμίνη ($\beta=0.161$, 95% CI=0.064 ως 0.257, $p=0.001$) και τη φαινυλαλανίνη ($\beta=0.187$, 95% CI=0.091 ως 0.283, $p<0.001$). Η παχυσαρκία ήταν ανεξάρτητη. Ενώ η παχυσαρκία εξηγούσε μέρος των συσχετίσεων μεταξύ της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας και της HDL, οι περισσότερες συσχετίσεις καρδιοαναπνευστικής ικανότητας και μεταβολιτών ήταν ανεξάρτητες από το λίπος, τη φυσική δραστηριότητα, την ποιότητα της διατροφής και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι η παχυσαρκία τροποποίησε τις συσχετίσεις της</p>
-------------------------------------	-----------------	---	--	--	--	---

						καρδιοαναπνευστικής ικανότητας με τη μέση διάμετρο της LDL και τη συγκέντρωση μικρών σωματιδίων HDL. Συμπερασματικά, η καρδιοαναπνευστική ικανότητα συνδέεται άμεσα με τον καρδιοπροστατευτικό μεταβολίτη στα παιδιά.
Koutsos, et al., 2019	Ηνωμένο Βασίλειο	Συσχέτιση της κατανάλωσης μίλων στα λιπίδια, στην αγγειακή λειτουργία και σε άλλους δείκτες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου.	50 συμμετέχοντες ηλικίας 51 ± 11 ετών με ήπια υπερχοληστερολαιμία.	Μη στοχευμένη μεταβολομική ανάλυση. Ο πληθυσμός κατανάλωνε 2 μίλα της ημέρα ή ένα σακχαρώδη ρόφημα μίλου για 8 εβδομάδες με 4 εβδομάδες έκπλυσης.	Μεταβολομική ανάλυση στο αίμα των συμμετεχόντων πριν και μετά την κατανάλωση.	Η κατανάλωση μίλων παράγει μεταβολίτη ο οποίος βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία και έχει ευεργετικές υποχοληστερολαιμικές και αγγειακές επιδράσεις.

8.2 Αποτελέσματα για το δεύτερο ερευνητικό ερώτημα

Πώς σχετίζεται η μεταβολομική με την καρδιαγγειακή υγεία σε δευτερογενές επίπεδο πρόληψης;

Έξι (6) πηγές απάντησαν στο πρώτο ερώτημα και απαντούσαν στα κριτήρια επιλογής. Οι έρευνες που πραγματοποιήθηκαν έγιναν σε όλο τον κόσμο και συγκεκριμένα μία (1) στην Ταϊβάν, μία (1) στην Ισπανία, μία (1) στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) ενώ οι άλλες τρεις (3) έγιναν σε χώρες κράτη και πρώην μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης, συγκεκριμένα στο Ηνωμένο Βασίλειο, στην Ιταλία, στην Σκωτία, στη Φιλανδία, στη Σουηδία, στη Δανία, στην Κροατία και στην Ολλανδία. Οι ηλικίες των ατόμων που συμμετείχαν στις έρευνες κυμαίνεται από 18 έως και 73 ετών με σταθμικό μέσο $x = 50,14$ έτη. Ο αριθμός των συμμετεχόντων κυμαίνεται από 77 έως και 10.741. Οι έρευνες πραγματοποιήθηκαν από το 2012 έως και το 2022.

8.2.1 Σκοποί ερευνών δεύτερου ερωτήματος

Οι 6 έρευνες έχουν ως κύριο σκοπό την αναγνώριση είτε νέων βιοδεικτών είτε περισσότερων πληροφοριών για τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι αναλύσεις έγιναν με τη μεταβολομική ανάλυση σε βιολογικά δείγματα (αίμα, ούρα, κόπρανα) των συμμετεχόντων. Συγκεκριμένα, στην έρευνα των Beutner, et al., 2022 που πραγματοποιήθηκε στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, μελετήθηκε η σχέση της φυσικής δραστηριότητας και της αθηροσκλήρωσης. Στην έρευνα των Liu, et al., 2022 που πραγματοποιήθηκε σε 5 χώρες της Ευρώπης (Κροατία, Ιταλία, Ολλανδία, Σουηδία και Σκωτία) οι ερευνητές στοχεύουν στη μελέτη των ωμικών φωσφολιπιδίων που συμμετέχουν στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση. Σε μια ακόμα έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε άλλες 5 χώρες της Ευρώπης (Φιλανδία, Γερμανία, Ιταλία, Δανία και Ηνωμένο Βασίλειο) από τους Canus, et al., 2019 οι ερευνητές αναλύουν την συσχέτιση των μεταβολιτών στην κυκλοφορία του αίματος με τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου στους Ευρωπαίους πολίτες. Στην έρευνα που έγινε στην Ισπανία από τους Osuna-Prieto, et al., 2021 ο σκοπός της είναι να αναδείξει τη σύνδεση μεταξύ των υψηλών επιπέδων ηλεκτρικού οξέος στο πλάσμα και της μεγαλύτερης πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος. Η έρευνα που πραγματοποιήθηκε στις Η.Π.Α, μελέτησε το ρόλο του αναστολέα σιμβαστατίνη (simvastatin) στην μείωση της

χοληστερίνης, της άλφα-τοκοφερόλης, της γάμα-τοκοφερόλης, της βιταμίνης E και του λαυρικού οξέος στον ορό του αίματος, τη συσχέτισή τους με τους μεταβολίτες των κυττάρων και κατά συνέπεια την μείωση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων (Trupp, et al., 2012). Τέλος, οι Chiang, et al., 2022 επιθυμούν να ταυτοποιήσουν μέσω της μελέτης τους τις οξυλιπίνες στον ορό του αίματος που σχετίζονται με την ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου.

8.2.2 Μεθοδολογία μελετών

Από τις 6 μελέτες οι 2 μελέτες των Beutner, et al., 2022 και Liu, et al., 2022 αποτελούσαν μελέτες κοορτής (σειράς) πληθυσμού, οι 3 των Cavus, et al., 2019, Osuna-Prieto, et al., 2021 και Trupp et al, 2012 αποτελούσαν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές ενώ η μελέτη των Chiang, et al., 2022 αποτελούσε μελέτη σειράς. Όλες οι μελέτες χρησιμοποίησαν στοχευμένη μεταβολομική ανάλυση εκτός από την μελέτη των Trupp et al. που χρησιμοποίησε μη μεταβολομική ανάλυση.

Στον **Πίνακα 8.3** αναφέρονται οι μελέτες που χρησιμοποίησαν στοχευμένη μεταβολομική ανάλυση.

Πίνακας 8.3: Στοχευμένες και μη στοχευμένες μεταβολομικές μελέτες.

Χρήση στοχευμένης μεταβολομικής ανάλυσης.
Beutner, et al., 2022
Cavus, et al., 2019
Liu, et al., 2022
Chiang, et al., 2022
Osuna-Prieto, et al., 2021
Χρήση μη στοχευμένης μεταβολομικής ανάλυσης.
Trupp, et al., 2012

8.2.3 Αποτελέσματα μελετών

Και οι 6 έρευνες απάντησαν στο ερευνητικό ερώτημα που τέθηκε. Συγκεκριμένα, στη μελέτη των Beutner, et al., 2022 προσδιορίστηκαν 11 μεταβολίτες που σχετίζονται άμεσα με την

δημιουργία αθηροσκλήρωσης στην καρωτίδα ενώ 6 ακόμα μεταβολίτες σχετίστηκαν με την αρτηριακή περιφερειακή νόσο. Στην έρευνα των Liu, et al., 2022, τα αποτελέσματα ανέδειξαν πως η σύγχρονη επίδραση 8 φωσφολιπιδίων σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την περιστατική καρδιακή υπέρταση. Οι Canus, et al., 2019 με τη δική τους έρευνα ανέδειξαν πως από τους 141 μεταβολίτες που χρησιμοποίησαν, οι 24 σχετίζονται άμεσα με την στεφανιαία νόσο. Η μελέτη των Osuna-Prieto, et al., 2021 συνέδεσε ότι τα υψηλά επίπεδα ηλεκτρικού οξέος με το προφλεγμονώδες πρότυπο Ω3, το σπλαχνικό λιπώδες ιστό και την αρνητική επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα των νέων ανθρώπων. Η μελέτη των Chiang, et al., 2022 ανέδειξε 4 οξυλιπίνες που σχετίζονται με την πιθανότητα νόσησης από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα. Τέλος, η μελέτη των Trupp, et al., 2012 προβάλλει τον ρόλο της συμβαστατίνης στη μείωση πιθανότητας εμφάνισης ενός καρδιαγγειακού νοσήματος. Τα αποτελέσματα αναφέρονται αναλυτικά στον **Πίνακα 8.4**.

Πίνακας 8.4: Ανασκόπηση των έξι (6) μελετών

Συγγραφείς & χρονολογία	Χώρα διεξαγωγής έρευνας	Σκοπός έρευνας	Αριθμός συμμετεχόντων στην έρευνα	Μεθοδολογία που ακολούθησε η έρευνα	Εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν για την αποτύπωση των αποτελεσμάτων	Αποτελέσματα
Beutner, et al., 2022	Χώρες Ευρωπαϊκής Ένωσης.	Συσχέτιση σωματικής άσκησης με την πρόληψη από καρδιαγγειακά νοσήματα και αναγνώριση μεταβολικών μεσολαβητών που παράγονται κατά τη σωματική άσκηση και λειτουργούν προληπτικά κατά της αθηροσκλήρωσης.	Αρχικός αριθμός συμμετεχόντων 7.000. Τελική αξιολόγηση 2.160 συμμετέχοντες ηλικίας μεταξύ 62±11	Στοχευμένη μεταβολομική ανάλυση. Επιλέχθηκαν 61 μεταβολίτες και διερευνήθηκε η συσχέτισή τους με τη φυσική δραστηριότητα και τη μεταβολομική πίσω από την αθηροσκλήρωση.	Μεταβολομική ανάλυση στο αίμα των συμμετεχόντων.	Από τους 61 μεταβολίτες οι 11 σχετίζονται με την δημιουργία αθηροσκλήρωσης στην καρωτίδα ενώ 6 σχετίζονται με την αρτηριακή περιφερειακή νόσο. Για πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου > 25% συσχετίστηκαν 4 μεταβολίτες. Συμπερασματικά, τα άτομα που δεν γυμνάζονται μεταβολίζουν 21

						μεταβολίτες που λειτουργούν αρνητικά για την καρδιαγγειακή υγεία.
Liu, et al., 2022	Χώρες Ευρώπης (Κροατία, Ιταλία, Ολλανδία, Σουηδία και Σκωτία).	Μελέτη των ωμικών φωσφολιπιδίων που συμμετέχουν στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση.	3.971 συμμετέχοντες μέσης ηλικίας 47.7 ετών.	Στοχευμένη μεταβολομική ανάλυση. Επιλέχθηκαν 151 φωσφολιπίδια αίματος που λειτουργούν κατά τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση.	Μεταβολομική ανάλυση στο αίμα των συμμετεχόντων.	Η έρευνα έδειξε πως η ταυτόχρονη επίδραση 8 φωσφολιπιδίων σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την περιστατική καρδιακή υπέρταση. Τα φωσφολιπίδια που ανευρέθηκαν ήταν τα PC 40:5, PE 38:3, PE 38:4, PE 38:6, PE 40:5 και PE 40:6
Cavus, et al., 2019	Χώρες Ευρώπης (Φιλανδία, Γερμανία, Ιταλία, Δανία και Ηνωμένο Βασίλειο).	Συσχέτιση των μεταβολιτών στην κυκλοφορία του αίματος με τον κίνδυνο εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου στους Ευρωπαίους πολίτες.	10.741 συμμετέχοντες μέσης ηλικίας 56.6 ετών.	Στοχευμένη μεταβολομική ανάλυση. 141 μεταβολίτες αναλύθηκαν για τη συσχέτισή τους με την στεφανιαία νόσο.	Μεταβολομική ανάλυση στο αίμα των συμμετεχόντων.	Από τους 141 μεταβολίτες, 24 συσχετίστηκαν με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου με $P \geq 0,5$. Οι 24 αυτοί μεταβολίτες ανήκουν σε 3 διαφορετικές μεταβολικές τάξεις οι οποίες είναι οι φωσφατιδυλοχολίνες, τα αμινοξέα και τα σφιγγολιπίδια. Συμπερασματικά, τα άτομα που πάσχουν ή θα πάσχουν μελλοντικά από στεφανιαία νόσο παρουσιάζουν αυτούς τους 24 μεταβολίτες στο αίμα τους και πριν την διάγνωση.

Chiang, et al., 2022	Ταϊβάν	Ταυτοποίηση των οξυλιπινών στον ορό του αίματος που σχετίζονται με την ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου.	77 συμμετέχοντες ηλικίας 50-60 ετών.	Στοχευμένη μεταβολομική ανάλυση. Εξετάστηκαν συγκεκριμένες οξυλιπίνες	Μεταβολομική ανάλυση στο αίμα των συμμετεχόντων.	4 οξυλιπίνες, συγκεκριμένα οι 13-oxo-ODE, 5-HETE, PGD2/PGE2 και 15-deoxy-PGJ2 (15d-PGJ2) συσχετίστηκαν άμεσα με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Η οξυλιπίνη 5-HETE συσχετίστηκε λιγότερο με την στεφανιαία νόσο όταν οι παράγοντες κινδύνου ήταν μόνο το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ και το εκπαιδευτικό επίπεδο.
Osuna-Prieto, et al., 2021	Ισπανία	Ανάδειξη της σύνδεσης μεταξύ των υψηλών επιπέδων ηλεκτρικού οξέος στο πλάσμα και της μεγαλύτερης πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος.	100 συμμετέχοντες ηλικίας 18-25 ετών.	Στοχευμένη μεταβολομική ανάλυση. Εξετάστηκαν τα ηλεκτρικά οξέα στο πλάσμα του αίματος.	Μεταβολομική ανάλυση στο αίμα των συμμετεχόντων.	Τα υψηλά επίπεδα ηλεκτρικού οξέος συσχετίζονται με το προφλεγμονώδες πρότυπο Ω3, το σπλαχνικό λιπώδες ιστό και κατά επέκταση το ρίσκο εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος.
Trupp, et al., 2012	Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής	Αξιολόγηση επίδρασης σιμβαστατίνης στον μεταβολισμό, στη μείωση της LDL χοληστερίνης και στη μείωση πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος.	100 συμμετέχοντες τυχαίας ηλικίας.	Μη στοχευμένη μεταβολομική ανάλυση. Ο πληθυσμός λάμβανε αγωγή 40mg σιμβαστατίνης καθημερινά για 6 εβδομάδες.	Μεταβολομική ανάλυση στο αίμα των συμμετεχόντων.	Η σιμβαστατίνη μειώνει τη LDL χοληστερίνη και επιδρά θετικά στους καρδιοπροστατευτικούς μεταβολίτες.

9. Συζήτηση

Η μεταβολομική ανάλυση έχει παρατηρηθεί ότι είναι ένα πολύτιμο εργαλείο για την ανάδειξη αλλαγών στο μεταβολικό προφίλ του καρδιαγγειακού συστήματος και κατ' επέκταση στη διατήρηση την καρδιαγγειακής υγείας και πρόληψης της νόσου (McGarrah, et al., 2018). Η μεταβολομική επιστήμη εμφανίστηκε στην επιστημονική κοινότητα το 1998 αλλά ως και το 2010 θεωρούταν αναδυόμενη, ενώ οι πρώτες πλήρεις και αναγνωρισμένες έρευνες εμφανίστηκαν το 2015, μετά και τη δημιουργία του χάρτη μεταβολιτών του καρδιαγγειακού συστήματος (Smith, 2019). Λόγω των προαναφερόμενων, το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας γύρω από τη συσχέτιση της μεταβολομικής και της καρδιαγγειακής υγείας είναι πρόσφατο, από το 2017 και μετά, και ακόμα δεν έχει ερευνηθεί σε βάθος. Η συστηματική ανασκόπηση των Cheng, et al. το 2017 ήταν μια πρώτη προσπάθεια ανάδειξης του ρόλου της μεταβολικής και παρέθεσε μελέτες που αναδεικνύουν το ρόλο της μεταβολομικής στην ανάδειξη νέων βιοδεικτών και στην καλύτερη πληροφόρηση γύρω από την παθογένεια της καρδιαγγειακής νόσου, αλλά οι περισσότερες μελέτες είχαν πραγματοποιηθεί πριν το 2015 που δημιουργήθηκε ο πρώτος χάρτης μεταβολιτών του καρδιαγγειακού συστήματος, με αποτέλεσμα να αποτελούν όλες μελέτες μη στοχευμένης μεταβολομικής ανάλυσης.

Σχετικά με το πρώτο ερευνητικό ερώτημα αναφορικά με τη σχέση της μεταβολομικής με την καρδιαγγειακή υγεία σε πρωτογενές επίπεδο πρόληψης, η πρώτη έρευνα που απάντησε στο ερώτημα, χρησιμοποίησε τη μεταβολομική ανάλυση και με επιτυχία έδειξε πως η σωματική άσκηση λειτουργεί προληπτικά ως προς την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης και στη διατήρηση της καρδιαγγειακής υγείας γενικότερα (Beutner, et al., 2022). Ανάλογα αποτελέσματα εμφάνισε και η έρευνα των Lavie, et al. το 2019, όπου μέσω της έρευνας τονίστηκε ο ρόλος της σωματικής άσκησης στην καρδιαγγειακή υγεία σε όλες τις ηλικίες.

Μια ακόμα έρευνα, μελέτησε επίσης την επίδραση της σωματικής δραστηριότητας στην καρδιαγγειακή υγεία εξετάζοντας έναν καρδιοπροστατευτικό μεταβολίτη με πληθυσμό στόχο παιδιά ηλικίας 6-8 ετών. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν πως υπήρχε άμεση συσχέτιση της καρδιοαναπνευστικής ικανότητας με τον καρδιοπροστατευτικό μεταβολίτη, της HDL χοληστερίνης και κατά συνέπεια την προστασία της καρδιαγγειακής υγείας (Haarala, et al., 2022). Η έρευνα των Gao, et al. το 2018 προσδίδει παρόμοια αποτελέσματα και συμφωνεί με το

συμπέρασα ότι η σωματική υγεία προστατεύει την καρδιοαναπνευστική και συνολική υγεία των παιδιών.

Συμπερασματικά, οι 2 έρευνες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση ανέδειξαν με επιτυχία τον ρόλο της σωματικής άσκησης στην προστασία της καρδιαγγειακής υγείας τόσο σε ενήλικο όσο και σε ανήλικο πληθυσμό, με την χρήση της μεταβολομικής ανάλυσης.

Υπήρξαν επίσης 3 έρευνες που μέσω της μεταβολομικής, εξέτασαν το ρόλο της διατροφής στην καρδιαγγειακή υγεία. Η πρώτη από αυτές, εξέτασε το παρθένο ελαιόλαδο και τη σοκολάτα εμπλουτισμένη με μήλο, 2 στοιχεία που έχουν σε προηγούμενες μελέτες αποδείξει τα οφέλη τους στην καλύτερη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος. Με τη χρήση της μεταβολομικής, φανερώθηκε πως υπήρξε άμεση συσχέτιση της κατανάλωσης του παρθένου ελαιόλαδου με τη βελτίωση της υγείας του ενδοθηλίου, κάτι το οποίο μπορεί μελλοντικά να αποφέρει θετικά αποτελέσματα στην καρδιαγγειακή υγεία του ατόμου. Από την άλλη πλευρά, δεν βρέθηκε συσχέτιση της μαύρης σοκολάτας εμπλουτισμένης με μήλο στη λειτουργία του ενδοθηλίου και του καρδιαγγειακού συστήματος (Felice, et al., 2019). Όσο αναφορά το παρθένο ελαιόλαδο, η έρευνα των Estruch, et al. το 2018 παραθέτει παρόμοια αποτελέσματα ως προς στην επίδρασή της στην καρδιαγγειακή υγεία.

Η δεύτερη έρευνα, εξέτασε την κατανάλωση μήλων σε σχέση με την αγγειακή λειτουργία και την καρδιαγγειακή υγεία. Οι ενδείξεις ήταν θετικές, με εμφάνιση ευεργετικών επιδράσεων στη λειτουργία του ενδοθηλίου και του καρδιαγγειακού συστήματος (Koutsos, et al., 2019) κάτι το οποίο παρουσίασαν και τα αποτελέσματα της έρευνα των Bondonno, et al. που πραγματοποιήθηκε το 2017.

Η τρίτη και τελική έρευνα γύρω από τη διατροφή, σύγκρινε τη μεσογειακή διατροφή με την κατανάλωση ξηρών καρπών ως προς τη συμβολή των 2 αυτών διατροφικών μοτίβων στους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου. Στα τελικά αποτελέσματα αναφέρεται πως η μεσογειακή διατροφή μειώνει το κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων ενώ η κατανάλωση ξηρών καρπών είχε αρνητική συσχέτιση (Galie, et al., 2021). Όπως και προηγουμένως, η έρευνα των Estruch, et al. το 2018 αναφέρει παρόμοια αποτελέσματα σχετικά με την κατανάλωση ξηρών καρπών στην καρδιαγγειακή υγεία.

Και οι 3 αυτές έρευνας μελέτησαν με επιτυχία μέσω της μεταβολομικής ανάλυσης τη συμβολή της διατροφής στην καρδιαγγειακή υγεία.

Στο ερευνητικό ερώτημα απάντησε επίσης μια έρευνα με σκοπό τη βελτίωση της γνώσης γύρω από τις μεταβολικές οδούς που σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου όπου και μελετήθηκαν οι παράγοντες κινδύνου (παχυσαρκία, σωματική αδράνεια, κατάχρηση αλκοόλ, υπέρταση, υπεργλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία και χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση) γύρω από την καρδιαγγειακή νόσο. Ύστερα από μεταβολομική ανάλυση φανερώθηκε πως τα άτομα που έρχονται σε επαφή με τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου έχουν αυξημένες πιθανότητες να νοσήσουν (du Toit, et al., 2022). Το συμπέρασμα αυτό απαντά με παρόμοιο τρόπο και χωρίς την χρήση της μεταβολομικής επιστήμης η έρευνα των Joseph, et al. που αναρτήθηκε το 2017.

Όσο αναφορά το πρώτο ερευνητικό ερώτημα που τέθηκε, οι 6 μελέτες απάντησαν με επιτυχία σε αυτό, δίνοντας ολοκληρωμένες απαντήσεις. Ωστόσο, θα ήταν επιθυμητό να είχαν απαντήσει στο ερώτημα και άλλες έρευνες με διαφορετική θεματολογία εκτός της διατροφής, της άσκησης και των παραγόντων κινδύνου, κάτι που αυτή τη δεδομένη στιγμή δεν ήταν ικανό να γίνει λόγω της περιορισμένης βιβλιογραφίας.

Όσο αναφορά το δεύτερο ερευνητικό ερώτημα «Πώς σχετίζεται η μεταβολομική με την καρδιαγγειακή υγεία σε δευτερογενές επίπεδο πρόληψης;», απαντήσεις έδωσαν 6 μελέτες.

Η πρώτη εξ' αυτών, εξέτασε τη σχέση 61 μεταβολιτών στη δημιουργία αθηροσκλήρωσης και γενικότερα την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Υπήρξαν 11 μεταβολίτες που σχετίστηκαν με την αθηροσκλήρωση και 4 μεταβολίτες που σχετίστηκαν με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου μεγαλύτερης του 25% (Beutner, et al., 2022). Η ανάλυση των μηχανισμών των μεταβολικών οδών του σώματος που πραγματοποίησαν οι Constantino, et al. το 2015 παραθέτει πως η ενδοθυλιακή και μιτοχονδριακή λειτουργία και ο τρόπος που μεταβολίζουν τον οργανισμό, έχουν συσχέτιση με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Μια δεύτερη έρευνα, μελέτησε τα ωμικά φωσφολιπίδια που συμμετέχουν στην αρτηριακή πίεση. Ο πληθυσμός ήταν ικανοποιητικός και τελικά 8 φωσφολιπίδια σχετίζονται άμεσα με την περιστατική καρδιακή υπέρταση (Liu, et al., 2022). Παρομοίως, η έρευνα των Kojadinovic, et al.

το 2016, ερευνήθηκε και ταυτοποιήθηκε πως τα φωσφολιπίδια κατέχουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και καρδιακής υπέρτασης.

Δύο έρευνες μελέτησαν τους μεταβολίτες γύρω από την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Η πρώτη των Cavus et al. το 2019 συσχέτισε άμεσα 24 μεταβολίτες από τους 141 που χρησιμοποιήθηκαν με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Η δεύτερη των Chiang et al. το 2022 συσχέτισε μέσω της μεταβολομικής ανάλυσης 4 οξυλιπίνες με την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου. Ο ρόλος των οξυλιπίνων στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων είχε μελετηθεί το 2018 από τους Pauls et. al όπου και παρουσιάστηκε η σύνδεση των οξυλιπίνων με την καρδιαγγειακή υγεία.

Η 5^η έρευνα που απάντησε στο 2^ο ερευνητικό ερώτημα, επέλεξε να αναδείξει την σχέση των υψηλών επιπέδων ηλεκτρικού οξέος στο πλάσμα με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Με επιτυχία συσχετίστηκαν τα υψηλά επίπεδα ηλεκτρικού οξέος με το προφλεγμονώδες πρότυπο Ω3 και κατά επέκταση το αυξημένο ρίσκο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (Osuna-Prieto, et al., 2021). Αντιθέτως, έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2015 ανέδειξε τον ρόλο των Ω3 λιπαρών ως προληπτικό παράγοντα στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων ενώ δεν αναφέρεται στα επίπεδα ηλεκτρικού οξέος με προφλεγμονώδες πρότυπο Ω3 (Jain, et al., 2015).

Η τελευταία έρευνα που απάντησε στο δεύτερο ερευνητικό ερώτημα εξέτασε την επίδραση της σιμβαστατίνης στον μεταβολισμό, στη μείωση της LDL χοληστερίνης και στη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Τελικό αποτέλεσμα ήταν πως η σιμβαστατίνη επιδρά θετικά στη μείωση της LDL χοληστερίνης και έχει οφέλη στους καρδιοπροστατευτικούς μεταβολίτες (Trupp, et al., 2012). Συγκριτικά με την έρευνα των Tarasov, et al. το 2014, τα αποτελέσματα παρουσιάζουν ομοιότητα, ειδικά ως προς το ποσοστό μείωσης της LDL χοληστερίνης.

Περιορισμοί έρευνας

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση χρησιμοποίησε 12 μελέτες για να απαντήσει στα ερευνητικά της ερωτήματα που απασχολούσαν τόσο τη συσχέτιση της μεταβολομικής σε πρωτογενές και δευτερογενές επίπεδο πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου όσο και στην πληροφόρηση γύρω από την παθογένεια της νόσου. Ο περιορισμός ως προς Αγγλική και Ελληνική γλώσσα μπορεί επίσης να λειτούργησε αρνητικά ως προς τη βιβλιογραφία, ειδικά όταν δεν υπήρχε καθόλου ελληνική βιβλιογραφία.

10. Συμπεράσματα

Η μεταβολομική επιστήμη μπορεί να δώσει απαντήματα ως προς την πρόληψη καρδιαγγειακών νόσων και τη διατήρηση της καρδιαγγειακής υγείας. Η παθογένεια των καρδιαγγειακών νοσημάτων μπορεί επίσης να εξηγηθεί μέσω της μεταβολομικής. Αν και η βιβλιογραφία είναι περιορισμένη, οι απαντήσεις που δίνονται είναι ολοκληρωμένες και παρέχουν άμεση γνώση γύρω από τη θεματολογία. Η επιστημονική κοινότητα μπορεί να χρησιμοποιήσει περισσότερο τη μεταβολομική ανάλυση για να απαντήσει σε περισσότερα ερωτήματα για την καρδιαγγειακή υγεία και νόσο, κάτι το οποίο θα προσφέρει ακόμα περισσότερες πληροφορίες και θα αναδείξει τη χρησιμότητα της μεταβολομικής στην υγεία. Τέλος, όσο αναφορά τη δημόσια υγεία, οι πληροφορίες που παρέχει η μεταβολομική μπορούν να λειτουργήσουν ως βάσεις για την ανάπτυξη νέων εργαλείων που στοχεύουν στη μείωση της νοσηρότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων αλλά και του αντίκτυπού της στην κοινωνία.

Βιβλιογραφία

American Heart Association, 2017. *What is Cardiovascular Disease?*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.heart.org/en/health-topics/consumer-healthcare/what-is-cardiovascular-disease>

[Πρόσβαση 2 1 2023].

American Heart Association, 2022. *Warning Signs of a Heart Attack*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-attack/warning-signs-of-a-heart-attack>

[Πρόσβαση 5 1 2023].

Australian Department of Health, 2020. *Metabolism*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.betterhealth.vic.gov.au/health/conditionsandtreatments/metabolism>

[Πρόσβαση 2 2 2023].

Baum, H., 2019. *Body Cells and Tissues*. [Ηλεκτρονικό]

Available at:

<https://www.uc.edu/content/dam/uc/ce/docs/OLLI/Page%20Content/very%20short%20presentation%20about%20Cells%20and%20Tissues.pdf>

[Πρόσβαση 1 2 2023].

Beutner, F. και συν., 2022. A metabolomic approach to identify the link between sports activity and atheroprotection. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2, 29(3), pp. 436-444.

Bondonno, N. και συν., 2017. The cardiovascular health benefits of apples: Whole fruit vs. isolated compounds. *Trends in Food Science & Technology*, 11, 69(2), pp. 243-256.

British Heart Foundation, 2022. *Angina - Causes, symptoms & treatments*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.bhf.org.uk/information-support/conditions/angina>

[Πρόσβαση 3 1 2023].

British National Health System, 2019. *Atherosclerosis (arteriosclerosis)*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.nhs.uk/conditions/atherosclerosis/>

[Πρόσβαση 2 1 2023].

British National Health System, 2022. *Cardiovascular disease*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.nhs.uk/conditions/cardiovascular-disease/>
[Πρόσβαση 3 1 2023].

Cavus, E. και συν., 2019. Association of Circulating Metabolites With Risk of Coronary Heart Disease in a European Population. *JAMA Cardiology*, 4(12), pp. 1270-1279.

Centers of Disease Control and Prevention, 2022. *Heart Attack*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: https://www.cdc.gov/heartdisease/heart_attack.htm
[Πρόσβαση 5 1 2023].

Cheng, S. και συν., 2017. Potential Impact and Study Considerations of Metabolomics in Cardiovascular Health and Disease. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, 10(2).

Chiang, K.-M. και συν., 2022. Identification of Serum Oxylipins Associated with the Development of Coronary Artery Disease: A Nested Case-Control Study. *Metabolites*, 30 5, 12(9), p. 495.

Cleveland Clinic, 2021. *Heart*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://my.clevelandclinic.org/health/body/21704-heart>
[Πρόσβαση 20 1 2023].

Cleveland Clinic, n.d. *Metabolism*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://my.clevelandclinic.org/health/body/21893-metabolism>
[Πρόσβαση 4 1 2023].

Constantino, S., Paneni, F. & Cosentino, F., 2015. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *The Journal of Physiology*, 22 9, 594(8), pp. 2061-2073.

Constantino, S., Paneni, F. & Cosentino, F., 2015. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *The Journal of Physiology*, 22 9, 594(8), pp. 2061-2073.

Cotter, D., Schugar, R. & Crawford, P., 2013. Ketone body metabolism and cardiovascular disease. *American Journal of Physiology*, 15 4.

Dekaboruah, E., Suryavanshi, M., Chettri, D. & Verma, A., 2020. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Achieves of Microbiology*, 10 6, Issue 202, pp. 2147-2167.

Depitala, A., Fanciulli, G., Maioli, M. & Delitala, G., 2017. Subclinical hypothyroidism, lipid metabolism and cardiovascular disease. *European Journal of Internal Medicine*, 3, Τόμος 38, pp. 17-24.

du Toit, W. και συν., 2022. Urinary metabolomics profiling by cardiovascular risk factors in young adults: the African Prospective study on Early Detection and Identification of Cardiovascular disease and Hypertension study. *Journal of Hypertension*, 8, 40(8).

EMBL'S European Bioinformatics Institute, 2020. *Metabolomics - An introduction*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.ebi.ac.uk/training/online/courses/metabolomics-introduction/what-is/>
[Πρόσβαση 3 1 2023].

Estruch, R. και συν., 2018. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *The New England Journal of Medicine*, 21 6, 378(34).

European Alliance for Cardiovascular Health, 2021. *CVD facts & figures*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.cardiovascular-alliance.eu/cvd-facts-figures/>
[Πρόσβαση 5 2 2023].

European Commission, 2020. *State of Health in the EU - GREECE - Country Health Profile 2019*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.oecd.org/greece/Greece-Country-Health-Profiles-2019-Launch-presentation.pdf>
[Πρόσβαση 6 2 2023].

European Heart Network, 2017. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://ehnheart.org/cvd-statistics.html>
[Πρόσβαση 5 2 2023].

European Society of Cardiology, 2019. *Atrial fibrillation set to affect more than 14 million over-65s in the EU by 2060*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/Atrial-fibrillation->

set-to-affect-more-than-14-million-over-65s-in-the-EU-by-2060

[Πρόσβαση 22 3 2023].

European Society of Cardiology, 2019. *Fact Sheets for Press*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Fact-sheets>

[Πρόσβαση 4 2 2023].

Eurostat, 2019. *Causes of death – diseases of the circulatory system, residents, 2019*.
[Ηλεκτρονικό]

Available at: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Causes of death %E2%80%93 diseases of the circulatory system, residents, 2019 Health2022.png](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=File:Causes_of_death_%E2%80%93_diseases_of_the_circulatory_system_residents_2019_Health2022.png)

[Πρόσβαση 5 2 2023].

Eurostat, 2019. *Causes of death statistics*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes of death statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes_of_death_statistics)

[Πρόσβαση 6 2 2023].

Felice, F. και συν., 2019. Effects of Extra Virgin Olive Oil and Apples Enriched-Dark Chocolate on Endothelial Progenitor Cells in Patients with Cardiovascular Risk Factors: A Randomized Cross-Over Trial. *Antioxidants*, 4 4, 8(4).

Ferrannini, E., Mark, M. & Mayoux, E., 2016. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. *Diabetes Care*, 11 6, 39(7), pp. 1108-1114.

Furuhashi, M., Saitoh, S., Shimamoto, K. & Miura, T., 2014. Fatty Acid-Binding Protein 4 (FABP4): Pathophysiological Insights and Potent. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, 8(S3), pp. 23-33.

Galie, S. και συν., 2021. Effects of the Mediterranean Diet or Nut Consumption on Gut Microbiota Composition and Fecal Metabolites and their Relationship with Cardiometabolic Risk Factors. *Molecular Nutrition & Food Research*, 31 7, 65(19).

Gao, Z. και συν., 2018. Physical Activity in Children's Health and Cognition. *BioMed Research International*, 25 6.

Haapala, E. και συν., 2022. Cross-sectional associations between cardiorespiratory fitness and NMR-derived metabolic biomarkers in children – the PANIC study. *Frontiers in Endocrinology*, 23 9.

Heart Foundation, n.d. *Arrhythmia (irregular heartbeats)*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.heartfoundation.org.nz/your-heart/heart-conditions/arrhythmia>
[Πρόσβαση 1 1 2023].

Hu, P. και συν., 2022. Association of healthy lifestyles on the risk of hypertension, type 2 diabetes mellitus, and their comorbidity among subjects with dyslipidemia. *Frontiers in Nutrition*, 6 9.

Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), 2010. *How does the blood circulatory system work?*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279250/>
[Πρόσβαση 29 1 2023].

International Atomic Energy Agency, 2021. *Nuclear Technique Provides Data to Define Four Phases of Metabolism in 'Landmark' Study*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.iaea.org/newscenter/news/nuclear-technique-provides-data-to-define-four-phases-of-metabolism-in-landmark-study>
[Πρόσβαση 3 2 2023].

Iorga, A. και συν., 2017. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biology of Sex Differences*, 24 10, 8(33).

Jain, A., Aggarwal, K. & Zhang, P., 2015. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 19(3), pp. 441-445.

John Hopkins Medicine, n.d. *Atherosclerosis*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/atherosclerosis>
[Πρόσβαση 1 1 2023].

John Hopkins Medicine, n.d. *Overview of the Vascular System*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/overview-of-the-vascular-system>
[Πρόσβαση 30 1 2023].

- Joseph, P. και συν., 2017. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1. *Circulation Research*, 19, 121(6), pp. 677-694.
- Kojadinovic, M. και συν., 2016. Consumption of pomegranate juice decreases blood lipid peroxidation and levels of arachidonic acid in women with metabolic syndrome. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 18, 97(6), pp. 1798-1804.
- Kolwicz Jr, S., Purohit, S. & Tian, R., 2013. Cardiac Metabolism and its Interactions With Contraction, Growth, and Survival of Cardiomyocytes. *Circulation Research*, 168, 113(5), pp. 603-616.
- Koutsos, A. και συν., 2019. Two apples a day lower serum cholesterol and improve cardiometabolic biomarkers in mildly hypercholesterolemic adults: a randomized, controlled, crossover trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2, 111(2), pp. 307-318.
- Lavie, C. και συν., 2019. Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circulation Research*, 282, Τόμος 124, pp. 799-815.
- Liu, J. και συν., 2022. A multi-omics study of circulating phospholipid markers of blood pressure. *SScientific Reports*, 121, 12(574).
- Manchester, M. & Anand, A., 2017. Chapter Two - Metabolomics: Strategies to Define the Role of Metabolism in Virus Infection and Pathogenesis. Στο: M. Kielian, T. Mettenleiter & M. Roossnick, επιμ. *Advances in Virus Research*. s.l.:Academic Press, pp. 57-81.
- Martinez-Gonzalez, M., Gea, A. & Ruiz-Canela, M., 2019. The Mediterranean Diet and Cardiovascular Health. *Circulation Research*, 13, 124(5), pp. 779-798.
- Mason, P., Libby, P. & Bhatt, D., 2020. Emerging Mechanisms of Cardiovascular Protection for the Omega-3 Fatty Acid Eicosapentaenoic Acid. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 263, Τόμος 40, pp. 1135-1147.
- Mayo Clinic, 2022. *Arteriosclerosis / atherosclerosis*. [Ηλεκτρονικό] Available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/arteriosclerosis-atherosclerosis/symptoms-causes/syc-20350569>
[Πρόσβαση 3 1 2023].

Mayo Clinic, 2022. *Heart arrhythmia*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/heart-arrhythmia/symptoms-causes/syc-20350668>

[Πρόσβαση 1 1 2023].

McGarrah, R. και συν., 2018. Cardiovascular Metabolomics. *Circulation Research*, 27 4, 122(9), pp. 1238-1258.

Moore, K., Dalley, A. & Agur, A., 2010. 1. Θώρακας. Στο: C. Taylor, επιμ. *Κλινική Ανατομία*. Βαλτιμόρη: Circle Graphics, pp. 146-160.

National Association of Chronic Disease Directors, n.d. *CARDIOVASCULAR HEALTH*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://chronicdisease.org/page/cardiovascularhealth/>

[Πρόσβαση 4 1 2023].

National Cancer Institute of the United States of America, n.d. *Metabolite on Dictionary*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/metabolite>

[Πρόσβαση 3 1 2023].

National Cancer Institute, 2018. *Circulatory Pathways*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://training.seer.cancer.gov/anatomy/cardiovascular/blood/pathways.html>

[Πρόσβαση 29 1 2023].

National Health System Inform - Scotland, 2022. *Common heart conditions*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.nhsinform.scot/illnesses-and-conditions/heart-and-blood-vessels/conditions/common-heart-conditions>

[Πρόσβαση 1 1 2023].

National Health System Inform - Scotland, 2022. *Heart failure*. [Ηλεκτρονικό]

Available at: <https://www.nhsinform.scot/illnesses-and-conditions/heart-and-blood-vessels/conditions/heart-failure/>

[Πρόσβαση 4 1 2023].

Osuna-Prieto, F. και συν., 2021. Elevated plasma succinate levels are linked to higher cardiovascular disease risk factors in young adults. *Cardiovascular Diabetology*, 20(51).

Page, M. και συν., 2021. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ - Research Methods and Reporting*, 4 1, 372(71).

Patti, G., Yanes, O. & Siuzdak, G., 2012. Metabolomics: the apogee of the omics trilogy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, Τόμος 13, pp. 263-269.

Pauls, S. και συν., 2020. Impact of Age, Menopause, and Obesity on Oxylipins Linked to Vascular Health. *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 31 12, 41(2), pp. 883-897.

PRISMA, 2020. *Key Documents*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.prisma-statement.org/>
[Πρόσβαση 4 1 2023].

PRISMA, 2020. *PRISMA Flow Diagram*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>
[Πρόσβαση 4 1 2023].

Queensland Government, 2020. *What is my metabolism and how does it work?*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.health.qld.gov.au/news-events/news/what-is-my-metabolism-and-how-does-it-work>
[Πρόσβαση 2 2 2023].

Roessner, U. & Bowne, J., 2018. What is metabolomics all about?. *BioTechniques*, 46(5).

Scitable by Nature Education, 2010. *Eukaryotic Cells*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.nature.com/scitable/topicpage/eukaryotic-cells-14023963/>
[Πρόσβαση 1 2 2023].

Sleeman, K. και συν., 2019. The escalating global burden of serious health-related. *The Lancet Global Health*, 7, 7(7), pp. 883-892.

Smith, Y., 2019. *History of Metabolomics*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.news-medical.net/life-sciences/History-of-Metabolomics.aspx>
[Πρόσβαση 8 2 2023].

Sonnweber, T. και συν., 2018. Arachidonic Acid Metabolites in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 10, 19(11).

Tarantino, C., 2021. *Eukaryotic Cell*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.osmosis.org/answers/eukaryotic-cell>
[Πρόσβαση 31 1 2022].

Tarasov, K. και συν., 2014. Molecular Lipids Identify Cardiovascular Risk and Are Efficiently Lowered by Simvastatin and PCSK9 Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1 1, 99(1), pp. E45-E52.

The Texas Heart Institute, n.d. *Heart Anatomy*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/heart-anatomy/>
[Πρόσβαση 19 1 2023].

Trupp, M. και συν., 2012. Metabolomics Reveals Amino Acids Contribute to Variation in Response to Simvastatin Treatment. *PLoS ONE*, 9 7, 7(7).

University of Medicine and Health Sciences, 2022. *Systematic Reviews*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://libguides.rcsi.ie/systematicreviews>
[Πρόσβαση 3 1 2023].

World Health Organization, 2021. *Cardiovascular diseases (CVDs)*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
[Πρόσβαση 4 1 2023].

Αιγυπτίδου, Μ. -. Ν., Κορφιάτη, Α. & Κουρσούμη, Ρ., 2011. Το κυκλοφορικό σύστημα. Στο: *Ανατομία - Φυσιολογία*. Αθήνα: Ινστιτούτο Τεχνολογίας Υπολογιστών & Εκδόσεων «Διόφαντος», p. 51.

Γιαννακούρης, Ν., Νικολιουδάκης, Ν. & Κοκκορόγιαννης, Θ., 2015. *ΑΣΚΗΣΗ: ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ: ΠΡΟΚΑΡΥΩΤΙΚΟ – ΕΥΚΑΡΥΩΤΙΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/4082/2/02_chapter_2.pdf
[Πρόσβαση 1 2 2023].

Δουδουσάκη, Δ., 2015. *Το Κύταρρο: Η βασική μονάδα της ζωής*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://slideplayer.gr/slide/2631801/>
[Πρόσβαση 1 2 2023].

Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία, 2023. *Αρχική Σελίδα*. [Ηλεκτρονικό]
Available at: <https://www.hcs.gr/>
[Πρόσβαση 6 2 2023].

Ελληνική Στατιστική Αρχή, 2022. *Αιτίες θανάτου: έτος 2019*. [Ηλεκτρονικό]
Available at:
https://www.statistics.gr/el/statistics?p_p_id=documents_WAR_publicationsportlet_INSTANCE_qDQ8fBKKo4lN&p_p_lifecycle=2&p_p_state=normal&p_p_mode=view&p_p_cacheability=cacheLevelPage&p_p_col_id=column-2&p_p_col_count=4&p_p_col_pos=1&documents_WAR_publicat
[Πρόσβαση 6 2 2023].

Καστορίνης, Α. και συν., 2011. Κυκλοφοριακό Σύστημα. Στο: Π. Ινστιτούτο, επιμ. *Βιολογία (Α' Λυκείου)*. σ.λ.:ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ ΚΑΙ ΕΚΔΟΣΕΩΝ «ΔΙΟΦΑΝΤΟΣ».

Χανιώτης, Φ. & Χανιώτης, Δ., 2015. Καρδιά και Κυκλοφορία. Στο: *Φυσιολογία*. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσα, pp. 139-141.