ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας & Διατροφής

Πτυχιακή Μελέτη

Διατροφικά Πρότυπα και Πρώιμοι Δείκτες Αθηρωμάτωσης σε ασθενείς με Αυτοάνοσα Νοσήματα

Μοιράγια Μαρούσα

Α.Μ: 21027

Τριμελείς Επιτροπή:

Καράτζη Κ.

Γιαννακούλια Μ.

Κοντογιάννη Μ.

ΑΘΗΝΑ , 2015

Αφιερωμένη στη γιαγιά μου

Ευχαριστίες

Τις πιο θερμές μου ευχαριστίες θα ήθελα να δώσω στη κυρία Καράτζη Καλλιόπη για την αμέριστη και πολύτιμη βοήθεια της όλο αυτό διάστημα καθώς και για τις εύστοχες παρατηρήσεις της, χωρίς τις οποίες θα ήταν αδύνατη η εκπόνηση της πτυχιακής μου μελέτης. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την κυρία Αισώπου Ευαγγελία για την άψογη συνεργασία που είχαμε. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω μέσα από την καρδιά μου την Φρύνη και τον Γιάννη που ήταν πάντα δίπλα μου και με στήριξαν με πολλούς διαφορετικούς τρόπους.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη……7

Abstract

1.Εισαγωγή

1.1 Αυτοάνοσα Νοσήματα

1.1.1 Ορισμός και επιδημιολογικά δεδομένα αυτοάνοσων νοσημάτων….....**10**

1.1.2 Παθογενετικοί μηχανισμοί αυτοάνοσων νοσημάτων……...……**13**

1.1.3 Κλινική εικόνα αυτοάνοσων διαταραχών…….…….…**15**

1.1.4 Καρδιαγγειακός κίνδυνος και αυτοάνοσα νοσήματα…….....……**17**

1.1.5 Αυτοάνοσα νοσήματα και διατροφή…….……**19**

1.2 Αγγειακή λειτουργία σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις……..….26

1.2.1 Καρδιαγγειακά νοσήματα και παράγοντες κινδύνου……...….26

1.2.2 Φυσιολογική δομή και λειτουργία των αγγείων……...28

1.2.2.1 Ενδοθήλιο-Ενδοθηλιακή λειτουργία…….……**30**

1.2.3 Αγγειακή δυσλειτουργία…….….....…31

1.2.3.1 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία…….…….…**32**

1.2.3.2 Αρτηριακή σκληρία……...……... **33**

1.2.3.3 Αγγειακή αναδιαμόρφωση……..……...**34**

1.2.3.4 Αθηροσκλήρωση……...……**36**

1.2.4 Πρώιμοι δείκτες αθηροσκλήρωσης……...38

1.2.4.1 Πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης και αυτοάνοσα νοσήματα……..……...…**43**

1.2.4.2 Πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης και διατροφή…….……**44**

1.3 Φλεγμονή……...……..……..47

1.3.1 Μηχανισμοί φλεγμονής……...…..……**47**

1.3.2 Φλεγμονή και αθηροσκλήρωσης…….…….……**48**

1.3.3 Φλεγμονή και αυτοάνοσες ασθένειες……..……..……**49**

1.3.4 Φλεγμονή, αθηροσκλήρωση και αυτοάνοσες ασθένειες…….……**50**

1.4 Διατροφικά πρότυπα…….……..54

1.4.1 Διατροφικά πρότυπα και αυτοάνοσα νοσήματα……....**55**

1.4.2 Διατροφικά πρότυπα και φλεγμονή …….……**56**

1.4.3 Διατροφικά πρότυπα και πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης…….……..**61**

1.5 Σκοπός…….……65

2. Μεθοδολογία…….....66

2.1 Πειραματικό πρωτόκολλο…….……..**66**

2.1.1.1 Μέτρηση ύψους – Σωματικού βάρους……...……**67**

2.1.1.2 Δοκιμές αίματος……...……..**68**

2.1.1.3 Αγγειακός έλεγχος……...……..**68**

2.2 Διατροφική Αξιολόγηση……...…….……..……...……72

2.3 Στατιστική ανάλυση……..…….……..…….77

2.3.1 Αναγνώριση των διατροφικών προτύπων…….…….77

3. Αποτελέσματα……..….…..80

3.1 Χαρακτηριστικά του πληθυσμού…….…….……...**80**

3.2 Διατροφικοί παράγοντες και διατροφικά πρότυπα……...……...…**81**

3.3 Συσχέτιση διατροφικών προτύπων με δείκτες πρώιμης αθηρωμάτωσης σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα…….…….….**82**

4. Συζήτηση……...…89

5. Βιβλιογραφία……...…….95

Εισαγωγή: Επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες τις τελευταίες δεκαετίες ερευνούν τη σχέση της διατροφής με τη φλεγμονή καθώς και με ασθένειες που σχετίζονται με αυτήν όπως τα αυτοάνοσα νοσήματα. Μάλιστα, όπως έχει αποδειχθεί η φλεγμονή διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην αθηροσκληρωτική διαδικασία, όπως και η διατροφή, με αποτέλεσμα να διερευνάται η συσχέτιση της διατροφής με τους πρώιμους δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης και την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο, ολοένα και περισσότερες μελέτες την τελευταία δεκαετία εξετάζουν την διατροφή υπό μορφή διατροφικών προτύπων και λιγότερο με τη μορφή μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών και τροφίμων. Αν και τα ερευνητικά δεδομένα που προσεγγίζουν ολιστικά τη διατροφή είναι περιορισμένα έχει φανεί ότι ορισμένα διατροφικά πρότυπα μπορούν να επιδράσουν θετικά στους πρώιμους αθηρωματικούς δείκτες περιορίζοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου. Επίσης, παρά τον περιορισμένο αριθμό ερευνών είναι εμφανές ότι συγκεκριμένα διατροφικά πρότυπα σχετίζονται με την εμφάνιση και την κλινική εικόνα των αυτοάνοσων διαταραχών καθώς επηρεάζουν τα επίπεδα συστηματικής φλεγμονής. Παρόλα αυτά μέχρι σήμερα δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία μελέτη που να διερευνά τη σχέση ανάμεσα στα διατροφικά πρότυπα και τους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης σε ασθενείς αυτοάνοσων - φλεγμονωδών παθήσεων, καθώς οι αυξημένες φλεγμονώδεις διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στους ασθενείς αυτούς, μπορεί να συμβάλουν στη διαδικασία πρώιμης αθηροσκλήρυνσης.

Σκοπός: Σκοπό της παρούσας μελέτης, αποτελεί η διερεύνηση των πιθανών συσχετίσεων που υπάρχουν μεταξύ των διαφόρων διατροφικών προτύπων με τους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα.

Μεθοδολογία: Ο πληθυσμός της παρούσας μελέτης αποτελείται από 258 εθελοντές, εκ των οποίων οι 139 πάσχουν από κάποιο αυτοάνοσο ενώ οι υπόλοιποι 119 δεν πάσχουν από κάποιο φλεγμονώδες. Οι πάσχοντες από αυτοάνοσο νόσημα είχαν μέσο όρο ηλικίας τα 53,04± 12,71έτη και μέσο όρο Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) 26,93± 4,85 kg/m^2. Οι μη πάσχοντες από αυτοάνοσο νόσημα είχαν μέσο όρο ηλικίας τα 54,63 ± 12,557έτη και μέσο όρο Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) 28,10 ± 5,85. Οι εθελοντές προσήλθαν στο εργαστήριο καρδιαγγειακής έρευνας της Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του γενικού νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό» κατά τις πρωινές ώρες και υπεβλήθησαν σε ανθρωπομετρικές μετρήσεις (σωματικό βάρος και ύψος), αιματολογικές, καθώς επίσης και σε πλήρη αγγειακό έλεγχο με μη παρεμβατικές μεθόδους. Ακολούθησε διατροφική αξιολόγηση με τη βοήθεια διπλών τηλεφωνικών ανακλήσεων εικοσιτετραώρου και η διατροφική πρόσληψη των συμμετεχόντων αναλύθηκε σε επίπεδο ομάδων τροφίμων, μάκρο- και μικροθρεπτικών συστατικών. Για τον έλεγχο των πιθανών συσχετίσεων ανάμεσα στα διατροφικά πρότυπα που κατανάλωνε ο υπό

μελέτη πληθυσμός μας και τους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης πραγματοποιήθηκε απλή γραμμική παλινδρόμηση με το στατιστικό λογισμικό Statistical Package for Social Sciences software (SPSS version 21.0).

Αποτελέσματα: Από τον πληθυσμό μας προέκυψαν τρία διατροφικά πρότυπα. Το 1^{ο} διατροφικό πρότυπο χαρακτηρίζεται από αυξημένη κατανάλωση ελαιολάδου, οσπρίων και λαχανικών, το 2^{ο} από αυξημένη κατανάλωση ζάχαρης, μελιού, γλυκών, αναψυκτικών και καφέ ενώ το 3^{ο} από dressings, λιπαρών σαλτσών, βουτύρου και πρόχειρο φαγητού. Τα διατροφικά πρότυπα που προέκυψαν δεν φάνηκε να επιδρούν στο PWV, στο AI, στο IMT και στις κεντρικές και περιφερικές πιέσεις ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη αυτοάνοσου νοσήματος.

Συζήτηση: Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της δεδομένης μελέτης προκύπτει ότι τα διατροφικά πρότυπα δεν συσχετίζονται με τους πρώιμους αθηρωματικούς δείκτες σε ασθενείς με αυτοάνοσες διαταραχές. Δεδομένης της έλλειψης παρόμοιας μελέτης, η παρούσα μελέτη αποτελεί μία σημαντική πρώτη εικόνα για τη σχέση των διατροφικών προτύπων με την υποκλινική αθηρωμάτωση στον αυτοάνοσο πληθυσμό αλλά κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω διερεύνηση για την επαλήθευση των αποτελεσμάτων μας.

ABSTRACT

Introduction: For years now, epidemiological and clinical studies are taking place in order to be investigated the influence of diet on inflammation as well as on the relative to it diseases such as autoimmune diseases. The inflammation plays a key role in the atherosclerotic process and as a result more and more studies over the past investigate the correlation between the diet, the early atherosclerotic indicators and the development of cardiovascular disease. However, an increasing number of studies over the past decade examine the diet as dietary patterns instead as individual nutrients and food. Although, there are not many studies that have approached holistic the nutrition some results show that some dietary patterns have a positive influence on early atherosclerotic indicators and on the risk of developing cardiovascular disease. In addition, despite the limited number of investigations it is clear that certain dietary patterns associated with the onset and the clinical image of autoimmune disorders and affect the levels of systemic inflammation. Of particular interest is the investigation of correlation between dietary patterns and early atherosclerosis indicators to patients with autoimmune - inflammatory diseases, while the increased inflammatory levels in these patients may contribute to the process of early atherosclerosis.

Purpose: The aim of this study is the investigation of possible correlations between the dietary patterns and the early atherosclerosis indicators in patients with autoimmune diseases.

Methodology: The study population consists of 258 subjects, of whom 139 suffer from an autoimmune disease while the other 119 do not suffer from any inflammatory disease. The patients with autoimmune disease had am average age of 53, 04 ± 12,705 years and an average body mass index (BMI) 26,93 ± 4,85 kg / m2. Non suffering from autoimmune disease had an average age of 54, 63 ± 12,557eti and an average body mass index (BMI) 28,10 ± 5,85. Participants attended the Cardiovascular Research Laboratory, First department of Propaedeutic and Internal Medicine , Athens University Medical School , at ’’Laikon’’ Hospital early in morning and they underwent anthropometric measurements (weight and height), blood tests , as well as full vascular assessment and nutritional assessment through two 24-hour telephone recalls. The nutritional intake of the patients was analyzed at the level of food groups and macro- and micronutrients. To examine the possible correlations between the dietary patterns that consumed by the volunteers and early atherosclerosis indicators a simple linear regression was performed with the statistical software Statistical Package for Social Sciences software (SPSS version 21.0).

Results: Our population consumes three dietary patterns. The first dietary pattern characterized by high consumption of olive oil, legumes and vegetables, the second by increased consumption of sugar, honey, sweets, coffee and soft drinks while the 3rd of dressings, fatty sauces , butter and junk food. These dietary patterns did not appear to affect the PWV, the AI, the IMT and the central and peripheral pressures regardless of the existence or not of autoimmune disease.

Discussion: According to the results of a given study, it is concluded that dietary patterns did not affect the early atherosclerotic indicators in patients with autoimmune disorders. However, the conclusions concern the dietary patterns which consumed by the population of our study and not all dietary habits. So we acquired an important insight into the possible non-correlation of dietary patterns with subclinical atherosclerosis in autoimmune population but it is necessary to further investigate to verify our results.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

1.1.1 Ορισμός και επιδημιολογικά δεδομένα αυτοάνοσων νοσημάτων

Τα αυτοάνοσα κλινικά σύνδρομα ορίζονται ως τα κλινικά σύνδρομα που προκαλούνται από την ενεργοποίηση των μηχανισμών της επίκτητης ανοσίας, δηλαδή των Β ή/και Τ λεμφοκυττάρων, σε απουσία ενεργούς λοίμωξης ή άλλης διακριτής αιτίας. Αν και πρόκειται για μια ομάδα νοσημάτων με μεγάλη ετερογένεια ως προς την επιδημιολογία αλλά και ως προς τις κλινικές εκδηλώσεις κοινό χαρακτηριστικό τους αποτελεί ότι το ανοσολογικό σύστημα στρέφεται εναντίον κυττάρων, ιστών και οργάνων του ίδιου του οργανισμού. Εξαιτίας των ετερογενών κλινικών τους εκδηλώσεων επικρατεί μια ασάφεια στα κριτήρια βάση των οποίων ένα νόσημα χαρακτηρίζεται αυτοάνοσο. Παρόλα' αυτά, υπάρχει ένας αδρός διαχωρισμός των αυτοάνοσων διαταραχών σε δύο είδη: τα συστηματικά όπου παρατηρούνται εκδηλώσεις βλαβών από όργανα πολλών συστημάτων και τα οργανοειδικά όπου πάσχει ένα και μόνο όργανο. Στον πίνακα που ακολουθεί παρατίθενται ορισμένοι από τους συνηθέστερους τύπους αυτοάνοσων διαταραχών (Μουτσόπουλος 2006; Alexandra Zhernakova 2013):

ΝΟΣΗΜΑ	ΟΡΓΑΝΟ-ΣΤΟΧΟΣ
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ	
Ρευματοειδής αρθρίτιδα(ΡΑ)	Αρθρώσεις, Πνεύμονες, Καρδιά
Συστηματικός ερυθηματώδης Λύκος (ΣΕΛ)	Καρδιά, Αρθρώσεις, Δέρμα, Ήπαρ, Πνεύμονες, Νεφρά, Νευρικό Σύστημα
Σκληρόδερμα	Δέρμα, Έντερο, Πνεύμονας
Κοκκιωμάτωση Wegener	Αιμοφόρα αγγεία, Πνεύμονες, Νεφρά
Σύνδρομο Sjogren	Σιελογόνοι αδένες, Δακρυϊκοί αδένες, Αρθρώσεις
ΟΡΓΑΝΟΕΙΔΙΚΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ	
Θυρεοειδίτιδα	Θυρεοειδής
Φλεγμονώδης νόσοι του εντέρου	Έντερο(χρόνια φλεγμονή)
Σκλήρυνση κατά πλάκας	Κεντρικό νευρικό σύστημα
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1	Β παγκρεατικά κύτταρα
Νόσος Addison	Φλοιός επινεφριδίων
Πρωτοπαθής χολική κίρρωση, σκληρωτική χολαγγειίτιδα, αυτοάνοση ηπατίτιδα	Ήπαρ
Ψωρίαση	Δέρμα (χρόνια φλεγμονή)

Η επιδημιολογία των αυτοάνοσων νοσημάτων είναι δύσκολο να μελετηθεί συνολικά εφόσον, όπως αναφέρθηκε, πρόκειται για εξαιρετικά ετερογενή ομάδα. Ωστόσο μελέτες που έλαβαν χώρα έως σήμερα και εξετάζουν επιμέρους ομάδες των αυτοάνοσων διαταραχών μας παρέχουν μια αρκετά προσεγγιστική εικόνα. Η πρώτη πλήρης μελέτη για την επιδημιολογία των αυτοανόσων ασθενειών έγινε το 1996 στις ΗΠΑ όπου διερευνήθηκαν 24 επιλεγμένα αυτοάνοσα νοσήματα. Ο συνολικός επιπολασμός τους ήταν 3,2% ενώ πάνω από 90% περίπου των ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα, έπασχαν από νόσο του Graves/υπερθυρεοειδισμό, σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι, ρευματοειδή αρθρίτιδα και κακοήθη αναιμία (Cooper, Bynum et al. 2009). Σε άλλη μελέτη όπου διεξήχθη πιο πρόσφατα στις ΗΠΑ βρέθηκε ότι τα αυτοάνοσα νοσήματα είναι μεταξύ των δέκα κυριότερων αιτιών θανάτου σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (L. S. Gold 2007). Επιπλέον, εξίσου πρόσφατη ανασκόπηση στην διεθνή βιβλιογραφία αρίθμησε περίπου 80 αυτοάνοσες διαταραχές με τον συνολικό εκτιμώμενο επιπολασμό να είναι 4,5%. Πιο συγκεκριμένα 2,7% για τους άνδρες και 6,4% για τις γυναίκες. Για συγκεκριμένες μάλιστα ασθένειες, ο επιπολασμός κυμαίνεται από 1% έως $1/10^5$ ενώ η πιο κοινή μέση ηλικία ανάπτυξης τους είναι τα 40-45 χρόνια (Scott M. Hayter 2012). Στον ελληνικό χώρο δεν υπάρχει ανάλογη συγκεντρωτική μελέτη για την επιδημιολογία των αυτοανόσων νοσημάτων. Ωστόσο , το Ελληνικό Ίδρυμα Ρευματολογικών Ερευνών εκπόνησε μια επιδημιολογική μελέτη του επιπολασμού των ρευματικών νοσημάτων στην Ελλάδα από την οποία προκύπτει ότι ο επιπολασμός της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι 0,67%, του συνδρόμου Sjogren 0,15% ενώ του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου 0,05% (Andrianakos, Trontzas et al. 2003). Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζεται ο επιπολασμός σε διάφορες χώρες παγκοσμίως (Cooper, Bynum et al. 2009):

Νόσημα	**Επιπολασμός**	**Περιοχή μελέτης**
Νόσος Addison	0,011-0,014	Ηνωμένο Βασίλειο, Ιταλία, Νορβηγία
Κοιλιοκάκη	0,18-0,35	Ελλάδα, Ολλανδία
	0,74- 1	Ισλανδία, Ιταλία
Νόσος Crohn	0,028-0,053	Βοσνία- Ερζεγοβίνη, Ουγγαρία
Ελκώδης κολίτις	0,143-0,294	ΗΠΑ, Ουγγαρία, Δανία, Νέα Ζηλανδία
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1	0,34-0,57	Ηνωμένο Βασίλειο, Σουηδία , Αυστραλία

Υπερθυρεοειδισμός	0,626	Ηνωμένο Βασίλειο
Υποθυρεοειδισμός	2,98	Ηνωμένο Βασίλειο
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	0,31-0,81	Γαλλία, , Ισπανία, Τουρκία, Ελλάδα, Ηνωμένο Βασίλειο
Σύνδρομο Sjogren	0,093-0,15	Ελλάδα
ΣΕΛ	0,034-0,15	ΗΠΑ, Ισπανία, Ελλάδα
Ψωριακή Αρθρίτιδα	0,14-0,19	Ισλανδία, Νορβηγία, Δανία, Ηνωμένο Βασίλειο
Συστηματική Σκλήρυνση	0,005-0,034	Γαλλία, Ελλάδα, Ισπανία, Ιταλία, ΗΠΑ

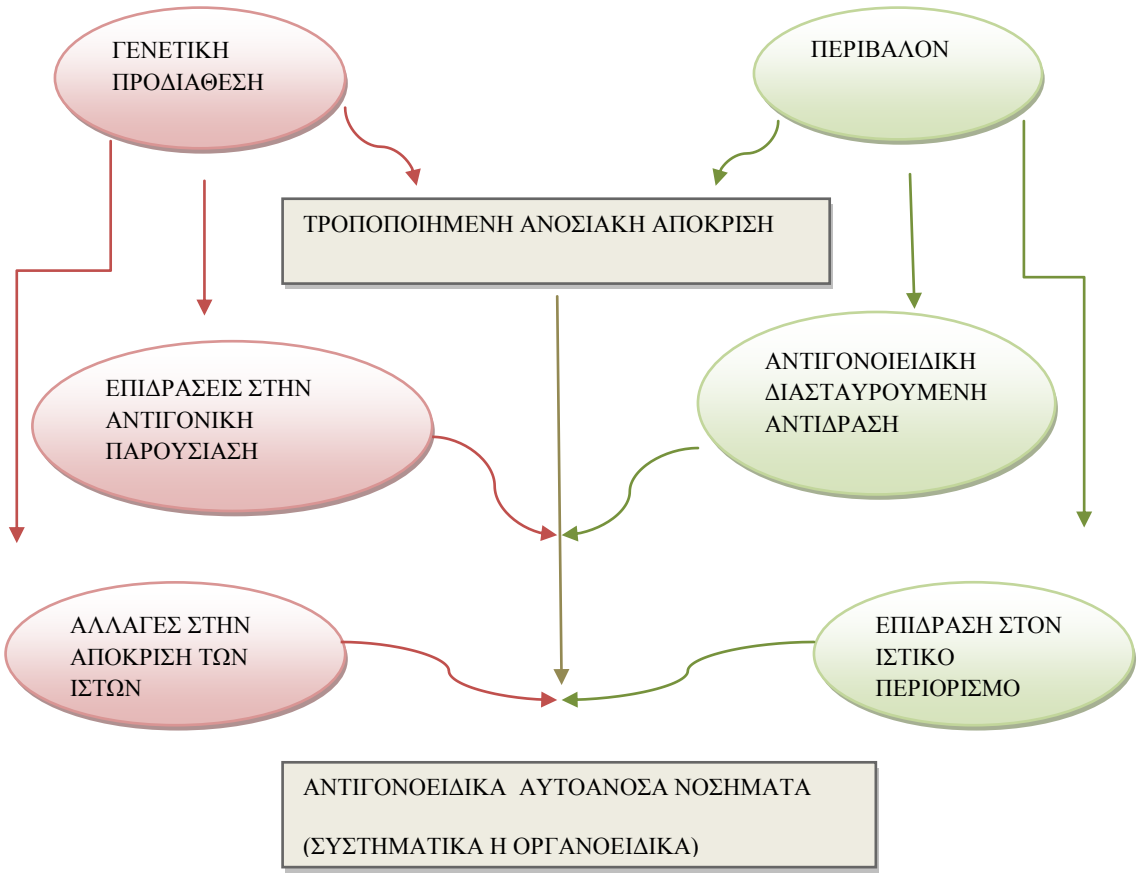
Επιπλέον, ιδιαίτερης σημασίας είναι το γεγονός ότι αρκετά αυτοάνοσα νοσήματα και ιδιαιτέρως τα ρευματικά σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Scott M. Hayter 2012). Ενδεικτικά:

- ο επιπολασμός της καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ψωριασική και ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι 10% και 12 % αντίστοιχα (Tracy Y. Zhu 2012).
- η θνησιμότητα που σχετίζεται με καρδιαγγειακά νοσήματα μπορεί να είναι κατά 50% υψηλότερη σε ασθενής με ρευματοειδή αρθρίτιδα και 30% σε ασθενείς με ψωριακή αρθρίτιδα (Avina-Zubieta, Choi et al. 2008; Tracy Y. Zhu 2012).
- 25% των θανάτων σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο οφείλεται σε ασθένειες του κυκλοφορικού με μεγαλύτερο ποσοστό αυτό των καρδιαγγειακών παθήσεων (S. Bernatsky 2006).

Τέλος, ένα ακόμη αξιοσημείωτο εύρημα που ανακύπτει από μελέτες είναι η σημαντική τάση συνύπαρξης ορισμένων αυτοάνοσων όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η θυρεοειδίτιδα Hashimoto και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι.

1.1.2 Παθογενετικοί μηχανισμοί αυτοάνοσων νοσημάτων

Παρά την σημαντική πρόοδο , η αιτιολογία των αυτοάνοσων νοσημάτων καθώς και οι μηχανισμοί που επάγουν και συντηρούν τις παθογόνες καταστάσεις παραμένουν ασαφείς. Ωστόσο είναι καλά διαπιστωμένο ότι η εκδήλωση τους είναι πολυπαραγοντική ενώ η έκφραση τους είναι πολύμορφη. Πιστεύεται ότι αναπτύσσονται υπό την συνεργιστική επίδραση γενετικών , περιβαλλοντικών και ανοσιακών δυσλειτουργιών ενώ η βαρύτητα επίδρασης καθενός από αυτούς τους παράγοντες μπορεί να ποικίλει μεταξύ των περιπτώσεων και των ασθενειών (Anura Hewagamaa 2009). Τα μονοπάτια που οδηγούν στην δημιουργία ενός αυτοάνοσου νοσήματος φαίνονται διαγραμματικά στο σχήμα που ακολουθεί (Philippa Marrack 2001):



Σχήμα 1(Philippa Marrack 2001)

Πιο συγκεκριμένα η αυτοανοσία μπορεί να οφείλεται σε διαταραχή της λειτουργίας ή της διέγερσης των λεμφοκυττάρων. Μία τέτοια διαταραχή έχει ως αποτέλεσμα την ωρίμανση Τ ή Β λεμφοκύτταρων με υποδοχείς για αυτοαντιγόνα που στρέφονται εναντίων κυττάρων και ιστών

του ίδιου του οργανισμού ή την άμετρη διέγερση τους εξαιτίας βλάβης των μορίων που ρυθμίζουν την δραστικότητα τους (Pugliese 2004). Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η γενετική προδιάθεση καθώς ορισμένα γονίδια όπως αυτά του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) και των κωδικοποιημένων από αυτό ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων(HLA) παρουσιάζουν σημαντική συσχέτιση με τα αυτοάνοσα νοσήματα (Gregersen and Olsson 2009). Επιπλέον, οι υιικές και βακτηριακές μολύνσεις μπορεί να συνεισφέρουν στην ανάπτυξη ή επιδείνωση της αυτοανοσίας. Οι βλάβες δεν οφείλονται στον μολυσματικό παράγοντα αυτό καθεαυτό αλλά στην υπερβολική φλεγμονώδη απόκριση που πυροδοτεί και που μπορεί να προκαλέσει ιστική βλάβη σε γενετικά ευαίσθητα άτομα. Ως απάντηση στο ερέθισμα πυροδοτείται έκκριση αυξημένης ποσότητας κυτοκινών που ορισμένες από αυτές όπως η ιντερλευκίνη 6 και η ιντερλευκίνη 23, έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση αυτοανοσίας (Blanco, Palucka et al. 2008; Gregersen and Olsson 2009; Muller, Foerstendorf et al. 2009).

Σημαντικό ρόλο φαίνεται να κατέχουν ορισμένες ορμόνες στην ανάπτυξη των αυτοάνοσων διαταραχών. Εκτός από τα ανδρογόνα και τα οιστρογόνα που η συσχέτιση τους με την αυτοανοσία είναι εδραιωμένη, πρόσφατα ευρήματα εμφανίζουν τόσο την προλακτίνη όσο και την βιταμίνη D να εμπλέκονται στους παθογενετικούς μηχανισμούς. Επιπροσθέτως, η αυξημένη ανοσιακή απόκριση των γυναικών σε περιπτώσεις λοίμωξης, συμβάλει στα αυξημένα ποσοστά εμφάνισης αυτοάνοσων νόσων, όπως το σύνδρομο Sjogren, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, τα αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδούς και η ρευματοειδής αρθρίτιδα ,σε σχέση με τους άνδρες .Τέλος αλληλεξάρτηση φαίνεται να υπάρχει μεταξύ εγκυμοσύνης και επαγωγής ή επιδείνωσης αυτοάνοσων συνδρόμων ενώ αμφιλεγόμενος είναι ο ρόλος των εμβολίων στην επαγωγή της νόσου (Penna 2008; Yehuda Shoenfeld MD 2008; Danzer and Mattner 2013).

1.1.3 Κλινική εικόνα αυτοάνοσων διαταραχών

Οι αυτοάνοσες ασθένειες όπως έχει προαναφερθεί χαρακτηρίζονται από μεγάλη ετερογένεια στην κλινική τους εικόνα ενώ μπορούν να επηρεάσουν σχεδόν οποιοδήποτε μέρος του σώματος. Η ποικιλομορφία αυτή οφείλεται στο ότι κάθε αυτοάνοσο νόσημα πυροδοτείται από διαφορετικό ερέθισμα και προσβάλει τον οργανισμό με διαφορετικούς τρόπους. Για παράδειγμα, η αυτοάνοση αντίδραση στρέφεται εναντίον του εγκεφάλου στην σκλήρυνση κατά πλάκας αλλά εναντίον του εντέρου στην νόσο Crohn. Σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, οι ιστοί και τα όργανα που προσβάλλονται μπορεί να διαφέρουν από

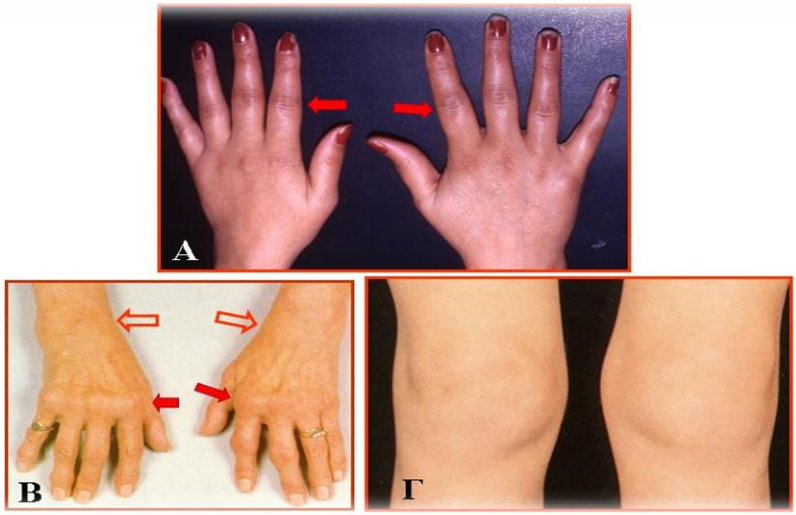
ασθενή σε ασθενή. Κοινός παρονομαστής των περισσότερων διαταραχών είναι η χρόνια φλεγμονή που αναπτύσσεται.

Μια μεγάλη ομάδα αυτοάνοσων διαταραχών είναι οι ρευματικές παθήσεις στις οποίες συγκαταλέγονται η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, το σύνδρομο Sjogren, η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και η συστηματική σκλήρυνση (σκληρόδερμα). Κοινό χαρακτηριστικό των περισσότερων εξ αυτών αποτελεί η παρουσία φλεγμονής στις αρθρώσεις ή σε άλλη θέση του μυοσκελετικού ή/και σε άλλα όργανα . Κλινικά συμπτώματα ως συνέπεια της φλεγμονώδους αυτής διεργασίας είναι (www.elire.gr):

- **Πόνος στο μυοσκελετικό σύστημα** που ανάλογα με την πάθηση μπορεί να αφορά αρθρώσεις, τένοντες, ορογόνους θυλάκους, μυς, οστά, μέση ή αυχένα.
- **Οίδημα** μίας ή περισσότερων αρθρώσεων
- **Δυσκαμψία των αρθρώσεων**, ιδιαίτερα μετά την ανάπαυση και με χαρακτηριστικότερη την πρωινή δυσκαμψία.
- **Γενικά συμπτώματα**, όπως πυρετός, καταβολή δυνάμεων και αίσθημα κακουχίας.
- **Εξωαρθικά συμπτώματα**. Η προσβολή και άλλων οργάνων και συστημάτων εκτός του μυοσκελετικού επάγει την εκδήλωση επιπλέον συμπτωμάτων. Τέτοια είναι τα εξανθήματα, που συχνά εμφανίζονται στον ΣΕΛ, οι εξελκώσεις στο στόμα και η ξηροφθαλμία, που παρουσιάζονται στο σύνδρομο Sjogren , ο βήχας και η δύσπνοια, που εμφανίζονται στο σκληρόδερμα και στον ΣΕΛ, και ο σπασμός των αγγείων στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών ή αλλιώς φαινόμενο Raynaud, που παρουσιάζεται συχνά στο σκληρόδερμα και στο σύνδρομο Sjogren (www.elire.gr).

Παρότι δεν συγκαταλέγεται στις ρευματικές παθήσεις παρόμοια συμπτώματα όπως η δυσκαμψία στις αρθρώσεις, προβλήματα κινητικότητας και προβλήματα όρασης εκδηλώνει και η σκλήρυνση κατά πλάκας όπου προσβάλλεται το κεντρικό νευρικό σύστημα (Μουτσόπουλος 2006). Μία άλλη σημαντική κατηγορία αυτοάνοσων διαταραχών είναι οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου στις οποίες ανήκουν η νόσος Crohn (CD) και η ελκώδη κολίτιδα. Στις νόσους αυτούς προσβάλετε το έντερο με αποτέλεσμα οι ασθενείς να εμφανίζουν συμπτώματα όπως διάρροια, ναυτία, εμέτους, κοιλιακές κράμπες και πόνο. Συγκεκριμένα οι ασθενείς με νόσο Crohn , έχουν αυξημένη προδιάθεση για λοιμώξεις, απώλεια οστικής μάζας και κατάγματα ενώ οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου (Μουτσόπουλος 2006). Άλλη σημαντική αυτοάνοση διαταραχή είναι η υπερλειτουργία ή υπολειτουργία του θυροειδους αδένα με συμπτώματα όπως κόπωση, νευρικότητα, περιορισμένη ανοχή στο κρύο ή την ζέστη , αλλαγές στην υφή ή την πυκνότητα των μαλλιών και απώλεια ή

αύξηση σωματικού βάρους (Μουτσόπουλος 2006). Τέλος, μία από τις συχνότερες αυτοάνοσες διαταραχές αποτελεί και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι όπου τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης ευθύνονται για συμπτώματα όπως η κόπωση, η πολυδιψία και η συχνοουρία ενώ αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες νεφρικής ανεπαρκείας, απώλειας όρασης και ακρωτηριασμού κάτω άκρων (Μουτσόπουλος 2006).



Εικόνα 1 : Ρευματοειδής αρθρίτιδα: **Α)**: Διόγκωση των εγγύς μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων (βέλη), **Β)** :Διόγκωση πηχεοκαρπικών αρθρώσεων(ανοιχτά βέλη)και των μετακαρπιοφαλαγγικών αρθρώσεων των χεριών(συμπαγή βέλη), **Γ):** Διόγκωση των γονάτων.

1.1.4 Καρδιαγγειακός κίνδυνος στα αυτοάνοσα νοσήματα

Πλήθος στοιχείων τόσο της διεθνούς βιβλιογραφίας όσο και νέων δεδομένων που ανακύπτουν από επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν την σύνδεση αρκετών αυτοάνοσων νοσημάτων με υψηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Αυτό το φαινόμενο μπορεί να αποδοθεί σε αρκετούς παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, το λιπιδαιμικό προφίλ, τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου, η υπερπηκτικότητα κ.α. Ωστόσο μπορεί να οφείλεται και στη χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων όπως των κορτικοστεροειδών στην ρευματοειδή αρθρίτιδα ή των προστανοειδών στην συστηματική σκλήρυνση ενώ ουσιαστικό ρόλο στην ανάπτυξη αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου φαίνεται να διαδραματίζει η φλεγμονή. Οι φλεγμονώδεις

μηχανισμοί πολλών αυτοάνοσων νοσημάτων επιταχύνουν την αθηροσκληρωτική διαδικασία γεγονός που θα διερευνηθεί και θα παραταθεί αναλυτικά σε επόμενο κεφάλαιο (Mike J. Peters 2004; Shoenfeld, Gerli et al. 2005).

Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν μειωμένο προσδόκιμο ζωής με τα ποσοστά θνησιμότητας να κυμαίνονται από 0,87% έως και 3%. Η καρδιαγγειακή νόσος φαίνεται να αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στους ασθενείς αυτούς εξαιτίας της χρόνιας φλεγμονής που χαρακτηρίζει τη νόσο (Shoenfeld, Gerli et al. 2005). Παρόμοια στοιχεία έχουμε και για τον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο καθώς πρόσφατα ευρήματα καθιερώνουν την καρδιαγγειακή νόσο μια από τις κύριες αιτίες θανάτου στους ασθενείς αυτούς. Συγκεκριμένα ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο κυμαίνεται από 6% έως 10% και ο κίνδυνος ανάπτυξης αυτής της εκδήλωσης είναι 4 έως 8 φορές υψηλότερος από τους υγιείς. Επιπλέον, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτέλεσε αιτία θανάτου για το 3% έως 25% των ασθενών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (Shoenfeld, Gerli et al. 2005).

Ενδιαφέροντα δεδομένα προκύπτουν και από προοπτική μελέτη που εξέτασε τα αίτια θανάτου 238 ασθενών με συστηματική σκλήρυνση. Το ποσοστό θανάτων που σχετίζεται άμεσα με το νόσημα είναι 55% εκ των οποίων το 26% αποδίδεται σε καρδιαγγειακά αίτια ενώ δεδομένα που προκύπτουν από άλλη μελέτη συσχετίζουν την φαρμακευτική χορήγηση των ασθενών αυτών με ισχαιμικές καρδιαγγειακές επιπλοκές (M. Colaci 2007; Tyndall, Bannert et al. 2010). Επίσης τόσο η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα όσο και η ψωριακή αρθρίτιδα φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα εξαιτίας των καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου, της μειωμένης φυσικής τους δραστηριότητας αλλά και των φλεγμονωδών μηχανισμών της νόσου (Mike J. Peters 2004). Ενδεχόμενη συσχέτιση ενδέχεται να υπάρχει μεταξύ αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου και αρτηριοσκλήρωσης αν και τα στοιχεία είναι ακόμη ασαφή. Περισσότερες πληροφορίες για τους μηχανισμούς που συνδέουν τα αυτοάνοσα με τα καρδιαγγειακά θα παρατεθούν σε επόμενο κεφάλαιο.

1.1.5 Αυτοάνοσα νοσήματα και διατροφή

Ο ρόλος της διατροφής στην πρόληψη των αυτοάνοσων νοσημάτων επικεντρώνεται στο αν και κατά πόσο η δίαιτα μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου, να βελτιώσει τα συμπτώματα και να αντισταθμίσει διατροφικές ελλείψεις θρεπτικών συστατικών. Οι περισσότερες από τις μελέτες που έχουμε στην διάθεσή μας περιλαμβάνουν μικρό δείγμα, διαφορετικό σχεδιασμό ενώ πολλά από τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Επίσης εξαιτίας των διαφορών που εντοπίζονται στους παθογενετικούς τους μηχανισμούς καθώς και της ετερογένειας τους στην συμπτωματολογία και στους προσβαλλόμενους ιστούς είναι αρκετά δύσκολο να παραθέσουμε συνοπτικά την εμπλοκή της διατροφής στην εξέλιξη των νόσων αυτών . Παρόλα αυτά έχοντας ως κοινό γνώμονα των αυτοάνοσων διαταραχών τόσο την καταστολή της φλεγμονώδους αντίδρασης όσο και την εξασφάλιση ιδανικού βάρους και σωματικής σύστασης μπορούμε να διεξάγουμε ορισμένα συλλογικά συμπεράσματα (Ζαμπέλας 2011):

<u>Ω-3 και Ω-6 λιπαρά οξέα:</u>

Πρόκειται για πολυακόρεστα λιπαρά οξέα τα οποία αποτελούν συστατικά των κυτταρικών μεμβρανών, πρόδρομα μόρια των εικοσανοειδών, μεσολαβητές της φλεγμονής αλλά και της παραγωγής κυτταροκινών (de Pablo and Alvarez de Cienfuegos 2000; Simopoulos 2006).Τα ω-3 λιπαρά οξέα προέρχονται από το λινολενικό οξύ και οι κυριότερες πηγές τους είναι τα λιπαρά ψάρια όπως ο σολομός, η σαρδέλα και ο τόνος και ορισμένοι ξηροί καρποί και σπόροι όπως τα καρύδια και ο λιναρόσπορος (Pattison, Symmons et al. 2004). Τα ω-6 λιπαρά οξέα προέρχονται από το λινελαϊκό οξύ και τα συναντάμε σε φυτικά έλαια όπως σησαμέλαιο, αραβοσιτέλαιο, σογιέλαιο και ηλιέλαιο (Rennie, Hughes et al. 2003).

Σε σχέση με τις φλεγμονώδεις διεργασίες, βασικό λιπαρό οξύ είναι το αραχιδονικό το οποίο ανήκει στα ω-6 λιπαρά οξέα και είναι πρόδρομος των φλεγμονωδών εικοσανοειδών. Τα ω-3 λιπαρά οξέα αναστέλλουν τον μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος σε φλεγμονώδη εικοσανοειδή ενώ ταυτόχρονα δημιουργούν εικοσανοειδή με λιγότερο φλεγμονώδη δράση (Calder 2008). Ταυτόχρονα μειώνουν την έκκριση φλεγμονωδών παραγόντων, όπως IL-1, IL-6, TNF και CRP τα επίπεδα των οποίων είναι αυξημένα σε ασθενείς με αυτοάνοσα (de Pablo and Alvarez de Cienfuegos 2000; Selmi and Tsuneyama 2010). Εξαιτίας της αντιφλεγμονώδους δράσης των ω-3 λιπαρών οξέων και της προφλεγμονώδους των ω-6 κρίθηκε σημαντική η μεταξύ τους αναλογία που σε μία ισορροπημένη δίαιτα πλησιάζει την μονάδα. Μία υπερβολική κατανάλωση ω-6 λιπαρών οξέων σε σύγκριση με την κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων, σε ένα

ποσοστό της τάξης του 15/1 φαίνεται να προωθεί την παθογένεση πολλών χρόνιων ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών και των αυτοάνοσων νοσημάτων (Simopoulos 2006).

Μια από τις πολλές μελέτες που επαληθεύουν την ευνοϊκή δράση των ω-3 λιπαρών οξέων στις αυτοάνοσες διαταραχές πραγματοποιήθηκε σε 83 ασθενείς που έπασχαν από ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωρίαση, συστηματικό ερυθηματώδη λύκο ή σκλήρυνση κατά πλάκας. Στους ασθενείς που εκτός από ω-3 λιπαρά οξέα χορηγήθηκε και ελαιόλαδο παρατηρήθηκε βελτίωση των φλεγμονωδών διεργασιών και ύφεση της συμπτωματολογίας γεγονός που αποδόθηκε στην συνεργιστική τους δράση (de Pablo and Alvarez de Cienfuegos 2000). Σε ότι αφορά συγκεκριμένα την σκλήρυνση κατά πλάκας τα αποτελέσματα των ερευνών είναι αντιφατικά. Ωστόσο υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις για την προληπτική δράση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων ,την ευνοϊκή τους επίδραση στην σοβαρότητα των υποτροπών και τον ρυθμό εξέλιξης της αναπηρίας. Σημαντικό ρόλο ενδέχεται να έχει το στάδιο της νόσου (Mehta 2009). Άλλη έρευνα που έλαβε χώρα στην Ιαπωνία συσχέτισε την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου του Crohn με αύξηση στην αναλογία ω -6 προς ω -3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στη δίαιτα (Calder 2006). Αντίστροφη συσχέτιση διαπιστώθηκε και μεταξύ της κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων και ανάπτυξης διαβήτη τύπου 1 σε παιδία με γενετική προδιάθεση (Norris 2007). Τέλος, το σύνολο των οφελών της κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων αποτυπώθηκε σε μελέτη που έδειξε ότι η υψηλή κατανάλωση ω-3 στις γυναίκες μειώνει έως και 44% το κίνδυνο θανάτου από φλεγμονώδεις ασθένειες (Gopinath 2011).

Ω-3 Ιχθυέλαια:

Τα ιχθυέλαια απατώνται στους ιστούς των λιπαρών ψαριών όπως ο σολομός, η σαρδέλα, η ρέγκα, ο τόνος και η πέστροφα. Είναι πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα που φαίνεται να ασκούν αντιφλεγμονώδη δράση μειώνοντας την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτοκινών (Kremer 2000). Το ποσοστό μείωσης της φλεγμονώδους απόκρισης δεν έχει διασαφηνιστεί πλήρως ωστόσο φαίνεται να ασκεί ήπια επίδραση σε ενεργές φλεγμονώδεις νόσους, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος και η νόσος Crohn ενώ ταυτόχρονα προλαμβάνει τυχόν υποτροπές. Σε νοσήματα όπου η φλεγμονή είναι ήπια μπορεί να επιβραδύνει ή ακόμη και να αποτρέψει την εξέλιξη της νόσου (Ergas, Eilat et al. 2002). Επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε Εσκιμώους της Γροιλανδίας που κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες ιχθυελαίου στην δίαιτα τους υπέδειξε χαμηλό επιπολασμό των

φλεγμονωδών και αυτοάνοσων ασθενειών (Cienfuegos 2000). Άλλες έρευνες που εξέτασαν αποκλειστικά ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξαν ότι συμβάλει στην μείωση του πόνου, της διάρκειας της πρωινής δυσκαμψίας και της χρήση μη-στεροειδών αντι-φλεγμονωδών φαρμάκων. Ταυτόχρονα μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στους ασθενείς αυτούς (Cienfuegos 2000). Σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο φάνηκε να βελτιώνει την κλινική εικόνα της νόσου εξαιτίας της μείωσης του οξειδωτικού στρες ενώ βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία και μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Nakamura, Kumasaka et al. 2005; Wright, O'Prey et al. 2008). Τέλος, σε ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου υπάρχουν ενδείξεις για κλινικά οφέλη του ιχθυελαίου όπως: μείωση της φλεγμονής, βελτίωση των βλαβών του εντερικού βλεννογόνου, ύφεση των συμπτωμάτων, χαμηλότερο ποσοστό υποτροπής και μείωση της χρήσης των κορτικοστεροειδών. Ωστόσο είναι αρκετές οι μελέτες που δεν επαληθεύουν πλήρως τα παραπάνω ευρήματα (Calder 2006; Calder 2013).

Κορεσμένα λιπαρά οξέα:

Τα συνήθη κορεσμένα λιπαρά οξέα είναι το βουτυρικό, το λαυρικό, το μυριστικό, το παλμιτικό και το στεατικό. Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα σε σχέση με τα ακόρεστα περιέχουν τον μέγιστο αριθμό ατόμων υδρογόνου που μπορούν να συγκρατήσουν και κανέναν διπλό δεσμό (WHO 2003). Ορισμένες διατροφικές πηγές κορεσμένων λιπαρών οξέων είναι τα ζωικά λίπη, το λίπος του κρέατος, η κρέμα γάλακτος και το βούτυρο (Ζαμπέλας 2011). Αρκετές έρευνες έχουν συσχετίσει την υψηλή κατανάλωση των τροφίμων αυτών τόσο με τα επίπεδα φλεγμονής όσο και με τον φαινότυπο των αυτοάνοσων διαταράχων (Lee, Sohn et al. 2001; Dias, Wirfalt et al. 2015). Η διαιτητική πρόσληψη λιπαρών οξέων επηρεάζει την συγκέντρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα. Οι διαφορετικοί τύποι των ελεύθερων λιπαρών οξέων ρυθμίζουν με την σειρά τους την κυτταρική έκφραση της κυκλοοξυγενάσης (COX-2) και άλλων φλεγμονωδών δεικτών σε μονοκύτταρα και μακροφάγα. Αποτελέσματα διαφόρων ερευνών αποδεικνύουν ότι τα κορεσμένα λιπαρά οξέα επάγουν την έκφραση των προαναφερθέντων παραγόντων σε αντίθεση με τα πολυακόρεστα που την αναστέλλουν (Lee, Sohn et al. 2001). Η κυκλοοξυγενάση καταλύει τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλανδίνες οι οποίες διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην παραγωγή της φλεγμονώδους απόκρισης. Η βιοσύνθεση τους αυξάνεται σημαντικά σε φλεγμονώδη ιστό και συμβάλλουν στην ανάπτυξη οξείας φλεγμονής. Οι προφλεγμονώδεις ιδιότητες των προσταγλαδινών κατά τη διάρκεια της οξείας φλεγμονώδους αντίδρασης είναι επαρκώς εδραιωμένες, ωστόσο υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις και για αντιφλεγμονώδεις δράσεις τους (Ricciotti and FitzGerald 2011).

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν διαγνωσθεί αυξημένα επίπεδα προσταγλανδινών στο αρθρικό υγρό και στην αρθρική μεμβράνη και φαίνεται να διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στις φλεγμονώδεις αρθρώσεις. Για αυτό το λόγο, συνίσταται ελεγχόμενη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων στους ασθενείς αυτούς προκειμένου να μην αυξηθούν περαιτέρω τα είδη υψηλά επίπεδα των προσταγλαδινών (Ricciotti and FitzGerald 2011). Ταυτόχρονα επιδημιολογικά δεδομένα συσχετίζουν μεγάλη κατανάλωση κορεσμένων ζωικών λιπών με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σκλήρυνσης κατά πλάκας (Schwarz and Leweling 2005). Τέλος αυξημένη κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων σε συνδυασμό με αυξημένη αναλόγια ω-6 προς ω-3 συνδέθηκε με πιο ενεργό φαινότυπο της νόσου Crohn (Catarina Sousa Guerreiro BSc 2009).

Ελαϊκό οξύ :

Το ελαϊκό οξύ ανήκει στα μονοακόρεστα οξέα και αποτελεί το κύριο λιπαρό οξύ που περιέχεται στο ελαιόλαδο. Η αντιφλεγμονώδης δράση του ελαιολάδου φαίνεται να σχετίζεται με την μετατροπή του ελαϊκού οξέος σε εικοσατριενοϊκό το οποίο αναστέλλει την σύνθεση ενός φλεγμονώδους μεσολαβητή, του λευκοτριενίου B4 (James, Gibson et al. 1993). Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί της αντιφλεγμονώδους δράσης του ελαιολάδου είναι η μείωση του λεμφοκυτταρικού πολλαπλασιασμού, της παραγωγής κυτοκινών και της δραστηριότητας των φονικών κυττάρων (NK) (Yaqoob, Newsholme et al. 1994; Yaqoob and Calder 1995; Yaqoob and Calder 1995; Yaqoob 2002). Υπεύθυνο για τις προαναφερθέντες δράσεις του ελαιολάδου φάνηκε το ελαϊκό οξύ ενώ η ταυτόχρονη χορήγηση ιχθυελαίου φάνηκε να ενισχύει την αντιφλεγμονώδη δράση του (Jeffery, Yaqoob et al. 1996; Cienfuegos 2000). Μελέτη η οποία διεξήχθη στον ελληνικό πληθυσμό έδειξε ότι μπορεί να υπάρχουν ευεργετικά αποτελέσματα της κατανάλωσης του ελαιολάδου στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ). Συγκεκριμένα, συνέκρινε τον σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης ΡΑ σε σχέση με τη δια βίου κατανάλωση του ελαιολάδου και αποδείχθηκε ότι όσοι κατανάλωναν υψηλή ποσότητα ελαιολάδου (σχεδόν κάθε μέρα σε όλη τους τη ζωή), είχαν 4 φορές λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν ρευματοειδή αρθρίτιδα από εκείνους που κατανάλωναν ελαιόλαδο λιγότερο από 6 φορές το μήνα κατά μέσο όρο σε όλη τη ζωή τους (Res 1998).

Διαιτητικές ίνες:

Το σύνολο των ερευνητικών δεδομένων δείχνουν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της συνολικής πρόσληψης διαιτητικών ινών ,της φλεγμονώδους απόκρισης και του οξειδωτικού στρες. Ο μηχανισμός επίδρασης των διαιτητικών ινών στα επίπεδα φλεγμονής είναι ακόμη ασαφής.

Ωστόσο, φαίνεται ότι η αυξημένη κατανάλωση διαιτητικών ινών συνδέεται στενά με χαμηλότερες συγκεντρώσεις CRP και άλλων δεικτών οξείας φλεγμονής (Ma, Griffith et al. 2006). Επίσης συμβάλουν σε ένα υγιές εντερικό περιβάλλον, το οποίο δρα προστατευτικά έναντι της ανάπτυξης φλεγμονωδών ασθενειών(Ajani, Ford et al. 2004; Ma, Griffith et al. 2006). Ένας πιθανός μηχανισμός είναι η αύξηση των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (SCFA) που παράγονται κυρίως από την αναερόβια βακτηριακή ζύμωση των διαιτητικών ινών στην εντερική μικροχλωρίδα (Rajendran and Kumar 2010). Στη συνέχεια τα SCFA σχηματίζουν σύμπλοκο που δρα κατασταλτικά στις φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Απουσία αυτού του συμπλόκου, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα επίπεδα φλεγμονής αυξάνονται τόσο σε ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου όσο και σε ασθενείς με αρθρίτιδα. Μελέτες σε ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου έδειξαν ότι οι ασθενείς αυτοί χαρακτηρίζονται από αυξημένο αριθμό παθογόνων βακτηρίων στην εντερική τους μικροχλωρίδα και χαμηλά επίπεδα SCFA (Galvez, Rodriguez-Cabezas et al. 2005). Αντίθετα, η αύξηση της πρόσληψης διαιτητικών ινών βελτιώνει την διατηρεί σε ύφεση τη νόσο περιορίζοντας τη βλάβη του παχέος εντέρου ενώ συγκεκριμένα στη νόσο Crohn μειώνει τον κίνδυνοι ανάπτυξης του (Jason K Hou MD 2011). Τέλος, μία ακόμη σημαντική αντιφλεγμονώδη επίδραση των διαιτητικών ινών είναι η αναστολή της υπεργλυκαιμίας βελτιώνοντας τον γλυκαιμικό έλεγχο σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 (Ajani, Ford et al. 2004; Ma, Griffith et al. 2006). Η υπεργλυκαιμία αυξάνει προφλεγμονώδης παράγοντες όπως η IL-6, ο TNF-α και η IL-18 (Ma, Griffith et al. 2006).

Αντιοξειδωτικά:

Τα πιο γνωστά αντιοξειδωτικά είναι η βιταμίνη A, E, C, το β-καροτένιο, τα φλαβονοειδή, ο ψευδάργυρος και το σελήνιο. Την βιταμίνη E, που αποτελεί μία λιποδιαλυτή βιταμίνη, την συναντάμε στα φυτικά έλαια, στα προϊόντα ολικής άλεσης, στους ξηρούς καρπούς, στα αυγά, τα πουλερικά και το κρέας. Η βιταμίνη C, μία υδατοδιαλυτή βιταμίνη, βρίσκεται στα όξινα φρούτα, τα πράσινα λαχανικά και τις ντομάτες ενώ το β-καροτένιο, πρόδρομος ουσία της βιταμίνης A, βρίσκεται σε πολλά φρούτα, σε λαχανικά, στο λάδι και τα δημητριακά (Pham-Huy, He et al. 2008). Τέλος, πηγές των φλαβανοειδών είναι το κακάο, το κόκκινο κρασί, το τσάι και τα μήλα και η ισχυρή αντιοξειδωτική τους δράση αποδίδεται σε αρκετούς μηχανισμούς όπως η καταστολή της παραγωγής των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών IL-1β και IL-2. Συγκεκριμένα, τα φλαβανοειδή έχουν αποτρέψει ή καθυστερήσει έναν αριθμό χρόνιων και εκφυλιστικών παθήσεων όπως ο καρκίνος, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, η αρθρίτιδα, το εγκεφαλικό επεισόδιο και η φλεγμονή (Pham-Huy, He et al. 2008; Selmi and Tsuneyama 2010). Ταυτόχρονα, αρκετές μελέτες υποστηρίζουν την ευνοϊκή επίδραση των αντιοξειδωτικών

γενικότερα όχι μόνο στην παθογένεια των αυτοάνοσων διαταραχών και των επιπλοκών τους, αλλά και στη δραστικότητα των νοσημάτων αυτών (Pham-Huy, He et al. 2008).

Πιο συγκεκριμένα κατά τον μεταβολισμό των κυττάρων αλλά και από εξωτερικές πηγές όπως ο καπνός του τσιγάρου, η ρύπανση και τα φάρμακα παράγονται ελεύθερες ρίζες. Οι ελεύθερες ρίζες είναι απαραίτητες για τον οργανισμό ωστόσο σε υπέρμετρες ποσότητες συσσωρεύονται στο σώμα, αποκτούν τοξική δράση και δημιουργούν το φαινόμενο του οξειδωτικού στρες (Pham-Huy, He et al. 2008). Η αντιφλεγμονώδης δράση των αντιοξειδωτικών οφείλεται στην μείωση των επιπέδων οξειδωτικού στρες που θεωρείται ότι έχει ένα σημαντικό ρόλο στην παθογένεια των αυτοάνοσων νοσημάτων (Kurien, Hensley et al. 2006; Pham-Huy, He et al. 2008). Έχει ενοχοποιηθεί για ενίσχυση της φλεγμονής, επαγωγή της απόπτωσης και καταστολή της ανοσολογικής ανοχής προκαλώντας ανοσολογική αντίδραση έναντι κυττάρων και ιστών του ίδιου του οργανισμού. Όταν η κατάσταση του οξειδωτικού στρες διερευνήθηκε σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα , συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, και σύνδρομο Sjogren διαπιστώθηκαν στους περισσότερους ασθενείς αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες ή χαμηλά επίπεδα αντιοξειδωτικών. Τα χαμηλά επίπεδα αντιοξειδωτικών αποδίδονται πιθανώς στην υποβιταμίνωση που χαρακτηρίζουν αρκετά αυτοάνοσα νοσήματα(π.χ σύνδρομο Sjogren και ρευματικά) εξαιτίας του συχνού υποσιτισμού των ασθενών αυτών αλλά και άλλων παραγόντων (Kumagai, Jikimoto et al. 2003).

Βιταμίνη D :

Η βιταμίνη D είναι μία λιποδιαλυτή βιταμίνη η οποία μπορεί να ληφθεί μέσω της διατροφής, αλλά κυρίως βιοσυντίθεται στο δέρμα όταν εκτίθεται σε υπεριώδη ακτινοβολία. Διαιτητικές πηγές βιταμίνης D είναι τα λιπαρά ψάρια, το συκώτι ,το αυγό καθώς και κάποια εμπλουτισμένα τρόφιμα. Η 1,25 διυδροξυβιταμίνης D (1,25 (OH) 2D3) που είναι η δραστική μορφή της βιταμίνης D έχει ταυτοποιηθεί για την ανοσορυθμιστική της λειτουργιά.
Πρόσφατα δεδομένα εμπλέκουν την ανεπάρκεια βιταμίνης D (επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D <50 nmol / L ορού) με σκλήρυνση κατά πλάκας, ερυθηματώδη λύκο και ψωρίαση. Πρόσφατη μελέτη (Nurses Health Study I και II), έδειξε ότι οι γυναίκες με υψηλή πρόσληψη βιταμίνης D είχαν 40% μειωμένο συντελεστή ανάπτυξης σκλήρυνσης κατά πλάκας. Ομοίως, η πρόσληψη βιταμίνης D συσχετίστηκε αντίστροφα με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε μελέτη που οποία περιείχε στοιχεία από 29.368 γυναίκες. Αντίστοιχες ενδείξεις έχουμε για την συστηματική σκλήρυνση και τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (Maurizio Cutoloa 2007).

1.2.1 Καρδιαγγειακά νοσήματα και παράγοντες κινδύνου

Επιδημιολογικά δεδομένα

Η καρδιαγγειακή νόσος προκαλείται από διαταραχές της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων. Περιλαμβάνει την στεφανιαία νόσο , το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ,την υπέρταση, την περιφερική αρτηριοπάθεια , τη ρευματική καρδιακή νόσο, τη συγγενή καρδιοπάθεια και τη καρδιακή ανεπάρκεια . Οι κυριότερες αιτίες των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι το κάπνισμα, η έλλειψη σωματικής άσκησης, η ανθυγιεινή διατροφή και η αυξημένη κατανάλωση του αλκοόλ (WHO 2011).

Στις αρχές του 20ου αιώνα, τα καρδιαγγειακά νοσήματα (CVD) ήταν υπεύθυνα για λιγότερο από το 10% όλων των θανάτων παγκοσμίως ενώ σήμερα το ποσοστό αυτό είναι περίπου 30% (Gaziano 2005). Επιπλέον, η καρδιαγγειακή νόσος παραμένει η κύρια αιτία θνησιμότητας στην Ευρώπη προκαλώντας σχεδόν 4,1 εκατομμύρια θανάτους ετησίως, ή 46% του συνόλου των θανάτων στην Ευρώπη. (Melanie Nichols 2013). Σε ότι αφορά την Ελλάδα τα επιδημιολογικά δεδομένα είναι περιορισμένα. Τα πρώτα αξιόπιστα ευρήματα προέρχονται από την μελέτη των Επτά Χωρών που έλαβε χώρα την δεκαετία του ‘60. Οι Έλληνες στην μελέτη αυτή φαίνεται να έχουν πολύ χαμηλή θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα. Πιο πρόσφατα ευρήματα έχουμε από την μελέτη ‘’Αττική’’ που αν και αφορά αποκλειστικά τον πληθυσμό του λεκανοπεδίου αποτελεί το μισό σχεδόν του ελληνικού πληθυσμού. Ύστερα από 5-ετή παρακολούθηση του πληθυσμού που έλαβε μέρος στην μελέτη, ο επιπολασμός των καρδιαγγειακών νοσημάτων στην Ελλάδα φάνηκε να ανέρχεται σε 11% για τους άντρες και 6,1 % για τις γυναίκες ενώ το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 1,6% (Panagiotakos, Pitsavos et al. 2008).

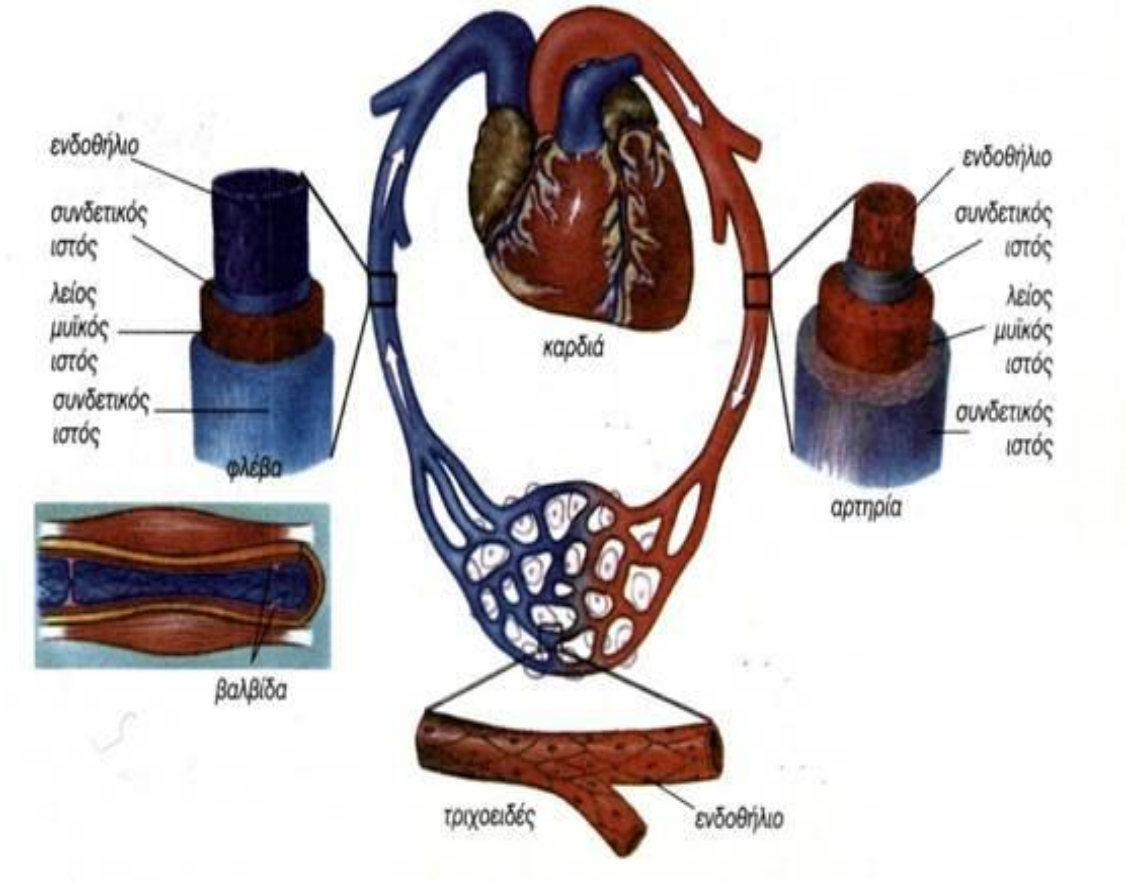
Παράγοντες κινδύνου:

Πάνω από 300 συμβατικοί παράγοντες κινδύνου έχουν ανακαλυφθεί για τα καρδιαγγειακά νοσήματα οι οποίοι ως επί το πλείστον εμπίπτουν σε δύο γενικές κατηγορίες: τους τροποποιήσιμους και τους μη τροποποιήσιμους. Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου που τροποποιούνται είναι: η υψηλή αρτηριακή πίεση , η υψηλή χοληστερόλη αίματος, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η σωματική αδράνεια και η διατροφή. Άλλοι, πιο πρόσφατα εδραιωμένοι, τροποποιήσιμοι παράγοντες είναι: το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό υπόβαθρο, η ψυχική υγεία, το ψυχολογικό στρες και η φαρμακευτική αγωγή. Στους μη

τροποποιήσιμους συμπεριλαμβάνονται η αυξημένη ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό, το φύλο και η φυλή (Gupta, Gudapati et al. 2013). Ωστόσο τα τελευταία χρόνια μέσα από επιδημιολογικές μελέτες έχουν προκύψει νέοι παράγοντες κινδύνου όπως : αυξημένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης (α), ομοκυστεϊνη, ινωδογόνο, σιτοστερόλη, και ειδικότερα αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) (Fellah, Feki et al. 2004; Wilson 2004). Όλοι οι προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου έχουν ενοχοποιηθεί κυρίως για την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης των αγγείων γεγονός που αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό των καρδιαγγειακών νοσημάτων και που ανάλογα με το είδος των αγγείων που προσβάλλονται προκύπτουν και οι αντίστοιχες εκδηλώσεις.

1.2.2 Φυσιολογική δομή και λειτουργία των αγγείων

Τα αιμοφόρα αγγεία αποτελούν ένα κλειστό κύκλωμα αγωγών, που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στους ιστούς και από τους ιστούς πίσω στην καρδιά. Τα αγγεία διαχωρίζονται με βάση την λειτουργία τους, τη θέση τους και το μέγεθος τους σε αρτηρίες, τριχοειδή και φλέβες(Ganong 2009) . Οι αρτηρίες άγουν αίμα από την καρδιά στα διάφορα όργανα της περιφέρειας, τα τριχοειδή, που παρεμβάλλονται μεταξύ αρτηριών και φλεβών, είναι θέσεις ανταλλαγής θρεπτικών ουσιών ανάμεσα στο αίμα και τους ιστούς και οι φλέβες επαναφέρουν το αίμα πίσω στην καρδιά(Vander 2011) :



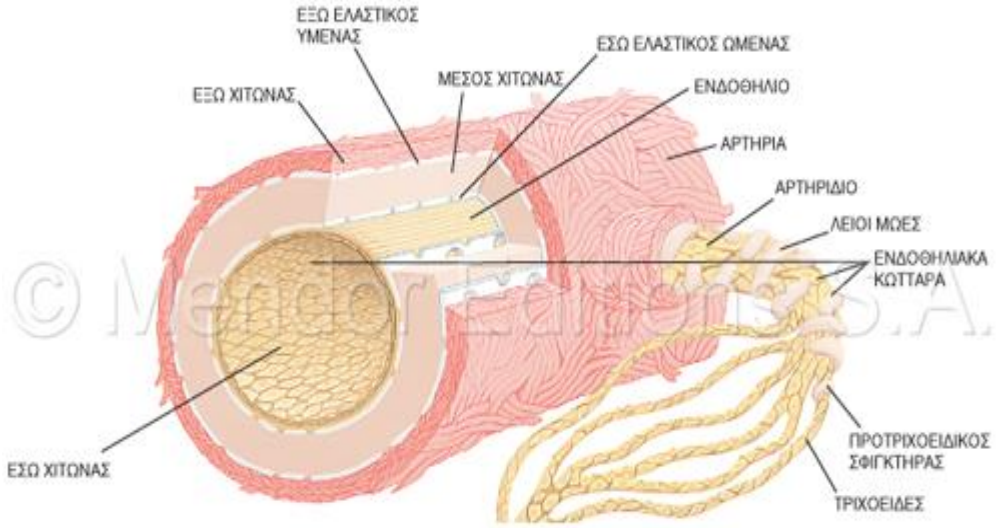
Εικόνα 5

Οι δομές των αρτηριών και των φλεβών περιλαμβάνουν τρεις στιβάδες ιστών:

- Έσω χιτώνας : αυτή η εσωτερική στιβάδα αποτελείται από μία μονή ενδοθηλιακή κυτταρική στιβάδα που σχηματίζει την εσωτερική επικάλυψη των αγγείων. Αυτά τα

κύτταρα βρίσκονται πάνω σε μία βασική μεμβράνη η οποία ξεχωρίζει τον εσωτερικό χιτώνα με το μέσο

- Μέσος χιτώνας: ο μέσος χιτώνας αποτελείται κυρίως από λείο μυ και είναι το συσταλτό τμήμα του αγγειακού τοιχώματος
- Έξω χιτώνας: ο έξω χιτώνας αποτελείται κυρίως από συνδετικό ιστό



ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ

<u>Εικόνα 6</u>

Υπάρχει διαφορά στο απόλυτο και το σχετικό πάχος του μεσαίου και έξω χιτώνα μεταξύ αρτηριών και φλεβών, καθώς και μεταξύ μικρών και μεγάλων αγγείων. Διαφορές παρατηρούνται και στους διάφορους τύπους αγγείων στο συνδετικό ιστό και στο κυτταρικό περιεχόμενο αυτών των στιβάδων. Τα τριχοειδή, σε αντίθεση με τα άλλα αγγεία, δεν έχουν μέσω και έσω χιτώνα καθώς το αγγειακό τους τοίχωμα αποτελείται μόνο από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και την βασική μεμβράνη.

1.2.2.1 Ενδοθήλιο-Ενδοθηλιακή λειτουργία

Ο όρος ΄΄ενδοθήλιο΄΄ επινοήθηκε το 1865 , όταν ο Wilhelm διαχώρισε το ενδοθήλιο από τα υπόλοιπα συστατικά που καλύπτουν τις κοιλότητες του σώματος. Με το πέρασμα των χρόνων οι ερευνητές κατέληξαν ότι το ενδοθήλιο σχηματίζει το εσωτερικό κυτταρικό στρώμα των αιμοφόρων αγγείων και των λεμφαγγείων (Favero, Paganelli et al. 2014). Μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1980, η αντίληψη που επικρατούσε για το ενδοθήλιο ήταν πως επρόκειτο για μία παθητική ημιπερατή μεμβράνη που εμποδίζει τη διάχυση μακρομορίων μεταξύ του αίματος και των υποκείμενων ιστών (Michiels 2003). Αντίθετα, σήμερα γνωρίζουμε ότι πρόκειται για ένα όργανο με πολύπλοκη και πολύ έντονη μεταβολική δραστηριότητα, παρά την απλή δομή του. Αποτελεί τον μεγαλύτερο ενδοκρινή αδένα με βάρος 1,5 kg και επιφάνεια περίπου 350m^2 ενώ διαθέτει περισσότερα κύτταρα απο το ήπαρ που είναι το μεγαλύτερο όργανο στο ανθρώπινο σώμα (Rubanyi 1993; Archiv 2000).

Το ενδοθήλιο συμμετέχει σε όλες τις πτυχές της αγγειακής ομοιόστασης αλλά και σε φυσιολογικές ή παθολογικές διεργασίες (Michiels 2003). Καταρχήν, λειτουργεί ως υποδοχέας φυσικών ή χημικών ερεθισμάτων, στα οποία απαντά με την απελευθέρωση ουσιών που είναι απαραίτητες για την ρύθμιση του αγγειακού τόνου και κατ΄επέκταση για την ρύθμιση της αιματικής ροής. Προκειμένου να εξασφαλιστεί σταθερή αιματική ροή, απελευθερώνονται αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες, όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO), η προστακυκλίνη (PGI_2) και ο ενδοθηλιακός υπερπολωτικός παράγοντας (EDHF), και αγγειοσυσπαστικοι παράγοντες, όπως η θρομβοξάνη (TXA_2) και ενδοθηλίνη-1 (ET-1). Στην συνέχεια, οι ουσίες αυτές διαχέονται στο λείο μυ και προκαλούν είτε συστολή είτε διαστολή, οδηγώντας σε αγγειοσυστολή ή αγγειοδιαστολή αντίστοιχα (Schror, Bretschneider et al. 2010; Kerage, Brindley et al. 2014). Επιπλέον, υπό φυσιολογικές συνθήκες αποτρέπει την προσκόλληση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, παρεμποδίζει το σχηματισμό θρομβίνης και μετριάζει την εναπόθεση ινώδους. Πιο συγκεκριμένα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν αντιαιμοπεταλικούς παράγοντες όπως η προστακυκλίνη (PGI2) και το μονοξείδιο του αζώτου (NO) ενώ ταυτόχρονα διατηρεί την ρευστότητα του αίματος διαμέσου διαφόρων αντιπηκτικών οδών, με σημαντικότερη την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης C που αδρανοποιεί συμπαράγοντες απαραίτητους για την πήξη του αίματος. Παράλληλα, συμμετέχει στην ινωδόλυση απελευθερώνοντας τον ιστικό ενεργοποιητή πλασμινογόνου (t-PA) και την ουροκινάση. Με αυτόν τον τρόπο μετατρέπεται το πλασμινογόνο σε πλασμίνη, η οποία αποσυνθέτει το ινώδες δίκτυο (Michiels 2003). Τέλος, μία ακόμη σημαντική λειτουργία του είναι η αγγειογένεση που αποτελεί μία πολύπλοκη φυσιολογική διαδικασία, από την οποία δημιουργούνται νέα αγγεία ως επεκτάσεις στο υπάρχον αγγειακό

σύστημα. Η διαδικασία αυτή διαμεσολαβείται από πολλά μόρια όπως αυξητικοί παράγοντες, αγγειογενετικά ένζυμα, ειδικούς για το ενδοθήλιο υποδοχείς και μόρια προσκόλλησης (Michiels 2003). Σε φυσιολογικές καταστάσεις συναντάμε την αγγειογένεση στην ανάπτυξη των εμβρύων, στην επούλωση των πληγών και στον έμμηνο κύκλο κατά τον ανασχηματισμό του ενδομητρίου, ωστόσο υπάρχουν αρκετές ασθένειες που οφείλονται σε συνεχή και ανεξέλεγκτη αγγειογένεση ενδεχομένως λόγω διατάραξης της παραγωγής των προαναφερθέντων παραγόντων (Folkman 2007).

1.2.3 Αγγειακή δυσλειτουργία

Η αγγειακή δυσλειτουργία οφείλεται σε αλλαγές είτε της λειτουργίας είτε της δομής του αγγείου (Radu D. Rudic 1999). Συγκεκριμένα, διαταραχές υπεύθυνες για την αγγειακή δυσλειτουργία είναι η αγγειακή αναδιαμόρφωση, η αρτηριακή σκληρία και η αθηροσκλήρωση. Ανεξάρτητα με το με τι σχετίζονται οι αλλοιώσεις αυτές, η αγγειακή δυσλειτουργία αποτελεί άμεσο κίνδυνο για την εκδήλωση καρδιαγγειακού επεισοδίου(Douglas B. Cines 1998).

Η ορθή λειτουργία του αγγειακού συστήματος είναι απαραίτητη για την διατήρηση της αιματικής ροής και η δυσλειτουργία του σχετίζεται με καρδιακό ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο εξαιτίας παρεμπόδισης της ροής του αίματος στην καρδιά ή στον εγκέφαλο αντίστοιχα (Tomiyama and Yamashina 2010). Η αθηροσκλήρωση, μία από τις πιο διαδεδομένες αγγειακές ασθένειες στις ανεπτυγμένες χώρες, χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη φλεγμονώδους περιβάλλοντος με αποτέλεσμα την δημιουργία αθηρωματικής πλάκας. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συμμετέχει ενεργά στη διαδικασία σχηματισμού των αλλοιώσεων μέσω της προώθησης των πρώιμων αθηροσκλήρωτικών μηχανισμών αλλά διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και καθ’ όλη την κλινική πορεία της νόσου. Ταυτόχρονα, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σχετίζεται ,όπως θα αναλυθεί παρακάτω, τόσο με την αγγειακή αναδιαμόρφωση όσο και με την αρτηριακή σκληρία (Verma and Anderson 2002). Για την κατανόηση των ενδοθηλιακών μηχανισμών δράσης στις διαταραχές αυτές θα εξηγήσουμε συνοπτικά στην δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.

1.2.3.1 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Με τον όρο ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προσδιορίζουμε την απώλεια ενός ή περισσότερων λειτουργιών του ενδοθηλίου. Όπως έχουμε προαναφέρει, τα ενδοθηλιακά κύτταρα συνθέτουν και απελευθερώνουν διάφορους παράγοντες υπεύθυνους για την αγγειογένεση, τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις, την αιμόσταση , τον αγγειακό τόνο και την αγγειακή διαπερατότητα (Endemann and Schiffrin 2004). Μεταβολές σε μία ή και περισσότερες λειτουργίες του ενδοθηλίου οδηγούν σε μία χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση που συνοδεύεται από μείωση των αντιθρομβωτικών παραγόντων, αύξηση των προθρομβωτικών προϊόντων και διαταραγμένη έκκριση αγγειοδραστικών ουσιών , με αποτέλεσμα την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Gokce, Keaney et al. 2003).

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει συσχετισθεί με ποικίλες παθοφυσιολογικές διεργασίες. Το οξειδωτικό στρες φαίνεται να είναι ένας κοινός παρονομαστής υποκείμενης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε καρδιαγγειακές παθήσεις (Chen, Touyz et al. 2001). Ωστόσο, ανάλογα με την παθολογία αλλά και με την επίδραση επιπρόσθετων παραγόντων, όπως η ηλικία, το φύλο, η πρόσληψη αλατιού, η υπερχοληστερολαιμία, το υψηλό σάκχαρο αίματος και η υπερομοκυστεϊναιμία, οι μηχανισμοί που διέπουν τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μπορεί να είναι σημαντικά διαφορετικοί (Griendling and FitzGerald 2003). Μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξείδιου του αζώτου (NO), αυξημένη απελευθέρωση αγγειοτενσίνης II, μεταβολή στην παραγωγή προστανοειδών, συμπεριλαμβανομένων της προστακυκλίνης και της θρομβοξάνης A2, καθώς και αυξημένη απελευθέρωση ενδοθηλίνης-1, μπορούν μεμονωμένα ή σε συνδυασμό να συμβάλλουν στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (Schiffrin, Park et al. 2002; Griendling and FitzGerald 2003; Landmesser, Dikalov et al. 2003). Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις δεν αποκαθιστούν πάντα τη λειτουργία του ενδοθηλίου και όταν το κάνουν μπορούν να βελτιώσουν μόνο μέρος αυτών των μεταβλητών. Μία από τις δυσχερέστερες συνέπειες της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι ο καθοριστικός της ρόλος της στην έναρξη της αθηροσκλήρωσης μέσω της δημιουργίας και της ανάπτυξης αθηρωματικής πλάκας (Favero, Paganelli et al. 2014).

1.2.3.2 Αρτηριακή σκληρία

Με τον όρο αρτηριακή σκληρία προσδιορίζουμε τις μειωμένες ελαστικές ιδιότητες του αγγειακού τοιχώματος. Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της διαδικασίας της γήρανσης και συνέπεια πολλών νοσηρών καταστάσεων όπως ο διαβήτης, η

αθηροσκλήρωση και η χρόνια νεφροπάθεια. Η αρτηριακή σκληρία αποτελεί επίσης έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ένα καλό προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής νόσου (Zieman, Melenovsky et al. 2005).

Η αρτηριακή σκληρία οφείλεται σε αγγειακές μεταβολές που επηρεάζονται από αιμοδυναμικές δυνάμεις καθώς και από «εξωγενείς παράγοντες», όπως οι ορμόνες, το αλάτι και τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος. Η εξωκυττάρια ουσία του αγγειακού τοιχώματος (extracellular matrix, ECM) αποτελείται από κολλαγόνο, ελαστίνη, γλυκοπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες. Η ελαστικότητα και η αντοχή του τοιχώματος των μεγάλων αγγείων είναι αποτέλεσμα της υψηλής αναλογίας ελαστίνης σε σχέση με το κολλαγόνο, η οποία σταδιακά μειώνεται προς την περιφέρεια (Bailey 2001). Συγκεκριμένα, οι αρτηρίες που βρίσκονται κοντά στην καρδιά διαθέτουν μεγάλη ελαστικότητα, η οποία είναι αποτέλεσμα του υψηλού λόγου ελαστίνης προς κολλαγόνο στα τοιχώματά τους, γεγονός που είναι απαραίτητο για την ρύθμιση της κυκλοφορίας του αίματος. Η ελαστικότητα των κεντρικών μεγάλων αρτηριών είναι απαραίτητη προκειμένου κατά την εξώθηση του όγκου παλμού να μπορούν, αφού κρατήσουν μία ποσότητα αίματος, να αποστείλουν την υπόλοιπη στα μικρότερα αγγεία μέσω διάτασης και επαναφοράς του τοιχώματος τους. Απορρύθμιση αυτής της δυναμικής ισορροπίας κολλαγόνου-ελαστίνης, είτε ως φυσιολογικό επακόλουθο της γήρανσης, είτε ως παθολογικό επακόλουθο πρώιμων βλαβών, οδηγεί στην ανάπτυξη αρτηριακής σκληρίας (Lakatta 2003; Konova, Baydanoff et al. 2004; Zieman, Melenovsky et al. 2005).

Αν και πολλές μελέτες υποστήριζαν ότι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου προάγει την αρτηριακή σκληρία , πρόσφατες μελέτες έχουν προτείνει το αντίθετο ,δηλαδή ότι η αρτηριακή σκληρία θα μπορούσε να μεταβάλει την ενδοθηλιακή λειτουργία και έτσι να επιδεινωθεί η σκληρία(Lakatta 2003). Πολλές ορμόνες επίσης, είναι γνωστό ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της. Η αγγειοτενσίνη ΙΙ (AII) διεγείρει το σχηματισμό του κολλαγόνου, προκαλεί αγγειακή υπερτροφία, αυξάνει το οξειδωτικό στρες και μειώνει την σύνθεση ελαστίνης. (Kato, Suzuki et al. 1991; Tokimitsu, Kato et al. 1994; Benetos and Safar 1996).Τέλος, η αυξημένη πρόσληψη αλατιού σε ενήλικες τρίτης ηλικίας έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής σκληρίας ενώ η κατανάλωση μίας δίαιτας χαμηλής σε νάτριο, βελτιώνει την αρτηριακή ενδοτικότητα (Gates, Tanaka et al. 2004). Το NaCl, επηρεάζει την αρτηριακή σκληρία μεταβάλλοντας την αγγειακή δομή και την λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω της μειωμένης παραγωγής NO και άλλων μηχανισμών που οδηγούν σε αυξημένη διέγερση ROS (Bagrov and Lakatta 2004).

1.2.3.3 Αγγειακή αναδιαμόρφωση

Ως αγγειακή αναδιαμόρφωση ορίζεται η ικανότητα του αγγειακού τοιχώματος να αναδιοργανώνει τα κυτταρικά και εξωκυτταρικά συστατικά του σε απόκριση σε ένα χρόνιο ερέθισμα. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση της αιματικής ροής αυξάνει την διάμετρο του αγγείου ενώ η μείωση της αιματικής ροής μειώνει την αγγειακή διάμετρο αντίστοιχα (Radu D. Rudic 1999). Ο αγγειακός αυλός δηλαδή, έχει την τάση να προσαρμόζεται στις μεταβολές της αιματικής ροής . Ωστόσο η στένωση του αυλού και η επιδεινούμενη υποαιμάτωση είναι οι πιο επιζήμιες συνέπειες της αγγειακής αναδιαμόρφωσης(Schober 2008). Μάλιστα, ολοένα και περισσότερα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ανώμαλη αγγειακή αναδιαμόρφωση συμβάλλει σε καρδιαγγειακές παθήσεις όπως η υπέρταση και η αθηροσκλήρωση. Κατά τα πρώτα στάδια της αθηρωματικής διαδικασίας η αναδιαμόρφωση των αγγείων αποτελεί έναν αντισταθμιστικό μηχανισμό των βλαβών που υφίστανται τόσο τα περιφερικά αγγεία όσο και οι στεφανιαίες αρτηρίες καθώς στοχεύει στη διατήρηση της σταθερότητας της ροής του αίματος. Ωστόσο εάν η βλάβη δεν υποχωρήσει προκαλείται μια μη φυσιολογική μορφολογική μεταβολή του αγγείου συμβάλλοντας έτσι στην αποφρακτική νόσο, στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και στη θρόμβωση (Radu D. Rudic 1999).

Με βάση τα ερευνητικά ευρήματα, πιστεύεται ότι η χρόνια μείωση της ροής του αίματος ενεργοποιεί έναν καταρράκτη σηματοδότησης που οδηγεί σε αναδιαμόρφωση των αιμοφόρων αγγείων και συγκεκριμένα σε μικρότερο αγγειακό αυλό. Ορισμένα από τα ερεθίσματα που επάγουν την προσαρμοστική αυτή αναδιαμόρφωση των αγγείων είναι το αιμοδυναμικό στες, η μηχανική βλάβη, η φλεγμονή και η υποξία. Η λειτουργία του ενδοθηλίου στη μορφολογική μεταβολή των αγγείων είναι καθοριστική καθώς δρα σαν αισθητήρας των αιμοδυναμικών μεταβολών και επάγει την αναδιοργάνωση των κυτταρικών και εξωκυτταρικών συστατικών. Η αναδιαμόρφωση αυτή, αποτελεί συντονισμένες αλλαγές στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την απόπτωση, την μετανάστευση και την οργάνωση των κυττάρων. Λόγω της πολυπλοκότητας της διαδικασίας, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι μπορεί να διαταράσσεται από επίμονα υψηλές πιέσεις αίματος, τοπική φλεγμονή, υψηλή χοληστερόλη, ή εναπόθεση των οξειδωμένων λιπιδίων. Ένας πιθανός μηχανισμός μέσω του οποίου το ενδοθήλιο προκαλεί ανώμαλη αγγειακή αναδιαμόρφωση είναι η διαταραγμένη έκκριση NO. Το NO είναι πιθανόν ο κύριος παράγοντας που εκκρίνεται από το ενδοθήλιο και απαιτείται για την φυσιολογική αναδιαμόρφωση των αγγείων (Radu D. Rudic 1999). Σημαντικό ρόλο φαίνεται να διαδραματίζουν και οι μεταλλοπρωτεινάσες της εξωκυττάριας ουσίας (MMPs) οι οποίες αποικοδομούν διάφορα συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας. Η ισορροπία μεταξύ των MMPs και των ενδογενών

αναστολέων τους επηρεάζει την αγγειακή αναδιαμόρφωση και η οποιαδήποτε διαταραχή ενδεχομένως να ευθύνεται για ανώμαλη αγγειακή αναδιαμόρφωση (Joseph D. Raffettoa 2008).

1.2.3.4 Αθηροσκλήρωση

Η συσχετιζόμενη με καρδιαγγειακή νόσο αθηροσκλήρωση είναι μία πολύπλοκη ασθένεια που αφορά την ανάπτυξη βλαβών στο αρτηριακό τοίχωμα και αποτελεί την κύρια αιτία θνησιμότητας στις Δυτικές κοινωνίες. Η ασθένεια σχετίζεται με διάφορους τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου. Στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου ανήκουν το φύλο(αρσενικό), η ηλικία (>45 ετών για τους άνδρες και >55ετών για τις γυναίκες) , το οικογενειακό ιστορικό και η γενετική προδιάθεση. Στους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου ανήκουν το κάπνισμα, η παχυσαρκία, οι διαιτητικές συνήθειες, η σωματική αδράνεια, η υπέρταση, η δευτεροπαθής υπερχοληστερολαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης και το μεταβολικό σύνδρομο (Altman 2003). Μάλιστα, τα τελευταία χρόνια εκτός από τους λεγόμενος κλασικούς παράγοντες κινδύνου από εύρος κλινικών μελετών ανακύπτουν και κάποιοι νεότεροι παράγοντες κινδύνου όπως η λιποπρωτεΐνη άλφα, η ομοκυστεΐνη, το ινωδογόνο και το οξειδωτικό στρες(Douglas B. Cines 1998; Altman 2003; Nordestgaard, Chapman et al. 2010) . Η ασθένεια χαρακτηρίζεται από εναπόθεση πλάκας ανομοιογενούς σύστασης στην επιφάνεια του αρτηριακού τοιχώματος, που προοδευτικά μεγαλώνει και στενεύει τις αρτηρίες ή αδυνατίζει το τοίχωμα τους με αποτέλεσμα αυτές να διατείνονται και να δημιουργούνται ανευρύσματα.

Πιο συγκεκριμένα, για την καλύτερη κατανόηση των αθηρωματικών βλαβών μπορούμε να διακρίνουμε την αθηρωματική διαδικασία στα εξής στάδια:

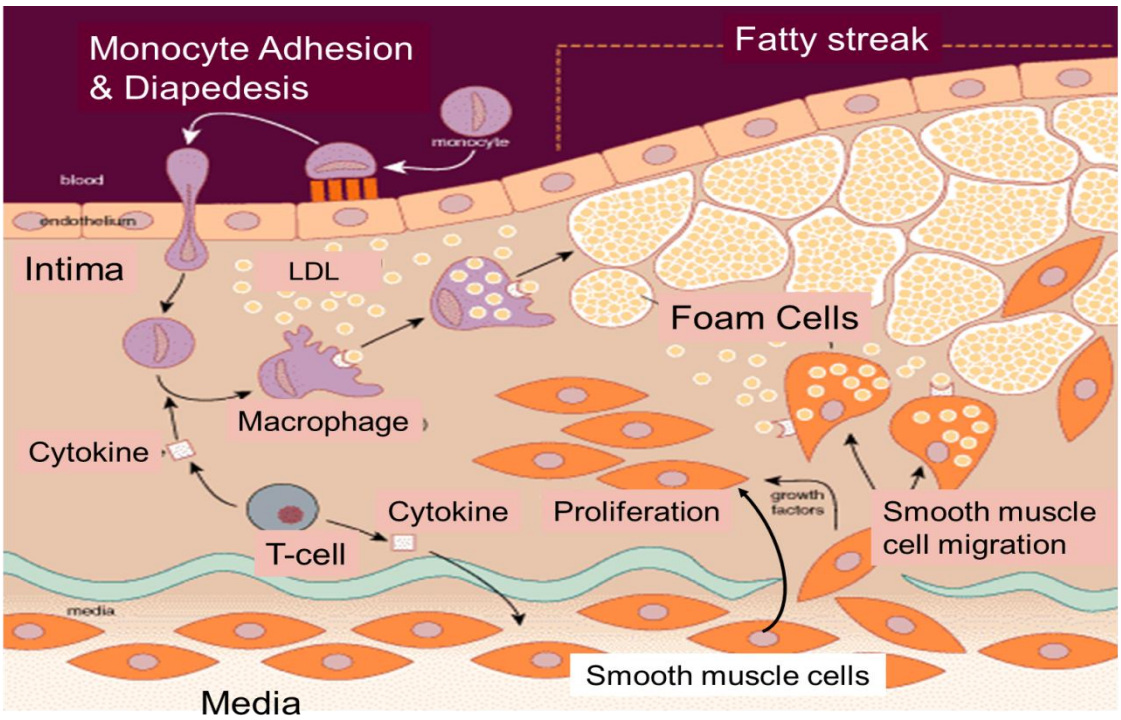
I. **Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία:** Τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενεργοποιούνται από ποικίλους παράγοντες, όπως το κάπνισμα, τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, η υπέρταση κ.α, και προκαλούν άμεση φυσική καταστροφή της ενδοθηλιακής στιβάδας. Η βλάβη του ενδοθηλίου επάγει την προσκόλληση φλεγμονωδών λευκοκυττάρων όπως τα μονοκύτταρα και Τ-λεμφοκύτταρα στο ενδοθήλιο ενώ αυξάνεται η ενδοθηλιακή διαπερατότητα και διαταράσσεται η πρωτεϊνική σύνθεση της μήτρας του ενδοθηλιακού χιτώνα. Αποτέλεσμα αυτού είναι η εναπόθεση LDL-λιποπρωτεΐνών στον έσω αρτηριακό χιτώνα (Libby 2001; Ganong 2009).

II. **Μετανάστευση μορίων/λιποπρωτεΐνών στον υποενδοθηλιακό χώρο:** Η εναπόθεση LDL-λιποπρωτεϊνών στον έσω αρτηριακό χιτώνα έχει ως αποτέλεσμα την οξείδωσή τους, εξαιτίας του αυξημένου οξειδωτικού στρες που επέφερε η προσκόλληση των φλεγμονωδών κυττάρων

(Maziere and Maziere 2009). Ταυτόχρονα, τα μονοκύτταρα προσλαμβάνονται στο τοίχωμα της αρτηρίας και μετατρέπονται σε λιπιδιοφάγα. Το κυριότερο λιπίδιο που φαγοκυτταρώνεται από τα μακροφάγα αυτά, είναι η οξειδωμένη μορφή της LDL, με αποτέλεσμα να μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα (Ganong 2009). Τα αφρώδη κύτταρα, διατηρώντας την μεταβολική τους δραστηριότητα, εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες φλεγμονωδών μεσολαβητών, επιταχύνοντας με αυτό τον τρόπο τον σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας, συσσωρεύοντας επιπλέον μακροφάγα και εντείνοντας την οξειδωτική τροποποίηση της LDL (Mizuno, Jacob et al. 2011). Αποτέλεσμα της συσσώρευσης μακροφάγων και αφρωδών κυττάρων είναι η δημιουργία μίας λιποειδικής γράμμωσης στον αρτηριακό αυλό. (Ganong 2009).

III. **Δημιουργία/Αποδυνάμωση ινώδους κάψας :** Η συσσώρευση λείων μυϊκών κυττάρων, νεκρών τμημάτων των αφρωδών κυττάρων, λιπιδίων και πρωτεϊνασών της μήτρας δημιουργεί ένα ινώδες κάλυμμα στην άκρη της λιποειδικής γράμμωσης που αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο. Καθώς η βλάβη προχωράει, φλεγμονώδεις μεσολαβητές προκαλούν την έκφραση μορίων που υποβαθμίζουν τα ινίδια κολλαγόνου και οδηγούν σε αποικοδόμηση της κάψας (Libby 2001) .

IV. **Θραύση ινώδους κάψας και ρήξη της αθηρωματικής πλάκας :** Η θρόμβωση, που αποτελεί την απώτερη επιπλοκή της αθηροσκλήρωσης, προκύπτει από θραύση στο προστατευτικό ινώδες κάλυμμα της πλάκας. Εξαιτίας αυτής της θραύσης παράγοντες πήξης του αίματος μπορούν να έλθουν σε επαφή με παράγοντες του ιστού, ωθώντας τον θρόμβο να περάσει στον αυλό του αγγείου, κάτι που έχει ως αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της ροής του αίματος (Libby 2001).



Εικόνα 11 (Ganong 2009): Σχηματισμός μια λιπώδους γράμμωσης σε μία αρτηρία. Μετά από τραυματισμό του αγγείου, τα μονοκύτταρα προσφύονται στο ενδοθήλιο και στη συνέχεια το διαπερνούν, ώστε να εισέλθουν στον υποενδοθηλιακό χώρο. Εκεί μετατρέπονται σε ενεργοποιημένα μακροφάγα ιστών. Τα μακροφάγα αυτά προσλαμβάνουν τις οξειδωμένες LDL και μετατρέπονται έτσι σε αφρώδη κύτταρα. Τα Τ κύτταρα απελευθερώνουν κυτταροκίνες, οι οποίες ενεργοποιούν τα μακροφάγα και αναγκάζουν τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών μετακινούνται στον υποενδοθηλιακό χώρο , όπου παράγουν κολλαγόνο και προσλαμβάνουν τις LDL, με αποτέλεσμα να μετατρέπονται και αυτά σε αφρώδη κύτταρα .

1.2.4 Πρώιμοι δείκτες αθηροσκλήρωσης

Η εκτίμηση του κινδύνου για αθηροσκληρωτικά και καρδιαγγειακά συμβάντα που βασίζεται μόνο στην παρουσία των κλασικών παραγόντων κινδύνου είναι συχνά ανεπαρκής (Poredos 2011). Παράγοντες όπως οι διατροφικές συνήθειες, το άγχος, το κάπνισμα, ο καθιστικός τρόπος ζωής και η συμμετοχή της γενετικής προδιάθεσης του ατόμου είναι πρακτικά δύσκολο να συνυπολογιστούν προκειμένου να αξιολογηθεί επαρκώς ο κίνδυνος ανάπτυξης αθηρωματικής νόσου . Για το λόγο αυτό, έχουν γίνει σημαντικές προσπάθειες να προσδιοριστούν όλοι οι δείκτες που θα μπορούσαν να επιτρέψουν την αξιολόγηση της ανάπτυξης αυτής της παθολογικής διαδικασίας από τα πρώιμα κιόλας στάδια. Ο στόχος είναι να μειωθεί η ταχύτητα της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης, προσπαθώντας να καθυστερήσει επ' αόριστον ο κίνδυνος που προέρχεται από τις μορφολογικές αλλοιώσεις των αγγείων (Ciccone 2013). οι σημαντικότεροι και πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι δείκτες είναι οι εξής:

Α) Πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας (ΙΜΤ)

Η εκτίμηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας εισήχθη για πρώτη φορά το 1986 από τον Pignoli και τους συνεργάτες του (Pignoli, Tremoli et al. 1986).και είναι δείκτης αγγειακής αναδιαμόρφωσης. Ως έσω-μέσος χιτώνας ορίζεται η περιοχή του ιστού που ξεκινάει από το άκρο του αυλού της αρτηρίας και τελειώνει στο όριο μεταξύ του μέσου και του έξω χιτώνα. Οι πρώτες μορφολογικές ανωμαλίες των αρτηριακών τοιχωμάτων μπορούν να εκτιμηθούν με την μέτρηση του δείκτη αυτού και να απεικονισθούν με χρήση υπερήχων B-mode που είναι υψηλής ανάλυσης. Η μέθοδος αυτή που προτιμάται από άλλες παρόμοιες τεχνικές(π.χ. απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού ή ακτινογραφικές τεχνικές) και από υπερηχογράφημα Doppler καθώς δεν παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για τα πρώτα στάδια της πάχυνσης του αρτηριακού τοιχώματος πριν από το σχηματισμό της βλάβης αλλά μόνο όταν υπάρχει μια μείωση κατά 40% έως 50% της περιοχής του αυλού (de Groot, Hovingh et al. 2004; Touboul, Hennerici et al. 2012). Το αυξημένο ΙΜΤ έχει αναφερθεί να σχετίζεται με μια σειρά κλασικών παραγόντων κινδύνου CVD όπως η γήρανση, υπέρταση και δυσλιπιδαιμία (Wohlin, Helmersson et al. 2007). Αλλαγές στο ΙΜΤ αντιπροσωπεύει μια ακολουθία γεγονότων που προκύπτουν από τη μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO καθώς και την αύξηση των επιπέδων της ET-1, τα οποία σε βάθος χρόνου αυξάνουν την παραγωγή των φλεγμονωδών κυτοκινών, ελεύθερων ριζών, μορίων προσκόλλησης και θρομβωτικών παραγόντων που οδηγούν σε πολλαπλασιασμό των λείων μυών (Shimizu, Kohara et al. 2006; Wohlin, Helmersson et al. 2007).

Αποτελέσματα μελετών που χρησιμοποίησαν την τεχνική υπερήχου B-mode για την μέτρηση του ΙΜΤ έδειξαν ότι το ΙΜΤ μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιτυχώς ως πρώιμος δείκτης για την αξιολόγηση μορφολογικών αλλαγών στο αρτηριακό τοίχωμα (Nunez, Martinez-Costa et al. 2010). Μάλιστα, η αύξηση του αποτέλεσε ισχυρό προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου και συγκεκριμένα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, στηθάγχης, εμφράγματος του μυοκαρδίου και ιδιοπαθούς υπέρτασης (de Groot, Hovingh et al. 2004). Επιπλέον, έχει φανεί βαθμιαία συσχέτιση ανάμεσα στην πάχυνση του έσω χιτώνα της καρωτίδας και της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αρτηριών (Coskun, Yildiz et al. 2009). Το σύνολο των παρατηρήσεων οδήγησαν στην εκτίμηση ότι κατά μέσο όρο, ένα υγιές άτομο θα φθάσει σε ΙΜΤ 0,78 mm σε ηλικία 76 ετών. Αντίθετα, σε παθολογικές καταστάσεις φθάνουν σε αυτή την τιμή ηλικιακά νωρίτερα όπως συμβαίνει σε ηλικία 40 ετών στους ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία (de Groot, Hovingh et al. 2004). Τέλος, το ότι η μέτρηση του ΙΜΤ με μέθοδο υπερήχων είναι ανεξάρτητη από την πίεση του αίματος , ενισχύει την επιστημονική

άποψη ότι αποτελεί την καλύτερη μέθοδο ανίχνευσης της πρώιμης αθηροσκλήρωσης αλλά και αξιολόγησης του μετέπειτα κίνδυνου για εμφάνιση καρδιαγγειακού επεισοδίου (Nambi, Chambless et al. 2010).

Β) Αρτηριακή σκληρία

Όπως προαναφέρθηκε, αρτηριακή σκληρία είναι ο όρος που χρησιμοποιείται για να προσδιορίσουμε τις μειωμένες ελαστικές ιδιότητες του αγγειακού τοιχώματος (Sandoo, van Zanten et al. 2010). Ένας αριθμός τεχνικών μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας με κυριότερες την ταχύτητα των κυμάτων παλμού και το δείκτη ενίσχυσης των κυμάτων ανάκλασης. Μία από τις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες τεχνικές είναι η ταχύτητα με την οποία ταξιδεύουν τα κύματα παλμού (PWV) που αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας (Sevket Balta 2014). Πιο συγκεκριμένα, οι μαλακές και ελαστικές αρτηρίες δεν προκαλούν αύξηση της ταχύτητας με την οποία ταξιδεύει το κύμα παλμού, σε αντίθεση με τις σκληρές αρτηρίες, οι οποίες οδηγούν σε αύξηση της ταχύτητας του (Rizos, Agouridis et al. 2010). Με το PWV, εκτιμάται η απόσταση και ο χρόνος διέλευσης του σφυγμικού κύματος μεταξύ δύο καθορισμένων σημείων. Τα σημεία αυτά προέρχονται από δύο αρτηρίες, συνήθως της καρωτίδας και της μηριαίας αρτηρίας. Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή PWV τόσο σκληρότερες είναι οι αρτηρίες άρα και μεγαλύτερη η αρτηριακή σκληρία (Sandoo, van Zanten et al. 2010). Μάλιστα, η μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος στην αορτή (του αορτικού σφυγμικού κύματος – aPWV) αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για την στεφανιαία νόσο και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Επιπλέον, έχει βρεθεί πως η αρτηριακή σκληρία της αορτής και της κοινής καρωτίδας παρουσιάζει ισχυρή θετική συσχέτιση και με άλλους σημαντικούς δείκτες διάγνωσης της πρώιμης αθηροσκλήρωσης και της σοβαρότητάς της, όπως το πάχος του έσω χιτώνα της κοινής καρωτίδας (van Popele, Grobbee et al. 2001). Ακόμη, οι ασθενείς με περιφερική αρτηριοπάθεια εμφανίζουν σημαντικά αυξημένες τιμές αρτηριακής σκληρίας ενώ αρκετές παράμετροι που προδιαθέτουν την εμφάνιση και την εξέλιξη των καρδιαγγειακών σχετίζονται με αυξημένες ταχύτητας του aPWV (Henskens, Kroon et al. 2008).

Μία ακόμη μέθοδος αξιολόγησης της αρτηριακής σκληρίας είναι ο δείκτης ενίσχυσης των κυμάτων ανάκλασης, (augmentation index – Aix). Καθώς το αίμα εκτοξεύεται από την αριστερή κοιλία κατά την συστολή της καρδιάς ξεκινάει ένα αρτηριακό κύμα πίεσης το οποίο ταξιδεύει προς την περιφέρεια. Κατά την μετακίνηση του δια μέσου των αγγείων συναντάει σημεία όπου υπάρχει αντίσταση, συνήθως στα σημεία διακλάδωσης των αρτηριολίων, και ανακλάται. Η ένταση των κυμάτων ανάκλασης εκφράζεται μέσω του δείκτη Aix, ο οποίος μας δείχνει την

αύξηση της κεντρικής συστολικής πίεσης που οφείλεται στα ανακλώμενα κύματα και αντικατοπτρίζει τις περιφερικές αντιστάσεις δηλαδή την αντίσταση, που προβάλλεται στην κίνηση του αίματος από τις αρτηρίες, κυρίως λόγω συσπάσεως ή (παθολογικής) υπερτροφίας του μυϊκού τους χιτώνα. Ωστόσο, ο Aix δεν είναι τόσο αξιόπιστη μέθοδος προσδιορισμού της αορτικής σκληρίας όσο ο PWV διότι επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως ο καρδιακός ρυθμός, η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, το εύρος του ανακλώμενου κύματος, η διαστολική ΑΠ και το ύψος του ασθενούς, αν και δεν παύει να παρέχει πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τις ανακλάσεις των κυμάτων (Stephane Laurent 2006).

Γ) Κεντρικές πιέσεις

Η υπέρταση αποτελεί έναν από τους βασικότερους παράγοντες κινδύνου που προσδιορίζεται παραδοσιακά με την μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) στη βραχιόνιο αρτηρία. Ωστόσο, μία τέτοια μέτρηση δεν αντανακλά με ακρίβεια την κεντρική (π.χ. αορτικής ή καρωτιδικής) συστολική και διαστολική πίεση καθώς το σφυγμικό κύμα παραμορφώνεται κατά την πορεία διάδοσης του από την καρδιά προς τις περιφερικές αρτηρίες (Papaioannou, Protogerou et al. 2009). Παρ' όλα αυτά, η κεντρική συστολική ΑΠ αποτελεί σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει την καρδιακή λειτουργία και το έργο της αριστερής κοιλίας, ενώ η αορτική διαστολική ΑΠ μπορεί να επηρεάζει τη στεφανιαία ροή. Κατά συνέπεια, οι κεντρικές ΑΠ σχετίζονται περισσότερο απ' τις περιφερικές πιέσεις, από παθοφυσιολογικής πλευράς, με τη λειτουργία και την αιμάτωση οργάνων όπως η καρδιά και ο εγκέφαλος. Γι' αυτόν το λόγο, η ακριβής, μη επεμβατική, εκτίμησή τους αποτελεί μια ιδιαίτερη τεχνολογική πρόκληση και ταυτόχρονα σύγχρονη κλινική ανάγκη(Papaioannou, Protogerou et al. 2009) . Επιπλέον, αξίζει να σημειωθεί ότι η διαφορά μεταξύ των περιφερικών και των κεντρικών ΑΠ δεν είναι πάντα σταθερή και εξαρτάται από πολλούς φυσιολογικούς παράγοντες (π.χ. καρδιακή συχνότητα, γεωμετρία και μηχανικές ιδιότητες του αρτηριακού δικτύου, φύλο), αλλά και από παθολογικούς παράγοντες (π.χ. μεταβολικούς, φλεγμονώδεις), καθώς και από τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών. Ταυτόχρονα, έχει παρατηρηθεί διαφορετική ανταπόκριση της κεντρικής από την περιφερική ΑΠ και μετά από διατροφικές παρεμβάσεις (Papaioannou, Karatzi et al. 2005; Karatzi, Papaioannou et al. 2009). Για παράδειγμα, έχει δειχθεί ότι οι κεντρικές πιέσεις αυξάνονται σημαντικά μετά από τη χορήγηση καφεΐνης, ενώ οι περιφερικές πιέσεις παραμένουν πρακτικά αμετάβλητες (Papaioannou, Karatzi et al. 2005). Τέλος ,έχει αναφερθεί ότι οι κεντρικές πιέσεις αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα που σχετίζεται με τη δομή και τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας (Safar and Fournier 2006) ενώ η κεντρική πίεση παλμού είναι πιο στενά συνδεδεμένη με την

αγγειακή υπερτροφία, την έκταση της αθηροσκλήρωσης και των καρδιαγγειακών επεισοδίων από ό, τι είναι η περιφερική πίεση (Roman, Devereux et al. 2007).

1.2.4.1 Πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης και αυτοάνοσα νοσήματα

Στις ασθένειες που χαρακτηρίζονται από διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος έχουν παρατηρηθεί μεταβολές στους πρώιμους δείκτες οι οποίες προδιαθέτουν για την επερχόμενη ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Σε μελέτη που διεξήχθη σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ΣΕΛ και η ελαστικότητα των αρτηριών αξιολογήθηκε με την τεχνική PWV φάνηκε αύξηση της αρτηριακής σκληρίας στους ασθενείς αυτούς. Αν και η διαλεύκανση των μηχανισμών που εμπλέκονται δεν έχει επιτευχθεί , φαίνεται ότι η υποκείμενη κατάσταση της νόσου και η επιρροή της στους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη ή την πρόοδο των αγγειακών αλλαγών (Selzer, Sutton-Tyrrell et al. 2001). Σε άλλη μελέτη, που το δείγμα αποτελούνταν από γυναίκες με ΣΕΛ και ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, γυναίκες με ΣΕΛ χωρίς αντίστοιχο ιστορικό και γυναίκες ίδιας ηλικίας από το γενικό πληθυσμό, μετρήθηκε το ΙΜΤ με τεχνική υπερήχων B-mode. ΟΙ τιμές του ΙΜΤ ήταν μεγαλύτερες στους ασθενείς με ΣΕΛ σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (Frostegard 2005). Αντίστοιχα αποτελέσματα που συσχετίζουν τον ΣΕΛ με τους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης έχουμε και από άλλες μελέτες (Bijl 2003; Lopez, Salazar-Paramo et al. 2006).

Μια ακόμη μελέτη, που εξέτασε κατά πόσο η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα μπορεί να επηρεάσει το ΙΜΤ ανεξάρτητα από την λειτουργία του θυρεοειδούς και τους υπόλοιπους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου έδειξε ότι συνδέεται με αυξημένο ΙΜΤ μόνο σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς (Marco M Ciccone 2010). Επιπλέον, σε έρευνα που έλαβε χώρα ανάμεσα σε 40 ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση και 35 υγιείς μάρτυρες, ιδίου φύλου και ηλικίας, οι δείκτες αξιολόγησης της αρτηριακής σκληρίας ήταν σημαντικά υψηλότεροι στα άτομα με την αυτοάνοση νόσο (Timar, Soltesz et al. 2008). Άλλη έρευνα, που εξέτασε 65 γυναίκες ηλικίας 41-52 ετών, με ρευματοειδή αρθρίτιδα, και 40 υγιείς εθελόντριες χρησιμοποίησε τον δείκτη PWV για την αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας. Τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένη αρτηριακή σκληρία στους ασθενείς με ΡΑ που εξηγεί εν μέρη την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων στον πληθυσμό αυτό (Arosio 2007). Ωστόσο, πάρα τον αριθμό ερευνών που υποστηρίζουν την συσχέτιση των αυτοάνοσων διαταραχών με τους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης πρέπει να αναφέρουμε ότι υπάρχουν έρευνες που δεν

επαληθεύουν αυτή την σύνδεση (Frostegard 2005; Martha E Hettema1 2007). Για αυτό και η περαιτέρω διεξαγωγή ερευνών κρίνεται απαραίτητη.

1.2.4.2 Πρώιμοι δείκτες αθηροσκλήρωσης και διατροφή

Μεγάλο εύρος ερευνών υποστηρίζει την επίδραση της διατροφής στους πρώιμους δείκτες αθηροσκλήρωσης . Παρά τα συχνά αντικρουόμενα αποτελέσματα μπορούμε να έχουμε μια εικόνα των υγιεινών διατροφικών επιλογών και της προστατευτικής τους δράσης έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Τα κύρια στοιχεία της διατροφής που φαίνεται να επιδρούν στην αρτηριακή σκληρία είναι τα ω-3 λιπαρά οξέα, τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, οι βιταμίνες, το νάτριο, το κόκκινο κρασί, τα φρούτα, τα λαχανικά, η μαύρη σοκολάτα και το κακάο. Πιο συγκεκριμένα, η αυξημένη κατανάλωση ψαριών πλούσιων σε ω-3 λιπαρά οξέα, ο περιορισμός του νατρίου, η υψηλή κατανάλωση αντιοξειδωτικών βιταμινών (κυρίως βιταμίνης Ε) και η αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών (≥6 μερίδες καθημερινά) έχουν συσχετισθεί με μείωση της αρτηριακής σκληρίας (Philip Mottram 1999; Karatzi, Papamichael et al. 2004; Macready, George et al. 2014). Επιπρόσθετα, το αλκοόλ και κυρίως το κόκκινο κρασί φαίνεται ότι επιδρά θετικά στην ελαστικότητα των αγγείων και συνεπώς αρνητικά στην αρτηριακή σκληρία (Karatzi, Papamichael et al. 2004). Σε ότι αφορά την κατανάλωση κακάο και μαύρης σοκολάτας φαίνεται ότι τα φλαβανοειδή που περιέχουν συσχετίζονται με αυξημένη αγγειοδιαστολή και σημαντικές μειώσεις στην αρτηριακή σκληρία στις γυναίκες (Esser, Mars et al. 2014; West, McIntyre et al. 2014). Γενικά, το σύνολο της υπάρχουσας βιβλιογραφίας υποστηρίζει ότι η υψηλή πρόσληψη ορισμένων φλαβονοειδών μειώνει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα καθώς συνδέονται αντιστρόφως ανάλογα με την αρτηριακή σκληρία (Jennings, Welch et al. 2012). Αυτό φαίνεται και από το γεγονός ότι η ευεργετική επίδραση των φρούτων και των λαχανικών στην αρτηριακή σκληρία ενισχύεται όσο πιο πλούσια είναι σε φλαβανοειδή (Macready, George et al. 2014).

Σε ότι αφορά την επίδραση της διατροφής στο πάχος του έσω χιτώνα της καρωτίδας έχει φάνει συσχέτιση με διάφορα διατροφικά στοιχεία όπως τα ω-3 λιπαρά οξέα, τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, η βιταμίνη C , το κόκκινο κρασί, τα καροτενοειδή, τα φρούτα, τα προϊόντα ολικής άλεσης και το κρέας. Καταρχήν, η αυξημένη κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων, ο περιορισμός των κορεσμένων λιπαρών οξέων καθώς και τα αυξημένα επίπεδα βιταμίνης C και καροτενοειδών επιδρούν θετικά στα επίπεδα πάχους του έσω χιτώνα της καρωτίδας (Bemelmans, Lefrandt et al. 2002; Odermarsky, Lykkesfeldt et al. 2009; Oh, Kim et al. 2010; Favero, Paganelli et al. 2014).

Η κατανάλωση των προϊόντων ολικής άλεσης είναι αντιστρόφως ανάλογη με το πάχος της κοινής καρωτίδας (CCA IMT), (Mellen, Liese et al. 2007). Επιπλέον, έχει αξιολογηθεί η συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης διαιτητικών ινών και του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας (IMT) σε μεσογειακό πληθυσμό με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η υψηλή πρόσληψη ινών είναι αντιστρόφως ανάλογη με την καρωτιδική αθηροσκλήρωση (Buil-Cosiales, Irimia et al. 2009). Τέλος, η αυξημένη κατανάλωση κρέατος φαίνεται να επιδρά αρνητικά στο πάχος του έσω χιτώνα της καρωτίδας ενώ αντιστρόφως ανάλογη φαίνεται να είναι η σχέση μεταξύ του πάχους του έσω χιτώνα της καρωτίδας και της κατανάλωσης φρούτων (Oh, Kim et al. 2010; Zhu, Zhang et al. 2011).

Ο ρόλος της διατροφής στις κεντρικές πιέσεις δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα παρά την ανεξάρτητη προγνωστική της αξία στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις αλλαγές της πίεσης του αίματος που προκαλείται από την κατανάλωση καφεΐνης τα οποία υποστηρίζουν δυσμενείς επιδράσεις της κατανάλωσης καφεΐνης στην κεντρική αιμοδυναμική πίεση που όμως δεν παρατηρείται σε περιφερειακές πιέσεις (Karatzis, Papaioannou et al. 2005). Παρόλα αυτά υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι ο καφές φίλτρου ,είτε με καφεΐνη είτε χωρίς καφεΐνη, δεν έχει αρνητικές συνέπειες στη λειτουργία του ενδοθηλίου. Αντίθετα, τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η κατανάλωση καφέ συσχετίζεται αντίστροφα με τους δείκτες της φλεγμονής και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (Lopez-Garcia, van Dam et al. 2006). Επιπλέον, η υψηλή πρόσληψη της καζεΐνης του γάλακτος βελτιώνει την κεντρική αορτική διαστολική πίεση σε υπέρβαρους εφήβους μειώνοντας έτσι τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο της καρδιαγγειακής νόσου. Αντίθετα, η πρωτεΐνη του ορού του γάλακτος φαίνεται να αυξάνει την περιφερική πίεση (Arnberg, Larnkjaer et al. 2013). Τέλος, η υψηλή κατανάλωση φλαβανοειδών και συγκεκριμένα της ανθοκυανίνης σχετίζεται με σημαντικά χαμηλότερη κεντρική συστολική πίεση (Jennings, Welch et al. 2012).

Ολοκληρώνοντας, αποτελεί γεγονός πως τροποποιήσεις του τρόπου ζωής, ιδίως η αερόβια άσκηση, ο περιορισμός του νάτριο και η υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συμπεριφορών, είναι κλινικά αποτελεσματικές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την πρόληψη και τη θεραπεία της αρτηριακής σκληρίας και των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες πληροφορίες για την πλήρη κατανόηση και τη βέλτιστη χρήση των τροποποιήσεων του τρόπου ζωής στη διαχείριση αυτών των καταστάσεων (Tanaka and Safar 2005; Favero, Paganelli et al. 2014).

1.3.1 Μηχανισμοί φλεγμονής

Φλεγμονή είναι η εντοπισμένη απόκριση του σώματος στην μόλυνση ή τον τραυματισμό. Πρόκειται για μία διαδικασία που περιλαμβάνει την καταστροφή ή απενεργοποίηση των ξένων εισβολέων και την επιδιόρθωση της ιστικής βλάβης. Τα κύρια κύτταρα που εμπλέκονται είναι τα φαγοκύτταρα (ουδετερόφιλα, μακροφάγα και μακροφαγομιμητικά κύτταρα).

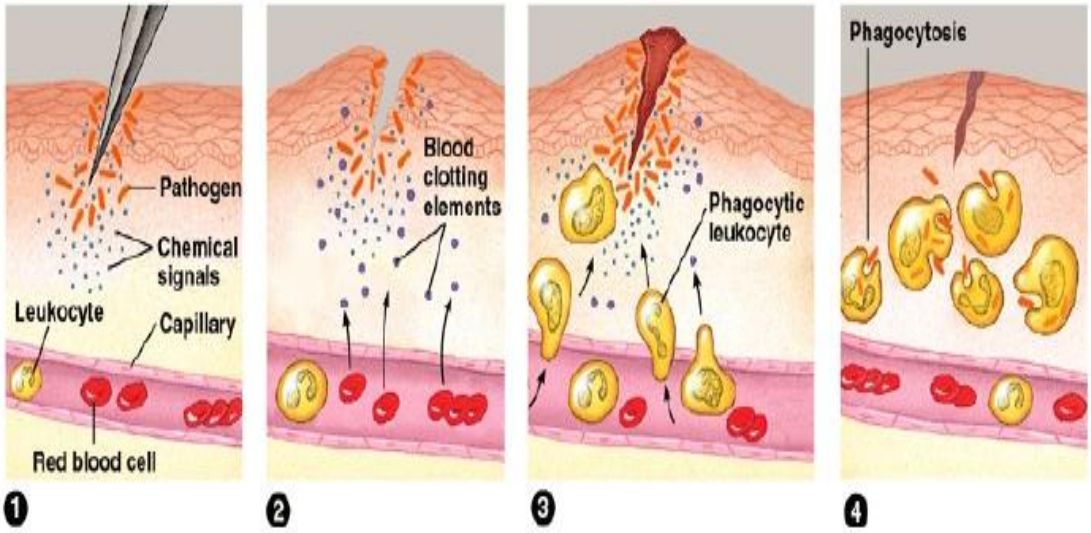
Η φλεγμονή χαρακτηρίζεται από τοπική ερυθρότητα, οίδημα, τοπική αύξηση της θερμοκρασίας και πόνο. Τα χαρακτηριστικά αυτά της φλεγμονής προκαλούνται αλλά και ρυθμίζονται, από μία σειρά χημικών μεσολαβητών όπως οι κινίνες, οι πρωτεΐνάσες του συμπληρώματος, οι παράγοντες πήξης, η ισταμίνη, τα εικοσανοειδή, οι κυτταροκίνες κ.τ.λ. Η διαδικασία της φλεγμονής περιλαμβάνει :1) την αγγειοδιαστολή και 2) την χημειοταξία. Η χημειοταξία συνοδεύεται από αύξηση της διαπερατότητας του τοιχώματος για τις πρωτεΐνες, και προκαλείται από μία ποικιλία μεσολαβητών. Η αγγειοδιαστολή έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της αιματικής ροής στη φλεγμαίνουσα περιοχή και ευθύνεται για την ερυθρότητα και την αύξηση της θερμοκρασίας, ενώ, παράλληλα, αυξάνει την μεταφορά μορίων από το πλάσμα στο μεσοκυττάριο υγρό, όπου συμμετέχουν στην φλεγμονή. Τέλος, η φλεγμονή διακρίνεται σε οξεία και χρόνια. Η οξεία φλεγμονή χαρακτηρίζεται από την αύξηση της διαπερατότητας του αγγειακού τοιχώματος, τη δράση ουδετερόφιλων και τη χωρίς υπολείμματα αποδρομή της. Αντίθετα, η χρόνια χαρακτηρίζεται από την παρουσία μακροφάγων, λεμφοκυττάρων και πλασματοκυττάρων, από των πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και την καταστροφή των ιστών, που μακροπρόθεσμα οδηγεί σε ανάπτυξη φλεγμονώδους κοκκιώματος(οργανωμένη άθροιση άωρων μονοπύρηνων φαγοκυττάρων όπως μακροφάγα και επιθηλιοειδή κύτταρα) (Murloney 2010).

Η αλληλουχία γεγονότων μιας φλεγμονώδους αντίδραση ταξινομείται σε πέντε στάδια (Murloney 2010):

1. Αναγνώριση μόλυνσης ή βλάβης
2. Αγγειοδιαστολή στη μικροκυκλοφορία στην φλεγμαίνουσα περιοχή που οδηγεί σε αύξηση της κυκλοφορίας του αίματος στη περιοχή
3. Χημειοταξία: Έξοδος λευκοκυττάρων από τα φλεβίδια προς το μεσοκυττάριο υγρό της φλεγμαίνουσας περιοχής

4. Καταστροφή μικροβίων και παθογόνων μικροοργανισμών
5. Ιστική επιδιόρθωση

Το παρακάτω σχήμα απεικονίζει τέσσερα από τα στάδια που ακολουθεί το κύτταρο κατά τη διάρκεια της φλεγμονώδους απόκρισης :



Εικόνα11: 1) Τα προσβεβλημένα κύτταρα αναγνωρίζουν την μόλυνση 2) Τα κοντινά τριχοειδή διαστέλλονται και γίνονται πιο διαπερατά: υγρά και παράγοντες πήξης μεταφέρονται από το πλάσμα στο μεσοκυττάριο υγρό 3) Οι χημειοκίνες και άλλοι χειμιοτακτικοί παράγοντες προσελκύουν φαγοκύτταρα από το αίμα 4)Τα φαγοκύτταρα καταναλώνουν τα κυτταρικά υπολείμματα και παράγουν πύον.

1.3.2 Φλεγμονή και αθηροσκλήρωση

Η αθηροσκλήρωση είναι μία νόσος που χαρακτηρίζεται από μια συνεχή φλεγμονώδη απόκριση. Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα παρουσιάζουν ένα θεμελιώδη ρόλο για τη φλεγμονή στη διαμεσολάβηση όλων των σταδίων της ασθένειας αυτής από την έναρξη μέχρι την εξέλιξη και τις θρομβωτικές επιπλοκές της αθηροσκλήρωσης (Libby 2012). Μάλιστα, η αύξηση των δεικτών φλεγμονής αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, ανεξάρτητα από τη βλάβη του μυοκαρδίου. Επιπλέον, χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή, όπως υποδεικνύεται από τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, προβλέπει μελλοντικό κίνδυνο αρτηριοσκληρωτικών επιπλοκών, ενισχύοντας έτσι τα είδη υπάρχοντα προγνωστικά δεδομένα που παρέχονται από παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου. Ακόμη, γεγονός αποτελεί ότι αιτία θανατηφόρου οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι η ρήξη της αθηρωματικής πλάκας για την οποία ευθύνονται οι φλεγμονώδεις διεργασίες (Libby, Ridker et al. 2002; Libby 2012). Αυτές οι νέες γνώσεις σχετικά με τη φλεγμονή στην αθηροσκλήρωση όχι

μόνο μπορεί να αυξήσει την κατανόησή μας για τη νόσο αυτή, αλλά επίσης συμβάλει σε πρακτικές κλινικές εφαρμογές στη διαστρωμάτωση κινδύνου και στη στόχευση της θεραπείας για αυτή την αυξανόμενη παγκόσμια μάστιγα (Libby, Ridker et al. 2002).

1.3.3 Φλεγμονή και αυτοάνοσες ασθένειες

Η παρατεταμένη φλεγμονή είναι η αιτία πολλών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της ψωρίασης και της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (Lucas, Rothwell et al. 2006). Η φλεγμονή, αποτελεί μία σημαντική αιτία των βλαβών που προκαλούνται στα αυτοάνοσα νοσήματα καθώς στα νοσήματα αυτά καθοριστικό ρόλο κατέχει η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και η παραγωγή αυτόαντισωμάτων. Αποτέλεσμα της διαταραχής αυτής είναι η απενεργοποίηση κυττάρων του ανοσοποιητικού όπως είναι τα Τ και Β λεμφοκύτταρα. Στη συνέχεια θα αναφερθούν επιλεκτικά οι φλεγμονώδης μηχανισμοί που λαμβάνουν χώρα σε ορισμένα παραδείγματα αυτοάνοσων νοσημάτων.

Καταρχήν, η ρευματοειδής αρθρίτιδα χαρακτηρίζεται απο αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης καθώς και αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών μεσολαβητών όπως CRP και TNF-α. Μάλιστα η CRP ενεργοποιεί άμεσα τα κύτταρα του ανοσοποιητικού εκκρίνοντας άλλα φλεγμονώδη μόρια, με αποτέλεσμα την έναρξη ενός φαύλου κύκλου που συντηρεί και αυξάνει τη φλεγμονώδη κατάσταση (Montecucco, Steffens et al. 2008). Παράλληλα, ο TNF-α πυροδοτεί ένα καταρράκτη φλεγμονωδών αντιδράσεων (Dixon and Symmons 2007) ενώ υψηλή είναι η συγκέντρωση και ορισμένων ιντερλευκινών. Αντίστοιχα, και η ψωριασική αρθρίτιδα αποτελεί μία κατάσταση όπου πολυάριθμες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και χημειοκίνες έχουν βρεθεί στις δερματικές βλάβες, στο αίμα και στο αρθρικό υγρό των ασθενών (Madland, Larsen et al. 2007; Lubberts 2010; Anupam Mitra 2013). Στη σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) , η εισβολή των Τ κυττάρων και των μακροφάγων στο ΚΝΣ οδηγεί σε βλάβη στα έλυτρα μυελίνης, απώλεια της νευρωνικής λειτουργίας και θάνατο. Γενικά, η αύξηση πολλών φλεγμονωδών μεσολαβητών σχετίζεται με το στάδιο της νόσου καθώς εντείνει τις απομυελινωτικές βλάβες (Stanislaus, Singh et al. 2001; Raivich and Banati 2004). Επιπροσθέτως, στα άτομα με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα έχει παρατηρηθεί ανωμαλία στην διαφοροποίηση συγκεκριμένου τύπου Τ-λεμφοκυττάρων τα οποία με την σειρά τους επηρεάζουν την παραγωγή φλεγμονωδών παραγόντων όπως η IL-17, η IL-6, ο TNF και οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της μήτρας. Τα γεγονότα αυτά σε συνδυασμό με την αυξημένη συγκέντρωση του TNF-α υποκινούν τις προφλεγμονώδεις διεργασίες (Tsui, Tsui et al. 2014). Τέλος, στους ασθενείς με σκληρόδερμα παρουσιάζεται

βλάβη στα τοιχώματα των αγγείων με αποτέλεσμα την εναπόθεση λευκοκυττάρων και άλλων μορίων προσκόλλησης στην εξωκυττάρια ουσία του αγγειακού τοιχώματος και εν τέλει στην πρόκληση ίνωσης. Η ίνωση οδηγεί σε δυσλειτουργία διαφόρων οργάνων και στο θάνατο (O'Reilly 2014).

1.3.3 Φλεγμονή, αθηροσκλήρωση και αυτοάνοσες ασθένειες

Παρότι οι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα ζουν περισσότερο λόγω των βελτιωμένων θεραπειών, ο θάνατος και οι διάφορες επιπλοκές από την αθηροσκλήρωση, ιδιαίτερα τα εμφράγματα του μυοκαρδίου, αυξάνονται. Οι σχετικοί κίνδυνοι για αθηροσκλήρωση ποικίλλουν από περίπου 1,6 σε αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα μέχρι 3.0 στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA), και 6.0 στο συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (SLE). Ο αυξημένος κίνδυνος στους ασθενείς αυτούς βρέθηκε όταν αναλύθηκαν από τα αθηρωματικά συμβάντα, οι αιτίες θανάτου ή οι πρώιμοι δείκτες αθηροσκλήρωσης, όπως η καρωτιδική πλάκα, το πάχος του έσω χιτώνα και η ασβεστοποίηση της στεφανιαίας αρτηρίας. Σε όλες τις ηλικίες μεταξύ των ενηλίκων, η αθηροσκλήρωση είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΣΕΛ ή ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Για παράδειγμα, σε γυναίκες με ΣΕΛ ηλικίας μικρότερης των 40 ετών, περίπου 13% έχει καρωτιδική πλάκα σε σύγκριση με το 2% των ατόμων ελέγχου. Αντίστοιχα, σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, το 7% εμφανίζει καρωτιδική πλάκα σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών σε σύγκριση με το μηδέν των ατόμου ελέγχου (Hahn, Grossman et al. 2007).

Η φλεγμονή ολοένα και περισσότερο θεωρείται κεντρικής σημασίας για την παθογένεση της αρτηριοσκλήρωσης και ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για αγγειακή νόσο (Abou-Raya and Abou-Raya 2006). Μάλιστα, μεγάλο τμήμα της βιβλιογραφίας υποστηρίζει την εμπλοκή των προφλεγμονωδών κυτοκινών τόσο στην εξέλιξη των αυτοάνοσων νοσημάτων όσο και στην ανάπτυξη της αρτηριοσκλήρωσης καθώς ο προφλεγμονωδης καταρράκτης και οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στης παθογένεια αρκετών αυτοάνοσων διαταραχών μοιάζουν με τις χρόνιες φλεγμονώδεις διεργασίες που οδηγούν την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Συμπερασματικά λοιπόν, τα αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών παραγόντων όπως η ιντερλευκίνη (IL) -1, η IL-6, η CRP και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α που συναντάμε σε ασθενείς με αυτοάνοσες διαταραχές διαμορφώνουν ένα περιβάλλον ευνοϊκό για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης (Libby 2008).

Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

Ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ) είναι μια πολύπλοκη πολυσυστηματική φλεγμονώδης νόσος.. Σε άτομα με ΣΕΛ η επικράτηση της CAD κυμαίνεται από 6% έως 10%, 28 και ο κίνδυνος εμφάνισης CAD είναι 4-8 φορές υψηλότερη από ό, τι στον φυσιολογικό πληθυσμό. Επιπλέον, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου έχει αναφερθεί ως αιτία θανάτου σε 3-25% των ατόμων με SLE .Η αθηροσκλήρωση αναπτύσσεται από τα πρώιμα στάδια της νόσου (Shoenfeld 2006).

Η υψηλή επικράτηση της αθηροσκλήρωσης σε ερυθηματώδη λύκο,δεν μπορεί να εξηγηθεί από τους παράγοντες κινδύνου του framingham, παρα το ότι ο μέσος αριθμός των τροποποιήσιμων παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση είναι μεγαλύτερος από τον αναμενόμενο 30. Για τον λόγο αυτό νέους παράγοντες κινδύνου που θα μπορούσαν να συμβάλουν στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης έχουν πρόσφατα αναφερθεί: αυτές περιλαμβάνουν φλεγμονώδεις δείκτες (π.χ. C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, το ινωδογόνο, IL-6), μόρια προσκόλλησης, ανοσολογικές παράγοντες, μη φυσιολογικά επίπεδα των παραγόντων πήξης (π.χ. ινωδογόνο, ενεργοποιητή πλασμινογόνου αναστολέα-1 και ομοκυστεϊνη) και λιποπρωτεϊνη και τροποποιημένα λιπίδια (λιποπρωτεΐνη Α και υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη). Σε μελέτη μάλιστα που πραγματοποιήθηκε με στόχο να εξετάσει την συσχέτιση υποκλινικής αθηροσκλήρωσης και ΣΕΛ βρήκαν ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας στο 37% των ασθενών με SLE και σε μόνο 15% των ατόμων ελέγχου (Doria, Shoenfeld et al. 2003).

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (APS)

Αρκετές μελέτες έχουν μετρήσει το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα (ΙΜΤ) της καρωτίδας και το βαθμό της αθηροσκλήρωσης στην καρωτιδικές και μηριαίες αρτηρίες ασθενών με APS καθώς το ΙΜΤ πιστεύεται ότι είναι ένας ευαίσθητος δείκτης για τα πρώτα στάδια της αθηροσκλήρωσης. Σε μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με APS και SLE φάνηκε αύξηση του ΙΜΤ που δεν εξηγείται από τους παραδοσιακούς παράγοντες πρόβλεψης της αθηροσκλήρωσης (Vlachoyiannopoulos, Kanellopoulos et al. 2003). Άλλη μελέτη διερεύνησε το ΙΜΤ σε 28 ασθενείς με πρωτοπαθή APS και 28 υγιή άτομα, σε συνδυασμό με την ηλικία και το φύλο, και φάνηκε αύξημένο σε ασθενείς με πρωτογενή APS σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες. Επιπλέον, οι ασθενείς με πρωτοπαθή APS και υψηλότερο ΙΜΤ είχαν τρεις φορές υψηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου από εκείνους που δεν έχουν αυξημένη ΙΜΤ (Medina, Casaos et al. 2003).

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA), από μόνη της, αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη πρώιμη αθηρωμάτωση και την ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου. Πολλές επιδημιολογικές, κλινικές και εργαστηριακές έρευνες έχουν δείξει ότι η χρόνια φλεγμονή που χαρακτηρίζει τη RA έχουν καθοριστικό ρόλο στην επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης (del Rincon, Williams et al. 2001; Solomon, Karlson et al. 2003). Όπως διαπιστώθηκε επίσης στην κοινή RA, οι αθηροσκληρωτικές πλάκες χαρακτηρίζονται από αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης και από άφθονες προφλεγμονώδης κυτοκίνες που εκκρίνουν κύτταρα, τα οποία έλκονται από χημειοκίνες και από το τοπικά ενεργοποιημένο ενδοθήλιο. Έτσι, είναι πιθανό ότι η χρόνια συστηματική φλεγμονή που χαρακτηρίζει τη RA να μπορεί να προκαλέσει πρόωρα γεγονότα που επιταχύνουν την ανάπτυξη της διάχυτης αθηροσκλήρωσης. Επιπλέον, Έχει αποδειχθεί ότι η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά είναι υψηλότερη σε ασθενείς με PA που έχουν περισσότερο διάχυτη νόσο και αυξημένους δείκτες συστηματικής φλεγμονής (Maradit-Kremers, Nicola et al. 2005).

Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει την αύξηση του ΙΜΤ σε ασθενείς με RA . Η διαπίστωση αυτή δεν θα μπορούσε να εξηγηθεί από την αγωγή με κορτικοστεροειδή, αλλά, αντίθετα, φαίνεται να σχετίζεται με τη διάρκεια της νόσου και τους αυξημένους δείκτες συστηματικής φλεγμονής, υπογραμμίζοντας έτσι τη σημασία της RA ως παράγοντα κινδύνου για την αθηροσκλήρωση (Del Rincon, Williams et al. 2003). Μάλιστα, σε δύο μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στην Ασία ο ΙΜΤ ήταν αυξημένος σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου,(Kumeda, Inaba et al. 2002; Park, Ahn et al. 2002) ενώ μια μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 22 μελέτες για να εκτιμηθεί η συνολική διαφορά του ΙΜΤ μεταξύ ασθενών με PA και της ομάδας ελέγχου, έδειξε ότι σε 17 από αυτές, οι ασθενείς με PA είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ΙΜΤ (van Sijl, Peters et al. 2011).

1.4 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ

Η διατροφή έχει αποτελέσει σημαντικό πεδίο συζήτησης και από τα μέσα του 20^{ου} αιώνα έχει αναγνωριστεί ως ένας σημαντικός παράγοντας για την διατήρηση της υγείας. Παρότι οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες εξετάζουν την επίδραση μεμονωμένων διατροφικών συστατικών στην ανάπτυξη χρόνιων νοσημάτων τόσο ο Παγκόσμιος οργανισμός υγείας, όσο και χώρες της Ευρώπης έχουν εκδώσει διατροφικές οδηγίες για τον πληθυσμό τους με τη μορφή προτύπων (Jaghasi 2012; WHO 2015). Η αναγκαιότητα μελέτης των διατροφικών συνηθειών με την μορφή προτύπων οφείλεται στο ότι οι άνθρωποι δεν καταναλώνουν μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά αλλά συνδυασμό τροφίμων.

Ένα από τα πιο γνωστά διατροφικά πρότυπα σε παγκόσμια κλίμακα είναι η λεγόμενη «δυτικού τύπου δίαιτα». Πρωτοεμφανίστηκε το 1960 σε χώρες της Βόρειας Αμερικής και Ευρώπης, ωστόσο σήμερα έχει εξαπλωθεί τόσο στην χώρα μας όσο και σε χώρες της Ανατολής. Ένα από τα βασικότερα χαρακτηριστικά του μοντέλου αυτού είναι η κατανάλωση «γρήγορου φαγητού» και σνακ, τρόφιμα πλούσια σε θερμίδες και χαμηλής θρεπτικής αξίας. Συνολικά αποτελεί μία διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε κορεσμένα και ω-6 λιπαρά οξέα, χαμηλή σε ω-3, υψηλή σε πρωτεΐνες, σε ζάχαρη και αλάτι, καθώς και συχνής κατανάλωσης επεξεργασμένων τροφίμων (Manzel, Muller et al. 2014; Myles 2014). Η Μεσογειακή διατροφή αποτελεί ένα ακόμη πρότυπο το οποίο είναι αρκετά διαδεδομένο όχι μόνο ανάμεσα στις χώρες της Μεσογείου αλλά και σε παγκόσμιο επίπεδο καθώς έχει συσχετιστεί με την μείωση τόσο του καρδιαγγειακού κινδύνου όσο και άλλων χρόνιων ασθενειών. Χαρακτηρίζεται από υψηλή περιεκτικότητα λίπους , ωστόσο η αναλογία ω-6/ω-3 είναι >2, αυξημένη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών, ελαιολάδου και ξηρών καρπών ενώ τα ζωικά λίπη αποφεύγονται (Bruce 2002; Panagiotakos, Dimakopoulou et al. 2009). Ολοκληρώνοντας, το ενδιαφέρον για την χορτοφαγική διατροφή αυξάνεται όλο και περισσότερο στην σύγχρονη κοινωνία. Ως χορτοφαγική δίαιτα ορίζεται αυτή που δεν περιλαμβάνει κρέας, ψάρι ή πουλερικά ενώ οι vegan συγκεκριμένα αποκλείουν από την διατροφή τους οποιοδήποτε είδος ζωικού προϊόντος όπως το αυγό και το γάλα. Η χορτοφαγική δίαιτα σχετίζεται με χαμηλότερο δείκτη μάζας σώματος, χαμηλότερα ποσοστά θανάτου από ισχαιμική καρδιακή νόσο, χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης και αρτηριακής πίεσης και χαμηλότερα ποσοστά καρκίνου του παχέος εντέρου (Canada. 2003) Τέλος, μία καλά σχεδιασμένη χορτοφαγική διατροφή με την χρήση των απαραίτητων εμπλουτισμένων τροφίμων και συμπληρωμάτων είναι δυνατή για όλα τα στάδια του κύκλου ζωής, συμπεριλαμβανομένων και τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, του θηλασμού, τη νηπιακή, παιδική και εφηβική ηλικία.

1.4.1 Διατροφικά πρότυπα και αυτοάνοσα νοσήματα

Παρά το πλήθος ερευνών που έχει μελετήσει τη συσχέτιση μεμονωμένων διατροφικών συστατικών με τα αυτοάνοσα νοσήματα, οι αντίστοιχες μελέτες συσχέτισης με συγκεκριμένα διατροφικά πρότυπα είναι πολύ περιορισμένες. Ειδικά εάν λάβουμε υπόψη το μεγάλο εύρος και ετερογένεια των αυτοάνοσων νοσημάτων, η υπάρχουσα βιβλιογραφία είναι εξαιρετικά ελλιπής και δεν μας επιτρέπει να καταλήξουμε σε σαφή συμπεράσματα για την επίδραση συγκεκριμένων διατροφικών προτύπων στο σύνολο αυτών των διαταραχών. Στη συνέχεια παρατίθενται η επίδραση συγκεκριμένων διατροφικών συμπεριφορών στα πιο συχνά αυτοάνοσα νοσήματα σύμφωνα με τα δεδομένα της μέχρι σήμερα βιβλιογραφίας:

<u>Δυτικού τύπου δίαιτα:</u>

Οι ανεπτυγμένες κοινωνίες, αν και έχουν επιτυχώς μειώσει το βάρος των μολυσματικών ασθενειών, αποτελούν ένα περιβάλλον όπου οι μεταβολικές, καρδιαγγειακές και αυτοάνοσες ασθένειες ευδοκιμούν. Ζώντας σε δυτικοποιημένες χώρες δεν έχει αλλάξει ριζικά η γενετική βάση πάνω στην οποία αναδύονται αυτές οι ασθένειες, αλλά έχει ισχυρή επίδραση ο τρόπος ζωής συμπεριλαμβανομένων και των διατροφικών συνηθειών. Συγκεκριμένα διατροφικά χαρακτηριστικά της δυτικού τύπου δίαιτας όπως η υψηλή πρόσληψη λιπαρών, χοληστερόλης, πρωτεϊνών, ζάχαρης, αλατιού, καθώς και η συχνή κατανάλωση επεξεργασμένων και «φαστ φουντ» ενδέχεται να εμπλέκονται στους παθογενετικούς μηχανισμούς των αυτοάνοσων νοσημάτων.

Συγκεκριμένα, υπάρχει υψηλός επιπολασμός των διαταραχών αυτών στις δυτικές κοινωνίες και τις καθιερωμένες οικονομίες της αγοράς, σε αντίθεση με τον χαμηλότερο επιπολασμό στον Ανατολικό κόσμο και στις αναπτυσσόμενες χώρες (Okada, Kuhn et al. 2010). Μάλιστα έχει παρατηρηθεί ότι ορισμένες αυτοάνοσες ασθένειες όπως οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου παρουσιάζουν αύξηση την τελευταία δεκαετία σε χώρες της ανατολής. Οι ερευνητές αποδίδουν τις επιδημιολογικές αυτές αλλαγές στη δυτικοποίηση του τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένης και της δίαιτας (Ng 2015) (Karlinger, Gyorke et al. 2000).

Μελέτη που διεξήχθη στην Ιαπωνία ενοχοποίησε την αυξημένη πρόσληψη ζωικού λίπους και ζωικών πρωτεϊνών για την αύξηση του CD (Shoda, Matsueda et al. 1996) καθώς η υπερκατανάλωση ζωικών πρωτεϊνών και το ζωικού λίπους προκαλεί μείωση των ωφέλιμων βακτηρίων στο έντερο (D'Souza, Levy et al. 2008).Επιπλέον μελέτες ασθενών-μαρτύρων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων στην Ιαπωνία, ανέφεραν ότι η αυξημένη πρόσληψη ζάχαρης

(Riordan, Ruxton et al. 1998; Sakamoto, Kono et al. 2005), fast foods, σοκολάτας, και τα ποτά τύπου κόλα συνεισφέρουν στην ανάπτυξη των ΙΦΝΕ (Russel, Engels et al. 1998), και μια μείωση στις συνολικές φυτικές ίνες φρούτων και λαχανικών στο CD (Amre, D'Souza et al. 2007). Οι μελέτες ελέγχου στην Ιαπωνία δείχνουν ότι δυτικές τρόφιμα, συμπεριλαμβανομένων του ψωμιού, συνεισφέρουν στο CD ενώ τα παραδοσιακά ιαπωνικά τρόφιμα είναι ένας αποτρεπτικός παράγοντας ανάπτυξης του(Gastroenterol 1994) . Παρόμοια αποτελέσματα έχουμε και στον Καναδά καθώς έχει παρατηρηθεί θετική συσχέτιση με μια δυτική διατροφή (κρέας, λιπαρά τρόφιμα και γλυκά) και μια αντίστροφη συσχέτιση με μια συνετή διατροφή (λαχανικά, φρούτα, ελαιόλαδο, δημητριακά, ξηροί καρποί) (D'Souza, Levy et al. 2008). Η πολλαπλή σκλήρυνση επίσης, φαίνεται να σχετίζεται θετικά με διαιτητικά χαρακτηριστικά του δυτικού διατροφικού προτύπου όπως η κατανάλωση γάλακτος (Russel, Engels et al. 1998), το ζωικό λίπος (Amre, D'Souza et al. 2007) και το κρέας, καθώς και με τη συνολική πρόσληψη ενέργειας. Μάλιστα, μελέτη που διεξήχθη στο Ιράν σε 75 γυναίκες με υποτροπιάζουσα / διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (RRMS) και 75 υγιείς μάρτυρες οι οποίες αξιολογήθηκαν με ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων έδειξε θετική συσχέτιση ανάμεσα στο δυτικό πρότυπο διατροφής και την MS (Jahromi, Toghae et al. 2012).

Μεσογειακή Διατροφή:

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι μια διατροφή πλούσια σε ψάρια, ελαιόλαδο και μαγειρεμένα λαχανικά μπορεί να έχει μια προστατευτική επίδραση έναντι της ρευματοειδούς αρθρίτιδας(RA). Η μεσογειακή διατροφή, ιδιαίτερα η παραδοσιακή διατροφή από την Κρήτη, έχει θεωρηθεί ως ιδιαίτερα υγιής. Αυτή η δίαιτα, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον ρυθμό επανάληψης νέων καρδιακών συμβάντων (Linos, Kaklamani et al. 1999). Επειδή η αθηρωμάτωση, όπως και η PA, έχει μια ισχυρή φλεγμονώδη συνιστώσα, μία ενδιαφέρουσα ερώτηση είναι εάν η παραδοσιακή κρητική διατροφή μπορεί επίσης να ανακουφίσει τα συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (de Lorgeril, Renaud et al. 1994). Σε τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που διήρκησε πάνω από τρεις μήνες η παραδοσιακή κρητική διατροφή συγκρίθηκε με μια συνηθισμένη δίαιτα σε 56 ασθενείς με ενεργό RA. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η παραδοσιακή κρητική διατροφή μπορεί να καταστείλει την ενεργότητα της νόσου σε ασθενείς που έχουν σταθερή και συγκρατημένα ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, ωστόσο, τα μακροχρόνια αποτελέσματα της δίαιτας αυτής παρέμειναν άγνωστα (Kjeldsen-Kragh 2003; Skoldstam, Hagfors et al. 2003). Αντίστοιχα αποτελέσματα είχαμε και σε μελέτη παρέμβασης που πραγματοποιήθηκε στην Γλασκόβη ανάμεσα σε 130 γυναίκες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ηλικίας 30-70 ετών (μέσος όρος 55). Η μελέτη αυτή έδειξε ότι υπήρξε σημαντική

βελτίωση των συμπτωμάτων από το πρώτο κιόλας τρίμηνο στην ομάδα με την μεγαλύτερη συμμόρφωση στη μεσογειακή δίαιτα (McKellar, Morrison et al. 2007).Τα ευρήματα αυτά επαληθεύουν και άλλες έρευνες όπως τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που έδειξε ότι σε διάστημα μόλις 12 εβδομάδων μειώθηκε ο πόνος στη ΡΑ (Smedslund, Byfuglien et al. 2010). Ωστόσο είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι η θετική επίδραση της μεσογειακής διατροφής στα ρευματικά νοσήματα δεν επαληθεύεται από όλα τα ερευνητικά αποτελέσματα (Hu, Costenbader et al. 2014).

Ασθενείς με ψωρίαση φαίνεται να έχουν εξίσου ευνοϊκή επίδραση από την κατανάλωση μίας μεσογειακού τύπου διατροφής. Αποτελέσματα μελέτης που πραγματοποιήθηκε σε δείγμα 62 ασθενών (49 άνδρες και 13 γυναίκες, μέση ηλικία: 50 ετών) με ήπια έως σοβαρή ψωρίαση έδειξαν ότι το υψηλότερο ποσοστό των ασθενών με ψωρίαση είχαν χαμηλή προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή (Barrea, Balato et al. 2015). Ενθαρρυντικά αποτελέσματα είχαμε και για την βελτίωση της μικροχλωρίδας του εντέρου σε ασθενείς με νόσο Crohn. Συγκεκριμένα, τα δεδομένα έδειξαν ότι ύστερα από μεσογειακή δίαιτα έξι εβδομάδων ομαλοποιήθηκε η εντερική μικροχλωρίδα και βελτιώθηκαν οι δείκτες φλεγμονής στους ασθενείς αυτούς (Marlow, Ellett et al. 2013).Επιπλέον, η μεσογειακή δίαιτα ενδέχεται να έχει αντίστροφη συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΚΠ(Lauer 2010; Jahromi, Toghae et al. 2012) ενώ δρα προστατευτικά στους ασθενείς αυτούς έναντι του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης κακοήθους ασθένειας(Materljan, Materljan et al. 2009). Τέλος, μία δίαιτα πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα φαίνεται να περιορίζει την πρωτεΐνουρία και να βελτιώνει τους δείκτες φλεγμονής στο ΣΕΛ (Pestka, Vines et al. 2014). Ωστόσο , απαιτούνται περισσότερες έρευνες και σε μεγαλύτερο δείγμα σθενών για την διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Χορτοφαγική δίαιτα:

Υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με ρευματοειδή νοσήματα επωφελούνται από χορτοφαγικές δίαιτες καθώς μία διατροφή πλούσια σε αντιοξειδωτικά, γαλακτοβάκιλλους και φυτικές ίνες βελτιώνει τα συμπτώματα της νόσου (Hanninen, Kaartinen et al. 2000). Σε μια ελεγχόμενη, τυφλή μελέτη εξετάστηκε η επίδραση της νηστείας για 7-10 ημέρες. Ακολούθησε η κατανάλωση μίας vegan διατροφής , χωρίς γλουτένη για 3,5 μήνες και στη συνέχεια μία λάκτο-χορτοφαγική διατροφή για 9 μήνες σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ). Όλες οι κλινικές και οι περισσότερες εργαστηριακές μεταβλητές που μετρήθηκαν, βελτιώθηκαν σημαντικά στους 27 ασθενείς που βρίσκονταν σε νηστεία και στις ομάδες χορτοφαγικής δίαιτας σε σύγκριση με τους 26 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου που ακολούθησαν τη συνήθη παμφάγο διατροφή τους καθ 'όλη τη διάρκεια της μελέτης. Ένα χρόνο

μετά οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, επανεξετάστηκαν. Σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές , οι βελτιώσεις που μετρήθηκαν ήταν σημαντικά μεγαλύτερές σε χορτοφάγους(που κατά την εκπόνηση της , μελέτης είχαν είδη επωφεληθεί από τη διατροφή) από ό, τι σε όσους δεν είχαν ανταποκριθεί ή ήταν παμφάγοι. Το αποτελέσματα αυτά δεν μπορούν να εξηγηθούν πλήρως από ψυχολογικούς παράγοντες, από ανοσοκαταστολή εξαιτίας της ενεργειακής στέρησης, αλλαγές στη συγκέντρωση των εικοσανοειδών προδρόμων ουσιών, ή αλλαγές στη δραστηριότητα των αντισωμάτων έναντι των αντιγόνων στο πλάσμα. Αλλαγές στην δραστικότητα της ασθένειας βρέθηκε να σχετίζονται με ταυτόχρονες μεταβολές στην μικροχλωρίδα των κοπράνων και την δραστικότητα του αντισώματος του P mirabilis που αποτελεί μία φυσιολογική συνιστώσα της χλωρίδας του ανθρώπινου εντέρου και μια κοινή αιτία των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος (Kjeldsen-Kragh 1999). Επιπλέον, αποτελέσματα τεσσάρων ελεγχόμενων μελετών που διερεύνησαν τις επιδράσεις της νηστείας ακολουθούμενη από χορτοφαγικές δίαιτες για τουλάχιστον τρεις μήνες επαληθεύουν τα παραπάνω ευρήματα. Συγκεκριμένα, έδειξαν στατιστικά και κλινικά σημαντική ευεργετική μακροπρόθεσμη επίδραση. Υπό την προϋπόθεση λοιπόν ότι οι αρνητικές συνέπειες της διατροφικής κατάστασης θα προληφθούν, η διαιτητική αυτή θεραπεία μπορεί να αποδειχθεί ένα πολύτιμο συμπλήρωμα στη συνήθη θεραπευτική οδό για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ωστόσο, περισσότερες τυχαιοποιημένες μακροπρόθεσμες μελέτες απαιτούνται για να επιβεβαιώσουν αυτήν την άποψη με μεθοδολογικά πειστικά στοιχεία (Muller, de Toledo et al. 2001).

Σε ότι αφορά τις φλεγμονώδεις νόσους τους εντέρου (ΙΦΝΕ) πολλές φορές συνιστάται μία χαμηλή σε υπόλειμμα δίαιτα καθώς επικρατεί ο φόβος ότι οι φυτικές ίνες ερεθίζουν το έντερο και επιτείνουν τα συμπτώματα της νόσου. Ωστόσο δεν έχει αποδειχθεί ότι μία τέτοιου είδους δίαιτα είναι ιδανική για ΙΦΝΕ. Αντίθετα, υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι μία δίαιτα που στερείται άπεπτων υδατανθράκων επιταχύνει την ανάπτυξη φλεγμονής στο έντερο. Επιπλέον, τροφές όπως το πράσινο τσάι , το ανεπεξέργαστο καστανό ρύζι και τροφές που περιέχουν άπεπτους υδατάνθρακες έχουν πρεβιοτική δράση και αυξάνουν αισίως τον αριθμό των ωφέλιμων βακτηρίων (Van Loo, Cummings et al. 1999; Floch 2006). Στα ευρήματα αυτά στηρίχθηκε μελέτη που θέλησε να εξετάσει τις θετικές επιδράσεις της χορτοφαγικής δίαιτας σε ασθενείς με ΙΦΝΕ. Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο υπερβολικός περιορισμός στα τρόφιμα μπορεί να είναι λιγότερο αποδεκτός, χορηγήθηκε μια ημι-χορτοφαγική δίαιτα (SVD). Στην μελέτη συμμετείχαν ενήλικες ασθενείς με νόσο Crohn που πέτυχαν κλινική ύφεση είτε ιατρικά είτε χειρουργικά και σκοπός ήταν να διερευνηθεί κατά πόσον μια SVD έχει προληπτική δράση κατά της υποτροπής σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που έχει πρόσφατα επιτευχθεί ύφεση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ύφεση διατηρήθηκε σε 15 από 16 ασθενείς (94%), στην ομάδα του

SVD έναντι δύο από τους έξι (33%) στην ομάδα ελέγχου. Μάλιστα, ο ρυθμός ύφεσης στην ομάδα με SVD ήταν 100% στο 1 έτος και 92% στα 2 χρόνια. Η SVD έδειξε σημαντική πρόληψη υποτροπής στο χρόνο σε σύγκριση με την παμφάγο ομάδα γεγονός που ενισχύει την άποψη για ευνοϊκή επίδραση της χορτοφαγική δίαιτας στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου (Chiba, Abe et al. 2010).

Αντίστοιχα αποτελέσματα, έχουμε και για την επίδραση της χορτοφαγικής δίαιτας στην ψωρίαση. Η δίαιτα έχει προταθεί ότι συμμετέχει στην αιτιολογία και την παθογένεση της ψωρίασης. Οι περίοδοι νηστείας που επακολουθούνται από χαμηλής ενέργειας και χορτοφαγικές δίαιτες βελτιώνουν των συμπτωμάτων της ψωρίασης σύμφωνα με ορισμένες μελέτες (Wolters 2005). Επιπλέον σε μελέτη που διερεύνησε την συσχέτιση εφτά διαφορετικών διατροφικών προτύπων με τον κίνδυνο ανάπτυξης σκλήρυνσης κατά πλάκας έδειξε αντίστροφη συσχέτιση της χορτοφαγικής δίαιτας με την ανάπτυξη της νόσου. Η μελέτη διεξήχθη σε 75 γυναίκες με υποτροπιάζουσα / διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (RRMS) και 75 υγιείς μάρτυρες οι οποίες αξιολογήθηκαν με ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων που αποτελούνταν από 168 είδη τροφίμων (Jahromi, Toghae et al. 2012). . Τέλος υπάρχουν ενδείξεις πως οι χορτοφαγικές δίαιτες επιφέρουν αντίστοιχη βελτίωση στη συμπτωματολογία τους συστηματικού ερυθηματώδη λύκου (McCarty 2001).

1.4.2 Διατροφικά πρότυπα και φλεγμονή

Πρόσφατες έρευνες συσχετίζουν τα «υγιεινά» διατροφικά πρότυπα με την χαμηλή ινσουλινοαντίσταση και τη συστηματική φλεγμονή. Εκτενής και λεπτομερής ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε το 2011 έδειξε ότι μια υγιής διατροφική συμπεριφορά που χαρακτηρίζεται από αυξημένη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, προϊόντων ολικής άλεσης, ψαριών, φυτικών ινών,ω-3 λιπαρών οξέων και αντιοξειδωτικών βιταμινών μπορεί να έχει προστατευτική επίδραση έναντι της χρόνια συστηματικής φλεγμονής. Αντίθετα, σύμφωνα με την ίδια ανασκόπηση η κατανάλωση κόκκινου κρέατος, τροφίμων πλούσιων σε κορεσμένα και τρανς, γλυκών, αναψυκτικών, σνακ και επεξεργασμένων δημητριακών προάγουν προφλεγμονώδεις καταστάσεις (Calder, Ahluwalia et al. 2011). Αντίστοιχα αποτελέσματα προκύπτουν και από άλλη ανασκόπηση σε μελέτες, που έλαβαν χώρα μεταξύ του 2011 και του 2013. Συγκεκριμένα, έδειξε ότι η κατανάλωση μιας υγιεινής διατροφής άφθονης σε φρούτα και λαχανικά, συνδέεται με χαμηλότερες συγκεντρώσεις της CRP και άλλων φλεγμονωδών δεικτών. Αντίθετα, δυσμενείς

συσχετίσεις βρέθηκαν ανάμεσα στο Δυτικό πρότυπο διατροφής και τους δείκτες φλεγμονής (Oude Griep, Wang et al. 2013).

Αρκετά ερευνητικά δεδομένα, υποστηρίζουν ότι η υιοθέτηση ενός Μεσογειακού διατροφικού προτύπου βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία και τα επίπεδα φλεγμονής (Rallidis, Lekakis et al. 2009). Η χαμηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων και η αυξημένη πρόσληψη πολυακόρεστων, που αποτελούν χαρακτηριστικά της διατροφής αυτής, εμποδίζουν την έκφραση του μορίου προσκόλλησης VCAM και περιορίζουν την έκφραση της IL-8. Πρόκειται για δύο μόρια που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις φλεγμονώδεις διεργασίες (Camargo, Delgado-Lista et al. 2012). Επιπλέον, έρευνα με δείγμα ηλικιωμένων ατόμων έδειξε πως η Μεσογειακή δίαιτα μειώνει την μεταγευματική φλεγμονώδη απόκριση, σε σχέση με μία διατροφή πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά οξέα ή μια δίαιτα εμπλουτισμένη σε ω-3 αλλά πλούσια σε υδατάνθρακες (de Oliveira Otto, Alonso et al. 2011).

Αντιθέτως, διατροφικά πρότυπα δυτικού τύπου που χαρακτηρίζονται από υψηλά ποσά επεξεργασμένων υδατανθράκων, ζάχαρης κορεσμένων και τράνς λιπαρών οξέων και είναι φτωχά σε λαχανικά, φρούτα, προϊόντα ολικής άλεσης και ω-3 λιπαρά οξέα προκαλούν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και μειώνουν την συγκέντρωση αντιφλεγμονωδών μορίων (Dario Giugliano 2006).Συγκεκριμένα, η υψηλή αναλογία ω-6 προς ω-3 λιπαρά οξέα που περιέχουν οι δυτικές δίαιτες προωθεί τις φλεγμονώδης καταστάσεις (Simopoulos 2008). Μελέτη η οποία διεξήχθη στις ΗΠΑ, με δείγμα 5089 ατόμων, ηλικίας 45-84 ετών και των δύο φύλων έδειξε ότι ένα διατροφικό πρότυπο πλούσιο σε κρέας και λιπαρά αλλά φτωχό σε λαχανικά και σόγια σχετίζεται με αύξηση των δεικτών φλεγμονής και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (Nettleton, Steffen et al. 2006). Παρόμοια μελέτη στις ΗΠΑ με δείγμα 732 υγειών γυναικών έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ του δυτικού τύπου δίαιτας και των δεικτών φλεγμονής. Τα ευρήματα αυτά εξηγούν το γεγονός ότι τόσο οι Μεσογειακοί όσο και οι Ασιατικοί πληθυσμοί εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακών νοσημάτων σε σχέση με τους δυτικούς πληθυσμούς (Lopez-Garcia, Schulze et al. 2004).

Με βάση τα παραπάνω, η υιοθέτηση ενός ισορροπημένου και υγιούς διατροφικού προτύπου δρα προστατευτικά έναντι της ανάπτυξης ενός φλεγμονώδους περιβάλλοντος και συνεπώς της ανάπτυξης καρδιαγγειακών και άλλων φλεγμονωδών νοσημάτων.

1.4.3 Διατροφικά πρότυπα και πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης

Η μελέτη της επίδρασης των διατροφικών προτύπων στους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης , αντί της επίδρασης μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών και τροφίμων κρίνεται απαραίτητη. Η αναγκαιότητα αυτή, οφείλεται στο ότι οι συσχετίσεις μεταξύ των θρεπτικών συστατικών και μεταξύ των τροφίμων είναι συχνά πολύ μεγάλες, δυσκολεύοντας την διεξαγωγή μεμονωμένων αποτελεσμάτων (Hu 2002). Κυρίως όμως, οι επιπτώσεις των μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών μπορεί να μην είναι ισοδύναμες όταν τα τρόφιμα καταναλώνονται ως μέρος ενός ευρύτερου διατροφικού προτύπου, που απαρτίζεται από πολλές ομάδες τροφίμων, και να οδηγούμαστε σε εσφαλμένα συμπεράσματα (Jacobs and Steffen 2003; Stanner, Hughes et al. 2004).

Αν και η υπάρχουσα βιβλιογραφία είναι αρκετά ελλιπής και πολλά από τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα φαίνεται ότι τα διατροφικά πρότυπα επηρεάζουν τους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης. Μελέτες έδειξαν ότι μία διατροφική συμπεριφορά που χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών, λαχανικών και χαμηλή κατανάλωση τροφίμων πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά οξέα σχετίζεται με χαμηλότερες τιμές ΙΜΤ (Nettleton, Schulze et al. 2008). Βασιζόμενη σε αυτά τα αποτελέσματα διεξήχθη μελέτη που διερεύνησε την επίδραση ενός διατροφικού προτύπου πλούσιου σε δημητριακά ολικής αλέσεως, σε γαλακτοκομικά χαμηλών λιπαρών , σε φρούτα, λαχανικά και ψάρια και ταυτόχρονα χαμηλής κατανάλωσης κόκκινου κρέατος, λιπαρών γαλακτοκομικών προϊόντων και επεξεργασμένων τροφίμων στην υποκλινική αθηροσκλήρωση. Τα αποτελέσματα έδειξαν μείωση των τιμών του ΙΜΤ αλλά όχι σημαντικές επιδράσεις στους υπόλοιπους αθηρωματικούς δείκτες (Nettleton, Schulze et al. 2008). Ωστόσο υπάρχουν και έρευνες που δεν υποστηρίζουν την επίδραση αντίστοιχων διατροφικών σχημάτων στο ΙΜΤ (Angela D. Liesea 2009; Angela D. Liesea1 2010; S Buscemi 2013). Άλλη μελέτη, διερεύνησε την διατροφική συμπεριφορά παιδιών /εφήβων της Φιλανδίας(από 3-18 ετών) σε διάρκεια 21 χρόνων. Φάνηκε ότι το παραδοσιακό διατροφικό πρότυπο (που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση σίκαλης, πατάτας, βουτύρου, λουκάνικων, γάλα και καφές) συσχετίσθηκε με αύξηση του ΙΜΤ αποκλειστικά στους άνδρες αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης υποκλινικής αθηροσκλήρωσης (Vera Mikkiläa1 c 2009).

Σε ότι αφορά την μεσογειακή διατροφή, διερευνήθηκε η επίδραση της σε άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Συγκεκριμένα, φάνηκε ότι μια μεσογειακού τύπου δίαιτα που χαρακτηρίζεται από αυξημένη κατανάλωση ξηρών καρπών ,βελτιώνει σημαντικά τις αυξημένες τιμές του ΙΜΤ, γεγονός που υποδηλώνει ότι η υποκλινική αθηροσκλήρωση μπορεί να ανταποκριθεί στην διατροφική παρέμβαση μέσα σε ένα σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα όταν

πρόκειται για άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης αθηρωματικής νόσου (Murie-Fernandez, Irimia et al. 2011). Επιπλέον, στοιχεία από άλλη έρευνα δείχνουν ότι μία δίαιτα που προσομοιάζει την μεσογειακή διατροφή, υψηλής κατανάλωσης φρούτων, λαχανικών, ψαριών και ελαιολάδου, σε συνδυασμό με παρατεταμένη φυσική δραστηριότητα επιδρά θετικά στην αρτηριακή σκληρία και το ΙΜΤ (Luis García-Ortiz 2010). Ταυτόχρονα, μία παρόμοια τύπου δίαιτα, η δίαιτα DASH, που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση ξηρών καρπών, δημητριακών ολικής άλεσης, ψαριών, πουλερικών, φρούτων και λαχανικών, φάνηκε να επιδρά θετικά στην αρτηριακή σκληρία βελτιώνοντας την ελαστικότητα των αγγείων αλλά και στην αρτηριακή πίεση (James A. Blumenthal 2010). Τέλος, άλλη μελέτη έδειξε ότι ένα διατροφικό μοτίβο, που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση κρέατος και αλκοόλ και χαμηλή πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών, όπως αντιοξειδωτικές βιταμίνες, συνδέεται με αυξημένη σκληρία των μεγάλων κεντρικών αρτηριών (Kesse-Guyot, Vergnaud et al. 2010).

Παρ' όλα αυτά δε βρέθηκε κάποια μελέτη που να συσχετίζει την επίδραση των διατροφικών προτύπων σε πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα.

1.5 ΣΚΟΠΟΣ

Ολοένα και περισσότερες μελέτες την τελευταία δεκαετία εξετάζουν τη συσχέτιση της διατροφής με τον κίνδυνο εμφάνισης αθηρωμάτωσης και καρδιαγγειακής νόσου, με την μορφή διατροφικών προτύπων και λιγότερο με τη μορφή μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών και τροφίμων. Μάλιστα, διάφορα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι ορισμένα διατροφικά πρότυπα μπορούν να επιδράσουν θετικά στους πρώιμους αθηρωματικούς δείκτες περιορίζοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου. Επίσης, παρά τον περιορισμένο αριθμό ερευνών είναι εμφανές ότι συγκεκριμένα διατροφικά πρότυπα σχετίζονται με την εμφάνιση και την κλινική εικόνα των αυτοάνοσων διαταραχών καθώς μειώνουν τα επίπεδα συστηματικής φλεγμονής. Συμφωνά με τα όσα προαναφέρθηκαν, οι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό, γεγονός που επιβάλει την διερεύνηση της συσχέτισης των διατροφικών προτύπων με τον κίνδυνο ανάπτυξης αθηρωματικής νόσου σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα.

Παρ' όλο που ένας ικανοποιητικός αριθμός ερευνών έχει ασχοληθεί με την συσχέτιση των διατροφικών προτύπων τόσο με τους δείκτες αθηρωμάτωσης όσο και με τη φλεγμονή ενώ ταυτόχρονα ένας μικρότερος αριθμός ερευνών έχει συσχετίσει τα διατροφικά πρότυπα με τα αυτοάνοσα νοσήματα, καμία μελέτη δεν έχει εξετάσει την επίδραση των διατροφικών προτύπων στην αγγειακή λειτουργία των ασθενών με αυτοάνοσες διαταραχές.

Επομένως, σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση των πιθανών συσχετίσεων που υπάρχουν μεταξύ των διαφόρων διατροφικών προτύπων με τους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΟ

_Η παρούσα πτυχιακή εργασία αποτελεί μέρος της συγχρονικής μελέτης που βρίσκεται σε εξέλιξη και πραγματοποιείται στο εργαστήριο καρδιαγγειακής έρευνας της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό», η οποία στοχεύει στη συλλογή δεδομένων από 1500 ασθενείς. Το χρονικό διάστημα στο οποίο αναφέρεται η δοθείσα μελέτη είναι ο Οκτώβριος του 2014 μέχρι τον Μάιο του 2015. Όλοι οι εθελοντές κλήθηκαν να προσέλθουν στο εργαστήριο νωρίς το πρωί και μετά από 30 λεπτά εγκλιματισμό στο περιβάλλον του χώρου, υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, σε πλήρη αγγειολογικό έλεγχο και σε αιμοληψία για προσδιορισμό αιματολογικών και βιοχημικών δεικτών. Απαραίτητη προϋπόθεση για την επίσκεψη των ασθενών στο εργαστήριο και την πραγματοποίηση όλων των εξετάσεων ήταν η οχτάωρη νηστεία από οποιοδήποτε τρόφιμο και ρόφημα, η αποχή από το κάπνισμα και από τη λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων. Στο χρονικό διάστημα μετά, την επίσκεψη των ασθενών στο εργαστήριο πραγματοποιήθηκε διατροφική αξιολόγηση με δύο τηλεφωνικές ανακλήσεις 24ώρου με απόσταση τουλάχιστον 1 εβδομάδας μεταξύ τους.

2.1.1 Πληθυσμός δείγματος

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 258 εθελοντές, εκ των οποίων οι 139 πάσχουν από κάποιο αυτοάνοσο νόσημα (58 άνδρες και 81 γυναίκες) ενώ οι υπόλοιποι 119 δεν πάσχουν από κάποιο φλεγμονώδες νόσημα (73 άνδρες και 43 γυναίκες) (Πίνακας 1). Οι πάσχοντες από αυτοάνοσο νόσημα είχαν μέσο όρο ηλικίας τα 53,04± 12,705 έτη και μέσο όρο Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) 26,93± 4,85 kg/m^2. Οι μη πάσχοντες από αυτοάνοσο νόσημα είχαν μέσο όρο ηλικίας τα 54,63 ± 12,557έτη και μέσο όρο Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) 28,10 ± 5,85. Τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά του πληθυσμού αναφέρονται στους Πίνακες (2) και (3) στο κεφάλαιο των αποτελεσμάτων. Οι εθελοντές προσήλθαν στο εν λόγω εργαστήριο με σκοπό την εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού τους κινδύνου. Όλοι διέθεταν παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα ενώ τα αυτοάνοσα από τα οποία έπασχαν ήταν: ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος σκληρόδερμα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, θυρεοειδής, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και ψωρίαση. Τέλος, το πρωτόκολλο της μελέτης

έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής του Νοσοκομείου και όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν γραπτά την συγκατάθεση τους.

2.1.1.1 Μέτρηση Ύψους – Σωματικού βάρους

Η μέτρηση του σωματικού βάρους των εθελοντών πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια ζυγού με ενσωματωμένο λιπομετρητή (Tanita Body Composition Analyzer, BC-418) με ακρίβεια ± 100 γραμμάρια. Κατά τη ζύγιση οι συμμετέχοντες δε φορούσαν υποδήματα και είχαν την ελαφρύτερη δυνατή ενδυμασία. Αντίστοιχα, για την μέτρηση του ύψους χρησιμοποιήθηκε το φορητό αναστημόμετρο (SECA 213) με ακρίβεια mm. Με βάση λοιπόν τις παραπάνω μετρήσεις υπολογίσθηκε ο ΔΜΣ των εξεταζομένων εφαρμόζοντας την εξίσωση: ΔΜΣ=Σ.Β(kg) / Ύψος^2(m).

(i) (ii)

Εικόνα 1: i)Λιπομετρητής Tanita Body Composition Analyzer BC-418
ii) Αναστημόμετρο 2013 SECA

2.1.1.2 Δοκιμές αίματος

Για τον υπολογισμό των τριγλυκεριδίων, της ολικής και της HDL-χοληστερόλης χρησιμοποιήθηκαν τυποποιημένες συσκευές ανάλυσης ενώ για την εκτίμηση της LDL-χοληστερόλης εφαρμόστηκε η εξίσωση Friedwald(Friedewald, Levy et al. 1972). Για τον υπολογισμό της γλυκόζης του πλάσματος χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της εξοκινάσης.

2.1.1.3 Αγγειακός έλεγχος

Όλες οι μετρήσεις που συμπεριλήφθηκαν στον αγγειακό έλεγχο πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο εξεταστή, ο οποίος δεν είχε δεχτεί καμιά πληροφόρηση για τα ιατρικά και διατροφικά στοιχεία των εξεταζόμενων. Αναλυτικότερα, οι μετρήσεις περιελάμβαναν:

Μέτρηση Περιφερικής Πίεσης

Η μέτρηση της περιφερικής πίεσης πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του ηλεκτρονικού πιεσόμετρου βραχίονα (Microlife WatchBP Pro) και εκτιμήθηκε τρεις φορές για τον κάθε εξεταζόμενο στη δεξιά βραχιόνια αρτηρία ύστερα από παραμονή του σε ύπτια θέση για δέκα λεπτά. Στη συνέχεια, καταγράφτηκε ο μέσος όρος των τριών μετρήσεων.

Εικόνα 2: Microlife WatchBP Pro

Αξιολόγηση Κεντρικών Πιέσεων

Για την αξιολόγηση των κεντρικών πιέσεων εφαρμόσθηκε η μη επεμβατική μέθοδος της τονομετρίας. Με αυτή τη μέθοδο είναι εφικτός ο σχηματισμός της κυματομορφής της αορτικής πίεσης, καθώς επίσης και ο προσδιορισμός της ενίσχυσης της κεντρικής αορτικής πίεσης εξαιτίας των ανακλώμενων κυμάτων πίεσης. Η συγκεκριμένη μελέτη πραγματοποιείται με τη συσκευή Sphygmocor Atcor, (Australia), η οποία πληρεί τις απαραίτητες προδιαγραφές που ορίζονται από την Ευρωπαϊκή Εταιρία Έρευνας των Αρτηριών (European Artery Research society)(Ian B. Wilkinsona 2010). Το τονόμετρο είναι ουσιαστικά ένας αισθητήρας με μορφή που θυμίζει στυλό και χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με υπολογιστή στον οποίο έχει εγκατασταθεί το κατάλληλο λογισμικό, έτσι ώστε να επικοινωνεί με τον αισθητήρα. Η μέθοδος είναι αρκετά απλή και πραγματοποιείται σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα. Απαραίτητη

προϋπόθεση είναι ο εγκλιματισμός του ασθενούς και η σταθεροποίηση της πίεσης του για αυτό και παραμένει σε άνετο και ήρεμο περιβάλλον για 15-30 λεπτά. Ακολουθεί η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης του εξεταζόμενου με τη βοήθεια σφυγμομανομέτρου και ξεκινάει η τονομετρία. Ο εξεταστής ψηλαφίζει την κερκιδική αρτηρία του ασθενούς, όπου και ακουμπάει ελαφρά το τονόμετρο και στη συνέχεια καταγράφει μια σειρά από ομοιόμορφες κυματομορφές σε διάστημα 1-2 λεπτών. Οι καταγεγραμμένες κυματομορφές επεξεργάζονται από το λογισμικό, το οποίο μας δίνει πληροφορίες για την κεντρική αορτική πίεση (συστολική και διαστολική) και το δείκτη ενίσχυσης των κυμάτων ανάκλασης (Aix) ο οποίος είναι δείκτης εκτίμησης των περιφερικών αντιστάσεων που ασκούνται στο έργο της καρδιάς από τα περιφερικά, μικρότερα αγγεία και τα τριχοειδή.

Αξιολόγηση αρτηριακής σκληρίας

Με τη χρήση της ίδιας συσκευής υπολογίζεται η ταχύτητα με την οποία ταξιδεύει το σφυγμικό κύμα (pulse wave velocity, PWV). Ο δείκτης PWV καθορίζεται από δύο παράγοντες, την απόσταση μεταξύ των δύο σημείων στα οποία γίνεται η καταγραφή του σφυγμικού κύματος και το χρόνο που απαιτείται για να φτάσει το κύμα παλμού από το ένα σημείο στο άλλο. Η σχέση αυτή εκφράζεται από την ακόλουθη εξίσωση, η οποία χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του δείκτη PWV: PWV = απόσταση (m) / χρόνος διέλευσης (s)

Εικόνα 3: Sphygmocor Atcor

Τα σημεία στα οποία έγινε η λήψη των δύο διαφορετικών κυμάτων παλμού είναι η δεξιά ή αριστερή καρωτίδα και η αριστερή μηριαία αρτηρία, ενώ για να υπολογισθεί η μεταξύ τους απόσταση όσο το δυνατόν καλύτερα, πρέπει να αφαιρείται το κομμάτι που υπάρχει ανάμεσα στη δεξιά καρωτίδα και τη στερνική εγκοπή, καθώς επίσης και το κομμάτι μεταξύ της αριστερής μηριαίας αρτηρίας και της στερνικής εγκοπής.

Μέτρηση ΙΜΤ

Ακόμη, έγινε εκτίμηση του πάχους του έσω χιτώνα (intima-media thickness, ΙΜΤ) με τη χρήση υπερήχων στις καρωτίδες με τη βοήθεια του υπερηχοτομογράφου Vivid 7 Pro, General Electric. Η μέτρηση του ΙΜΤ πραγματοποιήθηκε από τον ίδιο εξεταστή για όλους τους συμμετέχοντες, με σκοπό την αποφυγή της μεταβλητότητας λόγω διαφορετικών χειριστών.

Εικόνα 4: Vivid 7 Pro

Η απεικόνιση αφορά στη δεξιά και την αριστερή καρωτίδα και προσδιορίζονται τα εξής τρία διαφορετικά τμήματα της κάθε αρτηρίας :

α) κοινή καρωτίδα (ορίζεται ως το τμήμα που απέχει 1 cm από το σημείο διάτασης της καρωτίδας)

β) καρωτιδικός βολβός (ορίζεται ως το τμήμα ανάμεσα στο σημείο διάτασης της καρωτίδας και στο σημείο διαχωρισμού της ροής)

γ) εσωτερική καρωτίδα (ορίζεται ως το αρτηριακό τμήμα μήκους 1 cm που απέχει το περισσότερο από το σημείο διαχωρισμού της ροής)

Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος τριών μετρήσεων του πάχους τουέσω χιτώνα της κοινής καρωτίδας. Ως ύπαρξη πλάκας ορίστηκε το πάχος του τοιχώματος που είναι μεγαλύτερο από 1,5 mm ή η εισχώρηση δομής εντός του αρτηριακού αυλού κατά τουλάχιστον 0,5 mm ή κατά το 50% της τιμής των περιφερικών ΙΜΤ. Στη συνέχεια, γινόταν εντοπισμός της πλάκας με το μεγαλύτερο μέγεθος και αποθηκευόταν η καλύτερη απεικόνισής της ψηφιακά.

2.2 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Η αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης των εθελοντών πραγματοποιήθηκε με διπλές τηλεφωνικές ανακλήσεις εικοσιτετραώρου, η μία εκ των δύο αφορούσε καθημερινή ημέρα και η άλλη Σαββατοκύριακο. Από τους συμμετέχοντες ζητήθηκε να περιγράψουν λεπτομερώς το είδος και την ποσότητα των τροφίμων και των ροφημάτων που κατανάλωσαν την προηγούμενη ημέρα, καθώς επίσης, να δώσουν επιπλέον πληροφορίες που αφορούν τις συνθήκες στις οποίες πραγματοποιούσαν τα γεύματα τους. Συγκεκριμένα έπρεπε να αναφέρουν την ώρα, τον τόπο, τη παρουσία ή μη συνδαιτυμόνων, παράλληλες δραστηριότητες που μπορεί εκτελούσαν, τη λήψη συμπληρωμάτων διατροφής και οποιοδήποτε σχόλιο ή παρατήρηση κρινόταν σημαντικό να καταγραφεί. Επίσης, σε περίπτωση που κάποια ανάκληση 24ωρου δεν ήταν αντιπροσωπευτική και απείχε κατά πολύ από την πραγματική διατροφική πρόσληψη του ατόμου εξαιτίας ειδικών περιστάσεων, δεν λαμβανόταν υπόψη και επαναλαμβανόταν η τηλεφωνική ανάκληση. Η φόρμα ανάκλησης εικοσιτετραώρου που χρησιμοποιήθηκε παρατίθεται στην ακόλουθη εικόνα.

ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24ΩΡΟΥ

		ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗΣ:	
ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:			
UNIQUE NUMBER:			
ΝΟΣΟΣ:			

ΩΡΑ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΡΟΦΗΣ	ΜΑΡΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	ΠΟΙΟΣ ΕΤΟΙΜΑΣΕ ΤΟ ΦΑΓΗΤΟ	ΠΟΥ ΕΦΑΓΕΣ	ΠΟΙΟΣ ΕΦΑΓΕ ΜΑΖΙ ΣΟΥ	ΑΛΛΕΣ ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ	ΚΕΝΟ
							-	

Εικόνα 5: Φόρμα ανάκλησης 24ώρου

Στη συνέχεια, ακολούθησε ανάλυση της διατροφικής πρόσληψης σε επίπεδο ομάδων τροφίμων. Οι ομάδες αυτές διαχωρίστηκαν κατά κύριο λόγο με βάση τα ισοδύναμα των τροφίμων αλλά επήλθε και περαιτέρω διαχωρισμός, όπου ήταν απαραίτητο. Επίσης πραγματοποιήθηκε ορισμός των μερίδων της κάθε ομάδας, δηλαδή των ποσοτήτων τροφής που θεωρήσαμε ότι αντιστοιχούν σε μία μερίδα. Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζονται οι ομάδες τροφίμων, τα τρόφιμα που αυτές περιλαμβάνουν και οι αντίστοιχες μερίδες. Με βάση αυτόν τον πίνακα έλαβε χώρα η καταχώρηση των διατροφικών δεδομένων σε υπολογιστικό φύλο excel.

Πίνακας (1): Ομάδες τροφίμων, Τρόφιμα, Μερίδες

	ΟΜΑΔΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ	ΤΡΟΦΙΜΟ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΜΕΡΙΔΑΣ
ΟΜΑΔΑ ΓΑΛΑΚΤΟΣ & ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ	*Γαλακτοκομικά χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος*	Αποβουτυρωμένο γάλα Γάλα εβαπορέ light Γάλα από 0 έως 2% Γάλα σόγιας	1 ποτήρι (250 ml)
		Γιαούρτι 0-2% Γιαούρτι από 0 έως 2%	1 κεσεδάκι
	Γαλακτοκομικά πλήρη σε λίπος	Γάλα πλήρες Γάλα εβαπορέ πλήρες Γάλα κατσίκας Κεφίρ	1 ποτήρι (250ml)
		Γιαούρτι πλήρες	1 κεσεδάκι
ΟΜΑΔΑ ΛΑΧΑΝΙΚΩΝ	*Διάφορα λαχανικά*	αγγούρι	½ μέτριο
		αγκινάρα	1 μέτρια
		Αντίδια, βρούβες, βλίτα, πράσα, σπαράγγια, γογγύλια, κουνουπίδι, λάχανο, λαχανάκια Βρυξελλών, λάχανο τουρσί, χυμός τομάτας ή λαχανικών, μαρούλι, μπρόκολο, μπάμιες, ραδίκια, σέλινο, σπανάκι, αρακάς, φασολάκια πράσινα με καρπό, καλαμπόκι βραστό	½ φλιτζάνι
		καρότα	1 μέτριο
		κολοκυθάκια	2 μέτρια
		Κρεμμύδια	1 μικρό
		μανιτάρια	5 τεμάχια
		μαρούλι	½ φλιτζάνι
		μελιτζάνες	1 μέτρια
		παντζάρια	2 μέτρια
		Πιπεριές, τομάτες	1 μέτρια
		ραπανάκια	2 μικρά
		Καλαμπόκι ολόκληρο	1 μέτριο
ΟΜΑΔΑ ΟΣΠΡΙΑ	*Μαγειρευμένα και στραγγισμένα*	Φασόλια μαυρομάτικα, κουκιά, φασόλια, φακές Φάβα, ρεβίθια	½ φλιτζάνι
ΟΜΑΔΑ ΠΑΤΑΤΑΣ		Πατάτες βραστές	1 μικρή
		Πατάτες ψητές	1 μικρή (5-6 κομμάτια)
		Πατάτες τηγανητές	4-5 κομμάτια
		Πουρές πατάτας	½ φλιτζάνι
ΟΜΑΔΑ ΦΡΟΥΤΩΝ		μανταρίνι	2 μικρά
		Αχλάδι, νεκταρίνι, πορτοκάλι, γκρέιπφρουτ, ροδάκινο,μήλο	1 μέτριο
		βερίκοκα	2 μικρά
		πεπόνι	1 φλιτζάνι
		δαμάσκηνα	2 μέτρια
		καρπούζι	1 φέτα
		Σταφύλια	10 μικρά
		κεράσια	½ φλιτζάνι (~10 μικρά)
		Σταφίδες	1 κουτ. σούπας
		μάνγκο	½ μικρό

	ΟΜΑΔΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ	ΤΡΟΦΙΜΟ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΜΕΡΙΔΑΣ
ΟΜΑΔΑ ΦΡΟΥΤΩΝ		φράουλες	1 φλιτζάνι
		μπανάνα	1 μικρή
		αβοκάντο	1 μικρό
		Μούρα, ανανάς, φυσικοί χυμοί φρούτων	½ φλιτζάνι
	Επεξεργασμένοι Χυμοί	Όλοι οι τυποποιημένοι χυμοί του εμπορίου	½ φλιτζάνι
ΟΜΑΔΑ ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΩΝ	*Δημητριακά Επεξεργασμένα*	Ψωμί του τοστ	1 φέτα
		Ατομικά φρατζολάκια	1 τμχ
		Ψωμί τύπου hot dog	
		φρυγανιές	2 τμχ
		Πίτα για σουβλάκι	½ τμχ
		Κουλούρι Θεσσαλονίκης	
		αλεύρι	½ φλιτζάνι
		Ψωμί λευκό φούρνου	1 μικρή φέτα
		Ρύζι λευκό μαγειρεμένο	
		Μακαρόνια λευκά (όλων των τύπων)	½ φλιτζάνι
		Κορν φλέικς, λευκά δημητριακά	½ φλιτζάνι
	Δημητριακά ολικής άλεσης	Ψωμί του τοστ	1 φέτα
		Φρυγανιές	2 τμχ
		Πίτα για σουβλάκι	½ τμχ
		Κουλούρι Θεσσαλονίκης	
		αλεύρι	½ φλιτζάνι
		Του τοστ	1 φέτα
		Ρύζι καστανό μαγειρεμένο	½ φλιτζάνι
		Μακαρόνια ολικής άλεσης όλων των τύπων	1 τμχ
		Βρώμη, κορν φλέικς	½ φλιτζάνι
ΟΜΑΔΑ ΣΦΟΛΙΑΤΕΣ		Κασερόπιτα, τυρόπιτα, ζαμπονοτυρόπιτα, κρουασάν ζαμπόν τυρί	1 μέτριο
ΟΜΑΔΑ ΚΡΕΑΣ	*Κρέας λευκό*	Κοτόπουλο	60 γραμμάρια
		γαλοπούλα	
		πάπια	
		Κουνέλι	
	Κρέας Κόκκινο	μοσχάρι, χοιρινό, αρνί, κατσίκι	
		Εντόσθια	
		κιμάς	
		Παιδάκια	2 μικρά
ΟΜΑΔΑ ΑΛΛΑΝΤΙΚΩΝ		ζαμπόν, σαλάμι, λουκάνικα, μπέικον, παριζάκι, ζαμπόν γαλοπούλας	20-30 γραμμάρια

ΟΜΑΔΑ ΤΥΡΙΟΥ	*Τυρί χαμηλό σε λίπος*	Τυρί cottage 0% Τυρί cottage 4,5% Όλα με λίπος <20%	30 γρ
	Τυρί πλήρες σε λίπος	Ανθότυρο, φέτα, μοτσαρέλα, Γραβιέρα, κασέρι Κεφαλογραβιέρα, Κεφαλοτύρι, Μετσοβόνε, Κοπανιστή, Παρμεζάνα	30 γραμμάρια
		Cheddar	1 φέτα
		Edam Όλα με λίπος >20%	1 φέτα
ΟΜΑΔΑ ΨΑΡΙΩΝ	*Θαλασσινά* *Ψάρια*	Μύδια Καβούρι Αστακός γαρίδες στρείδια Όλα φρέσκα και κατεψυγμένα	60 γραμμάρια
ΟΜΑΔΑ ΑΥΓΟΥ		Αυγό βραστό Ομελέτα Αυγό τηγανητό	1 μικρό ½ μερίδα εστιατορίου 1 μικρό
ΟΜΑΔΑ ΛΙΠΟΥΣ		ελαιόλαδο	φορές ανά ημέρα
		μαργαρίνη Ταχίνι φυστικοβούτυρο	1κ. γλυκού
	Κορεσμένο λίπος	βούτυρο	1 κ. γλυκού
		ελιές	5 μεγάλες ή 10 μικρές
ΟΜΑΔΑ ΣΑΛΤΣΕΣ/ DRESSINGS	*dressings*	Μαγιονέζα κέτσαπ μουστάρδα	1 κ. σούπας
	Λιπαρές σάλτσες/ dressings	καρμπονάρα μπεσαμέλ ροκφόρ Χίλια νησιά	1 κ. σούπας
ΟΜΑΔΑ ΛΙΠΟΥΣ		μαργαρίνη Ταχίνι φυστικοβούτυρο	1κ. γλυκού
	Κορεσμένο λίπος	βούτυρο	1 κ. γλυκού
		ελιές	5 μεγάλες ή 10 μικρές
ΟΜΑΔΑ ΣΑΛΤΣΕΣ/ DRESSINGS	*dressings*	Μαγιονέζα κέτσαπ μουστάρδα	1 κ. σούπας
	Λιπαρές σάλτσες/ dressings	καρμπονάρα μπεσαμέλ ροκφόρ Χίλια νησιά	1 κ. σούπας
ΟΜΑΔΑ ΞΗΡΩΝ ΚΑΡΠΩΝ		Αμύγδαλα καρύδια κάσιους Πασατέμπο/ ηλιόσποροι Φιστίκια	1 μερίδα ~ 30 γραμμάρια
ΟΜΑΔΑ ΡΟΦΗΜΑΤΩΝ	*Ομάδα Τσάι*	Τσάι	1 φλιτζάνι
	Ομάδα Καφές	Καφές	1 φλιτζάνι
	Ομάδα Αναψυκτικά light	Αναψυκτικά τύπου light	1 ποτήρι (250ml)
	Ομάδα Αναψυκτικά με ζάχαρη	Αναψυκτικά με ζάχαρη	1 ποτήρι (250ml)
ΟΜΑΔΑ ΓΛΥΚΩΝ	*Γλυκά άπαχα*	Παγωτό ξυλάκι 0% Γρανίτα Ζελέ φρούτων παστέλι κομπόστες Γλυκά του κουταλιού	1 τμχ 1 τμχ 1 κεσεδάκι ½ τεμάχιο ½ φλιτζάνι (~3 κομμάτια) 1 κ. γλυκού

ΟΜΑΔΑ ΓΛΥΚΩΝ	*Γλυκά πλούσια σε ζάχαρη και κορεσμένο λίπος*	εκμεκ γαλακτομπούρεκο Πάστες (σοκολατίνα, αμυγδάλου κλπ) τούρτες Τούρτες παγωτό	1 μικρό κομμάτι
		Παγωτό ξυλάκι Παγωτό κυπελάκι	1 τμχ
		Παγωτό (οικογενειακό) ρυζόγαλο	2 μπάλες 1 μικρό μπωλ
		Σοκολάτα Υγείας/ κουβερτούρα Σοκολάτα Γάλακτος Σοκολάτα Λευκή Σοκολάτα αμυγδάλου	6 πλακίδια
		Ρόφημα σοκολάτας	1 φλιτζάνι
		Τσουρέκι, κέικ, μπισκότα, κουλούρια	1 φέτα/ 1 μικρό
		Κρουασάν σοκολάτας	½ τεμάχιο
		Ραβανί Σάμαλι Καρυδόπιτα	1 μικρό κομμάτι
		Τουλούμπα λουκουμάδες	1 τμχ μικρό 2 μικροί
	Ζάχαρη	Λευκή & ακατέργαστη	1 κ. γλυκού
	Φρουκτόζη & Υποκατάστατα Ζάχαρης, μαρμελάδα, μέλι		1 κ. γλυκού
ΟΜΑΔΑ ΣΝΑΚ		πατατάκια γαριδάκια κρακεράκια Ποπ κορν (έτοιμο)	1 φλιτζάνι
ΟΜΑΔΑ ΑΛΚΟΟΛ	*Υψηλόβαθμα ποτά*	Τζιν, βότκα, ουίσκι, ρούμι, κονιάκ, λικέρ, Bacardi Martini, Campari	30 ml
	Χαμηλόβαθμα ποτά	Εμφιαλωμένα ποτά- αναψυκτικά τύπου breezer/ gordon's space	1 μπουκαλάκι (~330 ml)
	Κρασί	Λευκό Κόκκινο Ροζέ Αφρώδης οίνος (λευκός/ κόκκινος/ ροζέ)	1 ποτήρι κρασιού (~125 ml)
	Μπίρα	οποιουδήποτε τύπου	1 ποτήρι (250 ml)
ΟΜΑΔΑ FAST FOOD		Πίτσα Burger Hot dog	1 κομμάτι μικρό 1 μέτριο 1 μέτριο

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε διατροφική ανάλυση σε μακρο- και μίκρο θρεπτικά συστατικά με τη χρήση του προγράμματος nutritionist pro(Axxya Systems Nutritionist Pro ™ 2011). Στο πρόγραμμα αυτό εισάγονται τα γεύματα και τα τρόφιμα που κατανάλωσαν οι ασθενείς από μια εκτεταμένη λίστα τροφίμων, σύμφωνα με τις δύο εικοσιτετράωρες ανακλήσεις ,που έχουν πραγματοποιηθεί. Στη συνέχεια το πρόγραμμα αναλύει και παρουσιάζει τις μέσες καταναλώσεις όλων των μίκρο- και μάκρο-θρεπτικών συστατικών , όπως αυτές προκύπτουν από τις δύο εικοσιτετράωρες ανακλήσεις.

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 21.0. Σε όλους τους στατιστικούς ελέγχους ορίστηκε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $P \leq 0.05$. Η κανονικότητα της κατανομής των υπό εξέταση συνεχών μεταβλητών καθορίστηκε με τον έλεγχο Kolmogorov-Smirnov. Για τις συγκρίσεις μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 (chi-square test) ή ο two-sample z-test for proportions, για πολλαπλές συγκρίσεις όπου αυτό ενδείκνυται. Αντίστοιχα για τις συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος Student's T-test για σύγκριση μεταξύ δίτιμων κατηγορικών μεταβλητών.

2.3.1 Αναγνώριση των διατροφικών προτύπων

Η Ανάλυση σε Κύριες Συνιστώσες (Principal Component Analysis, PCA) χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των διατροφικών προτύπων του δείγματος της παρούσας μελέτης. Πρόκειται για ένα καθαρά μαθηματικό μετασχηματισμό των αρχικών υπό μελέτη μεταβλητών ενός δείγματος, που έχει ως σκοπό , εκμεταλλευόμενη τις πιθανές συσχετίσεις στο σύνολο των μεταβλητών αυτών, να δημιουργήσει ένα σύνολο νέων μεταβλητών. Οι νέες αυτές μεταβλητές, οι οποίες είναι ασυσχέτιστες μεταξύ τους, αποτελούν γραμμικούς συνδυασμούς των αρχικών μεταβλητών από τις οποίες προέκυψαν. Το κριτήριο Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογήσει τις συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών (διατροφικών συνηθειών) που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση και βρέθηκε να ισούται με 0.534. Η τεχνική της «περιστροφής των αξόνων» (orthogonal rotation- varimax option) χρησιμοποιήθηκε για την εξαγωγή των βέλτιστων ασυσχέτιστων συνιστωσών/ προτύπων. Πρόκειται για μια τεχνική στην οποία μπορεί να καταφύγει ο ερευνητής προκειμένου να διευκολύνει τη διαδικασία ερμηνείας των κύριων συνιστωσών και η οποία καταλήγει στο αποτέλεσμα κάθε συνιστώσα να έχει λίγους συντελεστές με μεγάλες απόλυτες τιμές ενώ όλοι οι υπόλοιποι να είναι κοντά στο μηδέν. Σε κάθε περίπτωση αριθμός των συνιστωσών που μπορούν να διεξαχθούν από την ανάλυση είναι ισάριθμος του αντίστοιχου των μεταβλητών που εισάγονται σε αυτήν.

Προκειμένου να αποφασιστεί ο αριθμός των συνιστωσών που θα διατηρηθούν, χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο του Kaiser (δηλαδή η ιδιοτιμή των συνιστωσών- eigen values να είναι>1 το οποίο πρακτικά σημαίνει ότι η συνιστώσα ερμηνεύει περισσότερο την μεταβλητότητα στις συσχετίσεις σε σύγκριση με την μεμονωμένη μεταβλητή). Η ερμηνεία των κύριων

συνιστωσών βασίστηκε στους συντελεστές των γραμμικών σχέσεων (factor loadings) που κάθε μια από αυτές έχει με τις αρχικές μεταβλητές (διατροφικές συνήθειες) πάνω στις οποίες βασίστηκε η συγκεκριμένη ανάλυση. Οι συντελεστές αυτοί εξετάστηκαν τόσο ως προς τις απόλυτες τιμές τους όσο και ως προς τα πρόσημά τους, με τις υψηλότερες θετικές τιμές να υποδεικνύουν ότι η εκάστοτε μεταβλητή συμβάλλει θετικά περισσότερο στην ερμηνεία της επιμέρους συνιστώσας/ προτύπου. Για την ερμηνεία και τον χαρακτηρισμό των προτύπων που προέκυψαν, λήφθηκε υπόψη το υποκειμενικό κριτήριο, ότι δηλαδή κάθε συνιστώσα/ πρότυπο χαρακτηρίζεται κυρίως από εκείνες τις μεταβλητές των οποίων οι συντελεστές είναι $\geq |0,4|$. Στην περίπτωση που κάποια από τις αρχικές μεταβλητές εμφάνιζε σε παραπάνω από ένα πρότυπο τιμή συντελεστή $\geq |0.4|$, συμμετείχε στην ερμηνεία του προτύπου στο οποίο εμφάνιζε την μεγαλύτερη τιμή.

Για κάθε μονάδα του δείγματος δημιουργήθηκε μια τιμή για κάθε μια από τις κύριες συνιστώσες που αποφασίστηκε να διατηρηθούν. Αυτό προέκυψε πολλαπλασιάζοντας, σε κάθε συνδυασμό αρχικών μεταβλητών σε μια κύρια συνιστώσα, την τιμή κάθε συντελεστή με την τιμή που έχει η συγκεκριμένη μονάδα για την αντίστοιχη μεταβλητή στο δείγμα.

Στη συνέχεια, εφαρμόστηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για την εκτίμηση των συσχετίσεων μεταξύ των αγγειακών δεικτών και των διατροφικών προτύπων που μελετήσαμε. Συγκεκριμένα, εφαρμόστηκαν τρία διαφορετικά μοντέλα με βάση τη διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες: Μοντέλο 1- διόρθωση για ηλικία, φύλο και ΔΜΣ, Μοντέλο 2- διόρθωση για ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, Μοντέλο 3- διόρθωση για ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση και παρουσία αυτοάνοσων νοσημάτων, προκειμένου να εξετάσουμε αν διαφοροποιούνται τα αποτελέσματα στους πάσχοντες από αυτοάνοσο νόσημα. Τα αποτελέσματα από τα μοντέλα της γραμμικής παλινδρόμησης παρουσιάζονται ως σταθμισμένοι συντελεστές β (standardizedbetacoefficients).

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ

Πίνακας 2 : Χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Μεταβλητή	**Α.Ν**	**Υ**	**P value**
Αριθμός Ατόμων	139 (53,9)	119 (46,1)	
Ηλικία (έτη)	53,04± 12,705	54,63 ± 12,56	0,334
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m^2)	26,93± 4,85	28,10 ± 5,85	0,098
Ανδρικό Φύλο (%)	58 (41,7%)	73 (61,3%)	0,013
Γυναικείο Φύλο (%)	81 (58,3%)	46 (38,7%)	0,013
Οικογενειακό Ιστορικό ΣΝ	17 (14,3%)	99 (83,2%)	0,082
Υπερτασικοί (%)	37 (26,6%)	60 (50,4%)	0,321
Δυσλιπιδαιμικοί (%)	37 (26,6%)	44 (37%)	0,877
Καπνιστές (%)	37 (26,6%)	48 (34,5%)	0,065
Περιφερική Συστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	122,336± 16,511	128,966± 17,38	0,003
Περιφερική Διαστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	79,890± 11,0622	73,563± 8,60	0,000
Κεντρική Συστολική Αρτηριακή Πίεση (mmHg)	118,610± 15,8681	113,229± 17,52	0,014
PWV	8,3124 ± 1,938	8,2305 ± 1,72	0,745
AI	31,000± 12,489	25,492± 12,02	0,001
ΙΜΤ	0,67± 0,135	0,69± 0,17	0,375

Όλες οι μεταβλητές εκφράζονται ως τιμή ± τυπική απόκλιση, ή ως αριθμός και (ποσοστό).

3.2 ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ

Στον πίνακα 3 που ακολουθεί παρουσιάζονται οι τιμές των διατροφικών παραγόντων, οι οποίοι εμφάνιζαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ τους σύμφωνα με την τιμή του ΚΜΟ κριτηρίου και έτσι τελικά συμπεριλήφθησαν στην πολυμεταβλητή ανάλυση για την αναγνώριση των διατροφικών προτύπων του δείγματος της παρούσας μελέτης:

Πίνακας 3: Διατροφικοί παράγοντες και Διατροφικά Πρότυπα

	Συνιστώσες		
Αρχικές Μεταβλητές	**1**	**2**	**3**
Κατανάλωση ελαιολάδου	**0,846**	0,117	0,47
Κατανάλωση οσπρίων και λαχανικών	**0,770**	- 0,82	- 0,117
Κατανάλωση ζάχαρης, γλυκών, μελιού και αναψυκτικών	- 0,132	**0,810**	0,046
Κατανάλωση καφέ	0,135	**0,795**	- 0,081
Κατανάλωση dressings [a]	- 0,16	- 0,005	**0,749**
Κατανάλωση λιπαρών σαλτσών[b]	- 0, 044	-0,048	**0,706**
Κατανάλωση βούτυρου και πρόχειρου φαγητού	- 0,331	0,278	**0,339**
Διακύμανση των αρχικών μεταβλητών που ερμηνεύουν οι συνιστώσες (%)	20,803	19,829	17,124

[a] μαγιονέζα, κέτσαπ, μουστάρδα , [b] καρμπονάρα, μπεσαμέλ, σάλτσα ροκφόρ, χίλια νησιά

3.3 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ ΜΕ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Όπως προαναφέρθηκε, στην πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκαν τρία (3) διαφορετικά μοντέλα με βάση τη διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Τα μοντέλα αυτά είναι τα εξής:

Μοντέλο 1: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο και το Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ).

Μοντέλο 2: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το Δείκτη Μάζας Σώματος, το κάπνισμα, τη ύπαρξη δυσλιπιδαιμίας και την ύπαρξη υπέρτασης.

Μοντέλο 3: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το Δείκτη Μάζας Σώματος, το κάπνισμα, την δυσλιπιδαιμία, την υπέρταση και την ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος.

Και στα τρία μοντέλα, αναλύθηκαν οι πιθανές συσχετίσεις, των τριών διατροφικών προτύπων που κατανάλωνε ο πληθυσμός του δείγματός μας με τους δείκτες περιφερικής συστολικής αρτηριακής πίεσης, περιφερικής διαστολικής αρτηριακής πίεσης, κεντρικής συστολικής αρτηριακής πίεσης, ταχύτητας κύματος παλμού (PWV), πάχος έσω χιτώνα καρωτίδας (c-IMT) και ενίσχυσης κυμάτων ανάκλασης (AI). Πιο συγκεκριμένα τα διατροφικά πρότυπα που μελετήθηκαν είναι:

- Διατροφικό πρότυπο I : Κατανάλωση ελαιολάδου, οσπρίων και λαχανικών.
- Διατροφικό πρότυπο II : Κατανάλωση ζάχαρης, γλυκών, μελιού, αναψυκτικών με ζάχαρη και καφέ.
- Διατροφικό πρότυπο III : Κατανάλωση dressings όπως μαγιονέζα, κέτσαπ και μουστάρδα , λιπαρών σαλτσών όπως καρμπονάρας, μπεσαμέλ, σάλτσα από τυρί ροκφόρ και σάλτσα χίλια νησιά, βούτυρου και πρόχειρου φαγητού όπως πίτσα, burger και hot dog.

Στον Πίνακα (4) παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την γραμμική παλινδρόμηση σχετικά με την συσχέτιση των τριών διατροφικών προτύπων που χαρακτηρίζουν τον πληθυσμό της μελέτης μας με την περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση. Στον πίνακα αυτό δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση για κανένα από τρία διαφορετικά μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν.

Πίνακας 4: Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των διατροφικών προτύπων (ανεξάρτητη μεταβλητή) με την **Περιφερική Συστολική Αρτηριακή Πίεση** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες:

	Μοντέλο 1		**Μοντέλο 2**		**Μοντέλο 3**	
Συνιστώσες	**B**	**P-value**	**B**	**P-value**	**B**	**P-value**
Περιφερική Συστολική Αρτηριακή Πίεση						
Διατροφικό Πρότυπο 1	-0,052	0,434	-0,051	0,448	- 0,041	0,536
Διατροφικό Πρότυπο 2	-0,036	0,592	-0,036	0,595	-0,476	0,635
Διατροφικό Πρότυπο 3	- 0,105	0,122	- 0 ,106	0,120	- 0,092	0,175
β: σταθμισμένοι συντελεστές β						

Στον Πίνακα (5) παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την γραμμική παλινδρόμηση σχετικά με την συσχέτιση των τριών διατροφικών προτύπων που χαρακτηρίζουν τον πληθυσμό της μελέτης μας με την περιφερική διαστολική αρτηριακή πίεση. Στον πίνακα αυτό δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση για κανένα από τρία διαφορετικά μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν.

Πίνακας 5*:* Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των διατροφικών προτύπων (ανεξάρτητη μεταβλητή) με την **Περιφερική Διαστολική Αρτηριακή Πίεση** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες:

	Μοντέλο 1		**Μοντέλο 2**		**Μοντέλο 3**	
Συνιστώσες	**B**	**P-value**	**B**	**P-value**	**B**	**P-value**
Περιφερική Διαστολική Αρτηριακή Πίεση						
Διατροφικό Πρότυπο 1	- 0,115	0,084	- 0,115	0,086	- 0,100	0,125
Διατροφικό Πρότυπο 2	0,009	0,897	0,014	0,834	0,021	0,752
Διατροφικό Πρότυπο 3	- 0,115	0,094	- 0,120	0,083	-0, 097	0,150
β: σταθμισμένοι συντελεστές β						

Στον Πίνακα (6) παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την γραμμική παλινδρόμηση σχετικά με την συσχέτιση των τριών διατροφικών προτύπων που χαρακτηρίζουν τον πληθυσμό της μελέτης μας με την κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση. Στον πίνακα αυτό δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση για κανένα από τρία διαφορετικά μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν.

Πίνακας 6*:* Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των διατροφικών προτύπων (ανεξάρτητη μεταβλητή) με την **Κεντρική Συστολική Αρτηριακή Πίεση** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες :

	Μοντέλο 1		**Μοντέλο 2**		**Μοντέλο 3**	
Συνιστώσες	**B**	**P-value**	**B**	**P-value**	**B**	**P-value**
Κεντρική Συστολική Αρτηριακή Πίεση						
Διατροφικό Πρότυπο 1	- 0,103	0,122	- 0,105	0,116	- 0,094	0,153
Διατροφικό Πρότυπο 2	0,000	0,998	- 0,002	0,974	0,002	0,970
Διατροφικό Πρότυπο 3	- 0,131	0,055	- 0,130	0,059	- 0,113	0,097
β: σταθμισμένοι συντελεστές β						

Στον Πίνακα (7) παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την γραμμική παλινδρόμηση σχετικά με την συσχέτιση των τριών διατροφικών προτύπων που χαρακτηρίζουν τον πληθυσμό της μελέτης μας με την ταχύτητα του κύματος παλμού(PWV). Στον πίνακα αυτό δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση για κανένα από τρία διαφορετικά μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν.

Πίνακας 7*:* Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των διατροφικών προτύπων (ανεξάρτητη μεταβλητή) με **την ταχύτητα κύματος παλμού (PWV)** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες :

	Μοντέλο 1		**Μοντέλο 2**		**Μοντέλο 3**	
Συνιστώσες	**B**	**P-value**	**B**	**P-value**	**B**	**P-value**
Ταχύτητα κύματος παλμού (PWV)						
Διατροφικό Πρότυπο 1	- 0,047	0,437	- 0,051	0,391	0,056	0,352
Διατροφικό Πρότυπο 2	0,027	0,648	0,020	0,739	0,019	0,749
Διατροφικό Πρότυπο 3	0,030	0,634	0,039	0,525	0,036	0,566
β: σταθμισμένοι συντελεστές β						

Στον Πίνακα (8) παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την γραμμική παλινδρόμηση σχετικά με την συσχέτιση των τριών διατροφικών προτύπων που χαρακτηρίζουν τον πληθυσμό της μελέτης μας με τον δείκτη ενίσχυσης κυμάτων ανάκλασης(AI) . Στον πίνακα αυτό δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση για κανένα από τρία διαφορετικά μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν.

Πίνακας 8*:* Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των διατροφικών προτύπων (ανεξάρτητη μεταβλητή) με **το AI**(εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες :

	Μοντέλο 1		**Μοντέλο 2**		**Μοντέλο 3**	
Συνιστώσες	**B**	**P-value**	**B**	**P-value**	**B**	**P-value**
Δείκτης ενίσχυσης κυμάτων ανάκλασης (AI)						
Διατροφικό Πρότυπο 1	- 0,026	0,654	- 0,032	0,579	-0,033	0,562
Διατροφικό Πρότυπο 2	0,074	0,198	0,065	0,261	0,064	0,266
Διατροφικό Πρότυπο 3	- 0,077	0,192	-0,069	0,241	- 0,072	0,224
β: σταθμισμένοι συντελεστές β						

Στον Πίνακα (9) παρουσιάζονται τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την γραμμική παλινδρόμηση σχετικά με την συσχέτιση των τριών διατροφικών προτύπων που χαρακτηρίζουν τον πληθυσμό της μελέτης μας με την πάχος του έσω χιτώνα της καρωτίδας (ΙΜΤ). Στον πίνακα αυτό δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση για κανένα από τρία διαφορετικά μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν.

Πίνακας 9*:* Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των διατροφικών προτύπων (ανεξάρτητη μεταβλητή) με το **πάχος του έσω χιτώνα της καρωτίδας (ΙΜΤ)** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες :

	Μοντέλο 1		**Μοντέλο 2**		**Μοντέλο 3**	
Συνιστώσες	**Β**	**P-value**	**Β**	**P-value**	**Β**	**P-value**
Πάχος έσω χιτώνα καρωτίδας (c-ΙΜΤ)						
Διατροφικό Πρότυπο	0,034	0,581	0,037	0,544	0,035	0,563
Διατροφικό Πρότυπο 2	0,025	0,682	0,017	0,785	0,020	0,744
Διατροφικό Πρότυπο 3	0,015	0,816	0,016	0,801	0,024	0,697
β: σταθμισμένοι συντελεστές β						

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η διατροφή έχει αποτελέσει σημαντικό πεδίο ερευνών για τις επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες των τελευταίων ετών καθώς έχει αναγνωριστεί ως ένας σημαντικός παράγοντας για την διατήρηση της υγείας. Η επίδραση της διατροφής τόσο στους δείκτες φλεγμονής όσο και στις ασθένειες που σχετίζονται με αυτήν, επαληθεύεται από μεγάλο εύρος της υπάρχουσας βιβλιογραφίας. Μάλιστα, πλήθος ερευνών επαληθεύουν την συσχέτιση της διατροφής με την αγγειακή λειτουργία καθώς η φλεγμονή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην δυσλειτουργία των αγγείων και κατ΄ επέκταση στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο, η πρόταση πολλών ερευνητών για ολιστική προσέγγιση της διατροφής στην μελέτη πολλών ασθενειών οδήγησε στην διερεύνηση της διατροφής υπό μορφή προτύπων (Jacques and Tucker 2001; Trichopoulos D 2001). Παρά τον έως τώρα περιορισμένο αριθμό ερευνών, είναι εμφανές ότι η αντιμετώπιση των θρεπτικών συστατικών ως κομμάτι ενός ευρύτερου διατροφικού σχήματος μεταβάλει τα ερευνητικά δεδομένα και ανοίγει νέους ερευνητικούς ορίζοντες. Είναι πλέον γεγονός ότι η θετική ή αρνητική επίδραση ενός μεμονωμένου θρεπτικού συστατικού μπορεί να χάνει την αξία της μέσα σε ένα σύνολο διατροφικής συμπεριφοράς (Jacques and Tucker 2001; Trichopoulos D 2001).

Μέχρι σήμερα καμία μελέτη δεν έχει αναζητήσει την πιθανή επίδραση των διατροφικών προτύπων στους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα φλεγμονής όπως αυτοί που πάσχουν από αυτοάνοσα νοσήματα. Η φλεγμονώδης διαδικασία εξαιτίας της συμβολής της στην ανάπτυξη αγγειακής λειτουργίας και αθηρωματικής νόσου ευθύνεται για τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών αυτών. Έτσι, η παρούσα μελέτη διερεύνησε την πιθανή συσχέτιση μεταξύ των διαφόρων διατροφικών προτύπων με τους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα.

Από τον πληθυσμό της μελέτης μας προέκυψαν τρία διαφορετικά διατροφικά πρότυπα. Το 1^{ο} διατροφικό πρότυπο χαρακτηρίζεται από αυξημένη κατανάλωση ελαιολάδου, οσπρίων και λαχανικών. Το 2^{ο} αποτελείται από αυξημένη κατανάλωση ζάχαρης, μελιού, γλυκών, καφέ και αναψυκτικών ενώ το 3^{ο} από αυξημένη κατανάλωση dressings όπως μαγιονέζας, κέτσαπ, μουστάρδας, λιπαρών σαλτσών όπως σάλτσα καρμπονάρας, μπεσαμέλ, σάλτσα από τυρί ροκφόρ και σάλτσα χίλια νησιά, βουτύρου και πρόχειρου φαγητού όπως πίτσα, burger και hot dog. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την στατιστική ανάλυση δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση κανενός εκ των τριών διατροφικών προτύπων με τους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης. Ωστόσο, το γεγονός αυτό μπορεί να ερμηνευτεί με πολλούς τρόπους και δεν

μας επιτρέπει να διεξάγουμε συμπέρασμα για την επίδραση του συνόλου των διατροφικών προτύπων στους πρώιμους αθηρωματικούς δείκτες στους ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα.

Καταρχήν, το δείγμα μας αν και αποτελούνταν από έναν σημαντικό αριθμό εθελοντών ήταν αρκετά ετερογενές ως προς τα αυτοάνοσα νοσήματα από τα οποία έπασχαν οι ασθενείς. Σε ότι αφορά την ποικιλομορφία των αυτοάνοσων νοσημάτων, αν και η πλειοψηφία τους έχει ως κοινό παρονομαστή την ανάπτυξη φλεγμονής παρουσιάζουν διαφορές στην παθοφυσιολογία και στην κλινική τους εικόνα. Μάλιστα, η υπάρχουσα βιβλιογραφία συσχετίζει συγκεκριμένες αυτοάνοσες διαταραχές όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα , ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η θυρεοειδίτιδα και η συστηματική σκλήρυνση με τους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης, χωρίς βέβαια όλα τα επιστημονικά ευρήματα να υποστηρίζουν την συσχέτιση αυτή (Selzer, Sutton-Tyrrell et al. 2001; Frostegard 2005; Lopez, Salazar-Paramo et al. 2006). Το γεγονός ότι το δείγμα μας περιλαμβάνει αυτοάνοσες διαταραχές που πιθανόν δεν σχετίζονται με την αγγειακή δυσλειτουργία και κατ' επέκταση μπορεί να μεταβάλλουν τα αποτελέσματα της μελέτης μας προέτρεψε να πραγματοποιήσουμε στατιστική ανάλυση αποκλειστικά για τους νοσούντες από ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα αποτελούσε το μεγαλύτερο μέρος των πασχόντων από αυτοάνοσα εθελοντών ενώ ταυτόχρονα είναι μία ασθένεια που αρκετά ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν την αρνητική επίδραση της στην αγγειακή λειτουργία και την συσχέτισή της με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της ανάλυσης, τα οποία δεν παρατίθενται στο κεφάλαιο των αποτελεσμάτων, δεν έδειξαν κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Έτσι, οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι η ποικιλότητα των αυτοάνοσων διαταραχών δεν ευθύνεται για την μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση των μεταβλητών μας. Επιπροσθέτως, παρότι όπως προαναφέραμε το δείγμα μας δεν είναι περιορισμένο ενδεχομένως ένα μεγαλύτερο να διευκόλυνε την εξαγωγή διατροφικών προτύπων. Παρόλα αυτά στο παρελθόν έχουν διεξαχθεί επιτυχώς έρευνες που μελετούσαν την σχέση των διατροφικών προτύπων με πρώιμους δείκτες της μικροκυκλοφορίας με παρόμοιο αριθμό δείγματος, γεγονός που μας επιβεβαιώνει ότι το μέγεθος του πληθυσμού μας δεν αποτέλεσε περιοριστικό παράγοντα της στατιστικής ανάλυσης που επιλέξαμε να εφαρμόσουμε (Karatzi, Protogerou et al. 2014).

Όπως έχουμε προαναφέρει δεν έχει μελετηθεί η σύνδεση των διατροφικών προτύπων με την υποκλινική αθηρωμάτωση σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα. Σε ότι αφόρα όμως την υπάρχουσα βιβλιογραφία για τον γενικό πληθυσμό έχουμε κάποια πρώτα ευρήματα. Ένας αριθμός μελετών υποστηρίζει τη συσχέτιση συγκεκριμένων διατροφικών προτύπων κυρίως με το ΙΜΤ, ενώ άλλες έρευνες δεν το επαληθεύουν. Μία διατροφική συμπεριφορά που

χαρακτηρίζεται από αυξημένη κατανάλωση φυτικών ινών, λαχανικών και χαμηλή σε κορεσμένα λιπαρά, έχει φανεί να επιδρά θετικά στο ΙΜΤ (Nettleton, Schulze et al. 2008), χωρίς τα ευρήματα αυτά να επαληθεύονται από το σύνολο αντίστοιχων μελετών (Angela D. Liesea 2009; Angela D. Liesea1 2010). Επιπλέον, σύμφωνα με επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε πληθυσμό ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα η καθημερινή κατανάλωση λαχανικών σχετίζεται με μειωμένες τιμές του δείκτη ενίσχυσης των κυμάτων ανάκλασης(AI) (Crilly and McNeill 2012). Ωστόσο, στην δική μας μελέτη η αυξημένη κατανάλωση λαχανικών σε συνδυασμό με αυτή των οσπρίων και του ελαιολάδου, θρεπτικά συστατικά που συναντάμε στο πρώτο διατροφικό πρότυπο, δεν φάνηκε να σχετίζεται με κάποιο δείκτη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης. Επίσης, ισχυρά είναι τα δεδομένα που υποστηρίζουν την ευνοϊκή επίδραση διατροφικών σχημάτων που προσομοιάζουν με τη μεσογειακή διατροφή στο ΙΜΤ και την αρτηριακή σκληρία (Murie-Fernandez, Irimia et al. 2011). Παρότι το πρώτο διατροφικό πρότυπο περιλαμβάνει θρεπτικά συστατικά όπως το ελαιόλαδο που χαρακτηρίζει τα αντίστοιχα διατροφικά σχήματα, η θετική επίδραση των σχημάτων αυτών αποδόθηκε σε μεγάλο βαθμό τόσο στην κατανάλωση ξηρών καρπών όσο και άλλων τροφίμων όπως το ψάρι (James A. Blumenthal 2010; Luis García-Ortiz 2010; Murie-Fernandez, Irimia et al. 2011). Επομένως, καταλήγουμε ότι η αυξημένη κατανάλωση οσπρίων , λαχανικών και ελαιολάδου στον πληθυσμό της παρούσας μελέτης δεν επιφέρει αντίστοιχα αποτελέσματα. Άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ιταλία με δείγμα 1002 υγιών εθελοντών έδειξε ότι η κατανάλωση πρόχειρου φαγητού, συνήθεια που συναντάμε στο τρίτο διατροφικό πρότυπο, δρα επιβαρυντικά στην αγγειακή λειτουργία γεγονός που δεν αντικατοπτρίστηκε στα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης (Buscemi, Maniaci et al. 2012). Τέλος, έχει φανεί σε έρευνες ότι η μακροχρόνια αυξημένη κατανάλωση καφέ, συστατικό του δεύτερου προτύπου, αυξάνει τόσο PWV όσο και το AI γεγονός που δεν επαληθεύτηκε από την παρούσα μελέτη (Vlachopoulos, Panagiotakos et al. 2005; Vlachopoulos, Vyssoulis et al. 2007).

Επιπρόσθετα, πρόσφατες μελέτες εστιάζουν στον ρόλο της φλεγμονής, χαρακτηριστικό των αυτοάνοσων νοσημάτων, τόσο στην επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση όσο και στην αύξηση του πάχους του χιτώνα των κοινών καρωτίδων που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς (Van Doornum, McColl et al. 2002; Del Rincon, Williams et al. 2003). Μάλιστα, σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε συσχετίστηκε η βελτίωση στις μετρήσεις των IMTs των κοινών καρωτίδων των ασθενών με τη βελτίωση στους δείκτες φλεγμονής και φάνηκε ότι οι δείκτες φλεγμονής, σχετίζονται ανεξάρτητα με την αύξηση του ΙΜΤ (Del Rincon, Williams et al. 2003). Οπότε θα αναμέναμε ότι ένα διατροφικό πρότυπο που επιδρά στην διαδικασία της φλεγμονής θα επηρέαζε αντίστοιχα και τους υποκλινικούς δείκτες. Ωστόσο, κάτι τέτοιο δεν παρατηρήθηκε καθώς

τρόφιμα όπως το ελαιολάδου και τα λαχανικά που έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και δρουν ευεργετικά σε ασθενείς με αυτοάνοσα, στη μελέτη μας ως θρεπτικά συστατικά ενός ευρύτερου διατροφικού προτύπου δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης.

Συνεπώς, το ότι δεν καταλήξαμε σε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των προτύπων και των αθηρωματικών δεικτών οφείλεται ενδεχομένως στην ιδιαιτερότητα του προς μελέτη δείγματος μας. Επιπλέον, ενώ η επίδραση συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών τόσο στους δείκτες αθηρωμάτωσης όσο και στην κλινική εικόνα των αυτοάνοσων νοσημάτων είναι γεγονός, το να καταλήξουμε σε συγκεκριμένους διατροφικούς συνδυασμούς που δρουν είτε ευνοϊκά είτε επιβαρυντικά απαιτεί διεξαγωγή πολλαπλών και συνεχών μελετών. Όπως διαπιστώσαμε θρεπτικά συστατικά που είτε μεμονωμένα είτε ως τμήματα συγκεκριμένων διατροφικών συνδυασμών επιδρούσαν στην αγγειακή λειτουργία, στα διατροφικά πρότυπα που εμείς μελετήσαμε δεν παρατηρήσαμε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Το ότι τα συγκεκριμένα διατροφικά πρότυπα δεν επηρέασαν τους πρώιμους αθηρωματικούς δείκτες δεν μας επιτρέπει να διεξάγουμε ένα συμπέρασμα που να αφορά το σύνολο των διατροφικών προτύπων. Μάλιστα, λόγω του ότι δεν έχει πραγματοποιηθεί άλλη μελέτη που να εξετάζει την σχέση αυτών των μεταβλητών στον εν λόγω πληθυσμό δεν έχουμε την δυνατότητα να αξιολογήσουμε τα αποτελέσματα μας. Ωστόσο, αποκτήσαμε μία σημαντική πρώτη εικόνα της επίδρασης της διατροφής στην αγγειακή λειτουργία των αυτοάνοσων ασθενών, αν και κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω διερεύνηση των υπό μελέτη μεταβλητών καθώς η υπάρχουσα βιβλιογραφία είναι εξαιρετικά ελλιπής και δεν ευνοεί τη διεξαγωγή ολοκληρωμένων συμπερασμάτων.

Πλεονεκτήματα & Μειονεκτήματα της μελέτης

Το βασικότερο πλεονέκτημα της μελέτης είναι ότι αποτελεί την πρώτη συγχρονική μελέτη που εξετάζει την σχέση μεταξύ των διατροφικών προτύπων και των πρώιμων δεικτών αθηρωμάτωσης σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα.

Ωστόσο, οφείλουμε να τονίσουμε ότι καθώς η μελέτη αυτή είναι συγχρονική καθίσταται αδύνατη η ανάδειξη αιτιολογικών σχέσεων μεταξύ των παραγόντων που εξετάστηκαν. Καθίσταται λοιπόν η ανάγκη για διεξαγωγή περισσότερων ερευνών που να εξετάζουν τη σχέση των αντίστοιχων μεταβλητών και ενδεχομένως να προτιμάται η μελέτη μεμονωμένων αυτοάνοσων νοσημάτων.

Συμπερασματικά, βάση των αποτελεσμάτων της δεδομένης μελέτης καταλήγουμε ότι τα διατροφικά πρότυπα που αναδείχθηκαν δεν επηρεάζουν την αρτηριακή σκληρία, το IMT και τις κεντρικές πιέσεις σε ασθενείς με αυτοάνοσες διαταραχές. αποκτήσαμε όμως μία σημαντική πρώτη εικόνα για την πιθανή μη συσχέτιση των διατροφικών προτύπων με την υποκλινική αθηρωμάτωση στον αυτοάνοσο πληθυσμό αλλά κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω διερεύνηση για την επαλήθευση των αποτελεσμάτων μας.

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abou-Raya, A. and S. Abou-Raya (2006). "Inflammation: a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis." Autoimmun Rev **5**(5): 331-337.
2. Ajani, U. A., E. S. Ford, et al. (2004). "Dietary fiber and C-reactive protein: findings from national health and nutrition examination survey data." J Nutr **134**(5): 1181-1185.
3. Alexandra Zhernakova, S. W. C. W. (2013). "Clinical implications of shared genetics and pathogenesis in autoimmune diseases." Nature Reviews Endocrinology.
4. Altman (2003). "Risk factors in coronary atherosclerosis athero-inflammation: the meeting point." Thrombosis Journal.
5. Amre, D. K., S. D'Souza, et al. (2007). "Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children." Am J Gastroenterol **102**(9): 2016-2025.
6. Andrianakos, A., P. Trontzas, et al. (2003). "Prevalence of rheumatic diseases in Greece: a cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study." J Rheumatol **30**(7): 1589-1601.
7. Angela D. Liesea1 , M. N., Denise Hodoa, Philip B. Mellena, Mandy Schulza, David C. Goff Jra and Ralph B. D'Agostino Jra4 (2010). "Food intake patterns associated with carotid artery atherosclerosis in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study." British Journal of Nutrition.
8. Angela D. Liesea , M. N., Denise Hodoa, Philip B. Mellena, Mandy Schulza, David C. Goff Jra and Ralph B. D'Agostino Jra (2009). "Food intake patterns associated with carotid artery atherosclerosis in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study." British Journal of Nutrition.
9. Anupam Mitra, R. S. F., Hermenio Cavalcante Lima (2013) "Cytokine-Based Therapy in Psoriasis."
10. Anura Hewagamaa, B. R. (2009). "The genetics and epigenetics of autoimmune diseases." Journal of Autoimmunity **33**(1): 3-11.
11. Archiv, P. (2000). "The endothelial surface layer." European Journal of Physiology.
12. Arnberg, K., A. Larnkjaer, et al. (2013). "Casein improves brachial and central aortic diastolic blood pressure in overweight adolescents: a randomised, controlled trial." J Nutr Sci **2**: e43.
13. Arosio, E. D. M., Sergio; Rigoni, Anna; Prior, Manlio; Delva, Pietro; Lechi, Alessandro (2007). "Forearm haemodynamics, arterial stiffness and microcirculatory reactivity in rheumatoid arthritis." Journal of Hypertension.
14. Avina-Zubieta, J. A., H. K. Choi, et al. (2008). "Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies." Arthritis Rheum **59**(12): 1690-1697.

15. Bagrov, A. Y. and E. G. Lakatta (2004). "The dietary sodium-blood pressure plot "stiffens"." Hypertension **44**(1): 22-24.
16. Bailey, A. J. (2001). "Molecular mechanisms of ageing in connective tissues." Mech Ageing Dev **122**(7): 735-755.
17. Barrea, L., N. Balato, et al. (2015). "Nutrition and psoriasis: is there any association between the severity of the disease and adherence to the Mediterranean diet?" J Transl Med **13**(1): 18.
18. Bemelmans, W. J., J. D. Lefrandt, et al. (2002). "Change in saturated fat intake is associated with progression of carotid and femoral intima-media thickness, and with levels of soluble intercellular adhesion molecule-1." Atherosclerosis **163**(1): 113-120.
19. Benetos, A. and M. E. Safar (1996). "Aortic collagen, aortic stiffness, and AT1 receptors in experimental and human hypertension." Can J Physiol Pharmacol **74**(7): 862-866.
20. Bijl, M. (2003). "Endothelial activation, endothelial dysfunction and premature atherosclerosis in systemic autoimmune diseases." Journal oF medicine.
21. Blanco, P., A. K. Palucka, et al. (2008). "Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune diseases." Cytokine Growth Factor Rev **19**(1): 41-52.
22. Bruce, G. A. S. a. B. (2002). "The Mediterranean Diet: Constituents and Health Promotion." Clinical nutrition.
23. Buil-Cosiales, P., P. Irimia, et al. (2009). "Dietary fibre intake is inversely associated with carotid intima-media thickness: a cross-sectional assessment in the PREDIMED study." Eur J Clin Nutr **63**(10): 1213-1219.
24. Buscemi, S., V. Maniaci, et al. (2012). "Endothelial function and other biomarkers of cardiovascular risk in frequent consumers of street food." Clin Nutr **31**(6): 934-939.
25. Calder, P. C. (2006). "n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases." Am J Clin Nutr **83**(6 Suppl): 1505S-1519S.
26. Calder, P. C. (2008). "Session 3: Joint Nutrition Society and Irish Nutrition and Dietetic Institute Symposium on 'Nutrition and autoimmune disease' PUFA, inflammatory processes and rheumatoid arthritis." Proc Nutr Soc **67**(4): 409-418.
27. Calder, P. C. (2013). "Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology?" British Journal of Clinical Pharmacology.
28. Calder, P. C. (2006). "n−3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases." American Journal of Clinical Nutrition **83**.
29. Calder, P. C., N. Ahluwalia, et al. (2011). "Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity." Br J Nutr **106 Suppl 3**: S5-78.
30. Camargo, A., J. Delgado-Lista, et al. (2012). "Expression of proinflammatory, proatherogenic genes is reduced by the Mediterranean diet in elderly people." Br J Nutr **108**(3): 500-508.
31. Canada., D. o. (2003). "Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets.".

32. Catarina Sousa Guerreiro BSc, M., Paula Ferreira BSc, Lourdes Tavares MD, Paula Moura Santos MD, Manuela Neves BSc, PhD, Miguel Brito BSc, PhD and Marília Cravo MD, PhD (2009). "Fatty Acids, IL6, and TNFα Polymorphisms: An Example of Nutrigenetics in Crohn's Disease." Am J Gastroenterology.
33. Chen, X., R. M. Touyz, et al. (2001). "Antioxidant effects of vitamins C and E are associated with altered activation of vascular NADPH oxidase and superoxide dismutase in stroke-prone SHR." Hypertension **38**(3 Pt 2): 606-611.
34. Chiba, M., T. Abe, et al. (2010). "Lifestyle-related disease in Crohn's disease: relapse prevention by a semi-vegetarian diet." World J Gastroenterol **16**(20): 2484-2495.
35. Ciccone, M. M. B., Eleneb; Balbarini, Albertoc; Gesualdo, Michelea; Ghiadoni, Lorenzod; Metra, Marcoe; Palmiero, Pasqualef; Pedrinelli, Robertoc; Salvetti, Massimog; Scicchitano, Pietroa; Zito, Annapaolaa; Novo, Salvatoreh; Mattioli, (2013). "Task force on: 'Early markers of atherosclerosis: influence of age and sex'." Cardiovascular Medicine.
36. Cienfuegos, M. A. D. P. a. G. Á. D. (2000) "Modulatory effects of dietary lipids on immune system functions."
37. Cooper, G. S., M. L. Bynum, et al. (2009). "Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases." J Autoimmun **33**(3-4): 197-207.
38. Coskun, U., A. Yildiz, et al. (2009). "Relationship between carotid intima-media thickness and coronary angiographic findings: a prospective study." Cardiovasc Ultrasound **7**: 59.
39. Crilly, M. A. and G. McNeill (2012). "Arterial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and the consumption of daily fruits and daily vegetables." Eur J Clin Nutr **66**(3): 345-352.
40. D'Souza, S., E. Levy, et al. (2008). "Dietary patterns and risk for Crohn's disease in children." Inflamm Bowel Dis **14**(3): 367-373.
41. Danzer, C. and J. Mattner (2013). "Impact of microbes on autoimmune diseases." Arch Immunol Ther Exp (Warsz) **61**(3): 175-186.
42. Dario Giugliano, M., PhD?; Antonio Ceriello, MD†; Katherine Esposito, MD, PhD? (2006). "The Effects of Diet on Inflammation."
43. de Groot, E., G. K. Hovingh, et al. (2004). "Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis." Circulation **109**(23 Suppl 1): III33-38.
44. de Lorgeril, M., S. Renaud, et al. (1994). "Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease." Lancet **343**(8911): 1454-1459.
45. de Oliveira Otto, M. C., A. Alonso, et al. (2011). "Dietary micronutrient intakes are associated with markers of inflammation but not with markers of subclinical atherosclerosis." J Nutr **141**(8): 1508-1515.
46. de Pablo, M. A. and G. Alvarez de Cienfuegos (2000). "Modulatory effects of dietary lipids on immune system functions." Immunol Cell Biol **78**(1): 31-39.

47. Del Rincon, I., K. Williams, et al. (2003). "Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects." Arthritis Rheum **48**(7): 1833-1840.
48. del Rincon, I. D., K. Williams, et al. (2001). "High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors." Arthritis Rheum **44**(12): 2737-2745.
49. Dias, J. A., E. Wirfalt, et al. (2015). "A high quality diet is associated with reduced systemic inflammation in middle-aged individuals." Atherosclerosis **238**(1): 38-44.
50. Dixon, W. G. and D. P. Symmons (2007). "What effects might anti-TNFalpha treatment be expected to have on cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis? A review of the role of TNFalpha in cardiovascular pathophysiology." Ann Rheum Dis **66**(9): 1132-1136.
51. Doria, A., Y. Shoenfeld, et al. (2003). "Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus." Ann Rheum Dis **62**(11): 1071-1077.
52. Douglas B. Cines, E. S. P., Clayton A. Buck, Joseph Loscalzo, Guy A. Zimmerman, Rodger P. McEver, Jordan S. Pober, Timothy M. Wick, Barbara A. Konkle, Bradford S. Schwartz, Elliot S. Barnathan, Keith R. McCrae, Bruce A. Hug, Ann-Marie Schmidt, and David M. Stern (1998). "Endothelial Cells in Physiology and in the Pathophysiology of Vascular Disorders." blood.
53. Endemann, D. H. and E. L. Schiffrin (2004). "Endothelial dysfunction." J Am Soc Nephrol **15**(8): 1983-1992.
54. Ergas, D., E. Eilat, et al. (2002). "n-3 fatty acids and the immune system in autoimmunity." Isr Med Assoc J **4**(1): 34-38.
55. Esser, D., M. Mars, et al. (2014). "Dark chocolate consumption improves leukocyte adhesion factors and vascular function in overweight men." FASEB J **28**(3): 1464-1473.
56. Favero, G., C. Paganelli, et al. (2014). "Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention." Biomed Res Int **2014**: 801896.
57. Fellah, H., M. Feki, et al. (2004). "Classical and "non-classical" cardiovascular risk factors in Tunisian patients with end stage renal disease: prevalence and association with cardiovascular events." Clin Lab **50**(7-8): 447-453.
58. Floch, M. H. M., MACG (2006). "A Hypothesis: Is Diverticulitis a Type of Inflammatory Bowel Disease?" Journal of Clinical Gastroenterology:.
59. Folkman (2007). "Angiogenesis: an organizing principle for drug dicovery?".
60. Friedewald, W. T., R. I. Levy, et al. (1972). "Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge." Clin Chem **18**(6): 499-502.
61. Frostegard, J. (2005). "Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders." Arterioscler Thromb Vasc Biol **25**(9): 1776-1785.

62. Galvez, J., M. E. Rodriguez-Cabezas, et al. (2005). "Effects of dietary fiber on inflammatory bowel disease." Mol Nutr Food Res **49**(6): 601-608.
63. Ganong, M. (2009). "Παθολογική φυσιολογία."
64. Gastroenterol, J. C. (1994). "Dietary and other risk factors of ulcerative colitis. A case-control study in Japan. Epidemiology Group of the Research Committee of Inflammatory Bowel Disease in Japan." J Clin Gastroenterol **19**(2): 166-171.
65. Gates, P. E., H. Tanaka, et al. (2004). "Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension." Hypertension **44**(1): 35-41.
66. Gaziano, T. A. (2005). "Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management." Circulation **112**(23): 3547-3553.
67. Gokce, N., J. F. Keaney, Jr., et al. (2003). "Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease." J Am Coll Cardiol **41**(10): 1769-1775.
68. Gopinath, B., Flood, Empson,Rochtchina ,Mitchell (2011). "Consumption of polyunsaturated fatty acids, fish, and nuts and risk of inflammatory disease mortality." Clinical Nutrition **93**.
69. Gregersen, P. K. and L. M. Olsson (2009). "Recent advances in the genetics of autoimmune disease." Annu Rev Immunol **27**: 363-391.
70. Griendling, K. K. and G. A. FitzGerald (2003). "Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS." Circulation **108**(16): 1912-1916.
71. Gupta, S., R. Gudapati, et al. (2013). "Emerging risk factors for cardiovascular diseases: Indian context." Indian J Endocrinol Metab **17**(5): 806-814.
72. Hahn, B. H., J. Grossman, et al. (2007). "The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia." J Autoimmun **28**(2-3): 69-75.
73. Hanninen, K. Kaartinen, et al. (2000). "Antioxidants in vegan diet and rheumatic disorders." Toxicology **155**(1-3): 45-53.
74. Henskens, L. H., A. A. Kroon, et al. (2008). "Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients." Hypertension **52**(6): 1120-1126.
75. Hu, F. B. (2002). "Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology." Curr Opin Lipidol **13**(1): 3-9.
76. Hu, Y., K. H. Costenbader, et al. (2014). "Mediterranean diet and incidence of rheumatoid arthritis in women." Arthritis Care Res (Hoboken).
77. Ian B. Wilkinsona, C. M. M., Giuseppe Schillacie, Pierre Boutouyrieb, Patrick Segersc, Anne Donaldd, Philip J. Chowienczykd (2010). "ARTERY Society guidelines for validation of non-invasive haemodynamic measurement devices: Part 1, arterial pulse wave velocity."
78. Jacobs, D. R., Jr. and L. M. Steffen (2003). "Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: a framework for food synergy." Am J Clin Nutr **78**(3 Suppl): 508S-513S.

79. Jacques, P. F. and K. L. Tucker (2001). "Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease?" Am J Clin Nutr **73**(1): 1-2.
80. Jaghasi, I., Hatahet, W.,Dashash, M. (2012). "Dietary patterns and oral health in schoolchildren." WHO.
81. Jahromi, S. R., M. Toghae, et al. (2012). "Dietary pattern and risk of multiple sclerosis." Iran J Neurol **11**(2): 47-53.
82. James A. Blumenthal, P. M. A. B., PhD; Alan Hinderliter, MD; Lana L. Watkins, PhD; Linda Craighead, PhD; Pao-Hwa Lin, PhD; Carla Caccia, RD; Julie Johnson, PA-C; Robert Waugh, MD; Andrew Sherwood, PhD (2010). "Effects of the DASH Diet Alone and in Combination With Exercise and Weight Loss on Blood Pressure and Cardiovascular Biomarkers in Men and Women With High Blood Pressure."
83. James, M. J., R. A. Gibson, et al. (1993). "Effect of dietary supplementation with n-9 eicosatrienoic acid on leukotriene B4 synthesis in rats: a novel approach to inhibition of eicosanoid synthesis." J Exp Med **178**(6): 2261-2265.
84. Jason K Hou MD, B. A. M., MS and Hashem El-Serag MD, MPH (2011). "Dietary Intake and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Literature." Am J Gastroenterology.
85. Jeffery, N. M., P. Yaqoob, et al. (1996). "The effects of olive oil upon rat serum lipid levels and lymphocyte functions appear to be due to oleic acid." Ann Nutr Metab **40**(2): 71-80.
86. Jennings, A., A. A. Welch, et al. (2012). "Higher anthocyanin intake is associated with lower arterial stiffness and central blood pressure in women." Am J Clin Nutr **96**(4): 781-788.
87. Joseph D. Raffettoa, R. A. K. (2008). "Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease."
88. Karatzi, K., T. G. Papaioannou, et al. (2009). "Red wine, arterial stiffness and central hemodynamics." Curr Pharm Des **15**(3): 321-328.
89. Karatzi, K., C. Papamichael, et al. (2004). "Constituents of red wine other than alcohol improve endothelial function in patients with coronary artery disease." Coron Artery Dis **15**(8): 485-490.
90. Karatzi, K., A. Protogerou, et al. (2014). "Associations between dietary patterns and skin microcirculation in healthy subjects." Arterioscler Thromb Vasc Biol **34**(2): 463-469.
91. Karatzis, E., T. G. Papaioannou, et al. (2005). "Acute effects of caffeine on blood pressure and wave reflections in healthy subjects: should we consider monitoring central blood pressure?" Int J Cardiol **98**(3): 425-430.
92. Karlinger, K., T. Gyorke, et al. (2000). "The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease." Eur J Radiol **35**(3): 154-167.
93. Kato, H., H. Suzuki, et al. (1991). "Angiotensin II stimulates collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells." J Hypertens **9**(1): 17-22.
94. Kerage, D., D. N. Brindley, et al. (2014). "Review: novel insights into the regulation of vascular tone by sphingosine 1-phosphate." Placenta **35 Suppl**: S86-92.

95. Kesse-Guyot, E., A. C. Vergnaud, et al. (2010). "Associations between dietary patterns and arterial stiffness, carotid artery intima-media thickness and atherosclerosis." Eur J Cardiovasc Prev Rehabil **17**(6): 718-724.
96. Kjeldsen-Kragh, J. (1999). "Rheumatoid arthritis treated with vegetarian diets." Am J Clin Nutr **70**(3 Suppl): 594S-600S.
97. Kjeldsen-Kragh, J. (2003). "Mediterranean diet intervention in rheumatoid arthritis." Ann Rheum Dis **62**(3): 193-195.
98. Konova, E., S. Baydanoff, et al. (2004). "Age-related changes in the glycation of human aortic elastin." Exp Gerontol **39**(2): 249-254.
99. Kremer, J. M. (2000). "n-3 fatty acid supplements in rheumatoid arthritis." Am J Clin Nutr **71**(1 Suppl): 349S-351S.
100. Kumagai, S., T. Jikimoto, et al. (2003). "[Pathological roles of oxidative stress in autoimmune diseases]." Rinsho Byori **51**(2): 126-132.
101. Kumeda, Y., M. Inaba, et al. (2002). "Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis." Arthritis Rheum **46**(6): 1489-1497.
102. Kurien, B. T., K. Hensley, et al. (2006). "Oxidatively modified autoantigens in autoimmune diseases." Free Radic Biol Med **41**(4): 549-556.
103. L. S. Gold, M. H. W., M. Dosemeci andA. J. De Roos (2007). "Systemic autoimmune disease mortality and occupational exposure." Journal of reumatology.
104. Lakatta, E. G. (2003). "Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging." Circulation **107**(3): 490-497.
105. Landmesser, U., S. Dikalov, et al. (2003). "Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension." J Clin Invest **111**(8): 1201-1209.
106. Lauer, K. (2010). "Environmental risk factors in multiple sclerosis." Expert Rev Neurother **10**(3): 421-440.
107. Lee, J. Y., K. H. Sohn, et al. (2001). "Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4." J Biol Chem **276**(20): 16683-16689.
108. Libby, P. (2001). "Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes." Circulation **104**(3): 365-372.
109. Libby, P. (2008). "Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis." Am J Med **121**(10 Suppl 1): S21-31.
110. Libby, P. (2012). "Inflammation in atherosclerosis." Arterioscler Thromb Vasc Biol **32**(9): 2045-2051.

111. Libby, P., P. M. Ridker, et al. (2002). "Inflammation and atherosclerosis." Circulation **105**(9): 1135-1143.

112. Linos, A., V. G. Kaklamani, et al. (1999). "Dietary factors in relation to rheumatoid arthritis: a role for olive oil and cooked vegetables?" Am J Clin Nutr **70**(6): 1077-1082.

113. Lopez-Garcia, E., M. B. Schulze, et al. (2004). "Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction." Am J Clin Nutr **80**(4): 1029-1035.

114. Lopez-Garcia, E., R. M. van Dam, et al. (2006). "Coffee consumption and markers of inflammation and endothelial dysfunction in healthy and diabetic women." Am J Clin Nutr **84**(4): 888-893.

115. Lopez, L. R., M. Salazar-Paramo, et al. (2006). "Oxidized low-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and increased carotid intima-media thickness: implications in autoimmune-mediated atherosclerosis." Lupus **15**(2): 80-86.

116. Lubberts, E. (2010). "Th17 cytokines and arthritis." **32**.

117. Lucas, S. M., N. J. Rothwell, et al. (2006). "The role of inflammation in CNS injury and disease." Br J Pharmacol **147 Suppl 1**: S232-240.

118. Luis García-Ortiz, J. I. R.-R., Carlos Martín-Cantera, Alfredo Cabrejas-Sánchez, Amparo Gómez-Arranz, Natividad González-Viejo, Eguskiñe Iturregui-San Nicolás, Maria C Patino-Alonso, Manuel A Gómez-Marcos (2010). "Physical exercise, fitness and dietary pattern and their relationship with circadian blood pressure pattern, augmentation index and endothelial dysfunction biological markers: EVIDENT study protocol."

119. M. Colaci, M. S., D. Giuggioli, A. Manfredi, M.G. Modena,C. Ferri (2007). "Cardiovascular risk and prostanoids in systemic sclerosis."

120. Ma, Y., J. A. Griffith, et al. (2006). "Association between dietary fiber and serum C-reactive protein." Am J Clin Nutr **83**(4): 760-766.

121. Macready, A. L., T. W. George, et al. (2014). "Flavonoid-rich fruit and vegetables improve microvascular reactivity and inflammatory status in men at risk of cardiovascular disease--FLAVURS: a randomized controlled trial." Am J Clin Nutr **99**(3): 479-489.

122. Madland, T. M., A. Larsen, et al. (2007). "S100 proteins calprotectin and S100A12 are related to radiographic changes rather than disease activity in psoriatic arthritis with low disease activity." J Rheumatol **34**(10): 2089-2092.

123. Manzel, A., D. N. Muller, et al. (2014). "Role of "Western diet" in inflammatory autoimmune diseases." Curr Allergy Asthma Rep **14**(1): 404.

124. Maradit-Kremers, H., P. J. Nicola, et al. (2005). "Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study." Arthritis Rheum **52**(3): 722-732.

125. Marco M Ciccone, G. D. P., Maria T Porcelli, Pietro Scicchitano, Pasquale Caldarola, Massimo Iacoviello, Guida Pietro, Francesco Giorgino and Stefano Favale (2010). "Increased

carotid IMT in overweight and obese women affected by Hashimoto's thyroiditis: an adiposity and autoimmune linkage?".

126. Marlow, G., S. Ellett, et al. (2013). "Transcriptomics to study the effect of a Mediterranean-inspired diet on inflammation in Crohn's disease patients." Hum Genomics **7**: 24.

127. Martha E Hettema1, D. Z., Karina de Leeuw1, Ymkje Stienstra2, Andries J Smit3, Cees GM Kallenberg1 and Hendrika Bootsma1 (2007). "Early atherosclerosis in systemic sclerosis and its relation to disease or traditional risk factors."

128. Materljan, E., M. Materljan, et al. (2009). "Multiple sclerosis and cancers in Croatia--a possible protective role of the "Mediterranean diet"." Coll Antropol **33**(2): 539-545.

129. Maurizio Cutoloa, K. O., Maria Uprusb, Sabrina Paolinoa, Bruno Serioloa (2007) "Vitamin D in rheumatoid arthritis." Autoimmunity Reviews.

130. Maziere, C. and J. C. Maziere (2009). "Activation of transcription factors and gene expression by oxidized low-density lipoprotein." Free Radic Biol Med **46**(2): 127-137.

131. McCarty, M. F. (2001). "Upregulation of lymphocyte apoptosis as a strategy for preventing and treating autoimmune disorders: a role for whole-food vegan diets, fish oil and dopamine agonists

132. " american Journal of Medicine.

133. McKellar, G., E. Morrison, et al. (2007). "A pilot study of a Mediterranean-type diet intervention in female patients with rheumatoid arthritis living in areas of social deprivation in Glasgow." Ann Rheum Dis **66**(9): 1239-1243.

134. Medina, G., D. Casaos, et al. (2003). "Increased carotid artery intima-media thickness may be associated with stroke in primary antiphospholipid syndrome." Ann Rheum Dis **62**(7): 607-610.

135. Mehta, D., Schwid (2009). "Polyunsaturated fatty acids and their potential therapeutic role in multiple sclerosis." Nature Clinical Practice Neurology.

136. Melanie Nichols , N. T., Peter Scarborough , Mike Rayner (2013). "Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update." European heart journal

137. Mellen, P. B., A. D. Liese, et al. (2007). "Whole-grain intake and carotid artery atherosclerosis in a multiethnic cohort: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study." Am J Clin Nutr **85**(6): 1495-1502.

138. Michiels (2003). "Endothelial cell functions." Cellular Physiology.

139. Mike J. Peters, M., Irene E. van der Horst-Bruinsma, MD, PhDa, Ben A. Dijkmans, MD, PhDa, Michael T. Nurmohamed (2004) "Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis."

140. Mizuno, Y., R. F. Jacob, et al. (2011). "Inflammation and the development of atherosclerosis." J Atheroscler Thromb **18**(5): 351-358.

141. Montecucco, F., S. Steffens, et al. (2008). "C-reactive protein (CRP) induces chemokine secretion via CD11b/ICAM-1 interaction in human adherent monocytes." J Leukoc Biol **84**(4): 1109-1119.

142. Muller, H., F. W. de Toledo, et al. (2001). "Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review." Scand J Rheumatol **30**(1): 1-10.

143. Muller, K., H. Foerstendorf, et al. (2009). "Sorption of Np(V) onto TiO2, SiO2, and ZnO: an in situ ATR FT-IR spectroscopic study." Environ Sci Technol **43**(20): 7665-7670.

144. Murie-Fernandez, M., P. Irimia, et al. (2011). "Carotid intima-media thickness changes with Mediterranean diet: a randomized trial (PREDIMED-Navarra)." Atherosclerosis **219**(1): 158-162.

145. Murloney, M. (2010). "Βασικές Αρχές Φυσιολογίας του Ανθρώπου."

146. Myles, I. A. (2014). "Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity." Nutrition Journal.

147. Nakamura, N., R. Kumasaka, et al. (2005). "Effects of eicosapentaenoic acids on oxidative stress and plasma fatty acid composition in patients with lupus nephritis." In Vivo **19**(5): 879-882.

148. Nambi, V., L. Chambless, et al. (2010). "Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study." J Am Coll Cardiol **55**(15): 1600-1607.

149. Nettleton, J. A., M. B. Schulze, et al. (2008). "A priori-defined dietary patterns and markers of cardiovascular disease risk in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)." Am J Clin Nutr **88**(1): 185-194.

150. Nettleton, J. A., L. M. Steffen, et al. (2006). "Dietary patterns are associated with biochemical markers of inflammation and endothelial activation in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)." Am J Clin Nutr **83**(6): 1369-1379.

151. Ng, S. C. (2015). "Emerging leadership lecture: Inflammatory bowel disease in Asia: emergence of a "Western" disease." J Gastroenterol Hepatol **30**(3): 440-445.

152. Nordestgaard, B. G., M. J. Chapman, et al. (2010). "Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status." Eur Heart J **31**(23): 2844-2853.

153. Norris (2007). "Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Intake and Islet Autoimmunity in Children at Increased Risk for Type 1 Diabetes." American Medical Association **298**.

154. Nunez, F., C. Martinez-Costa, et al. (2010). "Carotid artery stiffness as an early marker of vascular lesions in children and adolescents with cardiovascular risk factors." Rev Esp Cardiol **63**(11): 1253-1260.

155. O'Reilly, S. (2014). "Innate immunity in systemic sclerosis pathogenesis." Clin Sci (Lond) **126**(5): 329-337.

156. Odermarsky, M., J. Lykkesfeldt, et al. (2009). "Poor vitamin C status is associated with increased carotid intima-media thickness, decreased microvascular function, and delayed

myocardial repolarization in young patients with type 1 diabetes." Am J Clin Nutr **90**(2): 447-452.

157. Oh, S. M., H. C. Kim, et al. (2010). "Association between meat consumption and carotid intima-media thickness in Korean adults with metabolic syndrome." J Prev Med Public Health **43**(6): 486-495.

158. Okada, H., C. Kuhn, et al. (2010). "The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update." Clin Exp Immunol **160**(1): 1-9.

159. Oude Griep, L. M., H. Wang, et al. (2013). "Empirically-derived dietary patterns, diet quality scores, and markers of inflammation and endothelial dysfunction." Curr Nutr Rep **2**(2): 97-104.

160. Panagiotakos, D. B., K. Dimakopoulou, et al. (2009). "Mediterranean diet and inflammatory response in myocardial infarction survivors." Int J Epidemiol **38**(3): 856-866.

161. Panagiotakos, D. B., C. Pitsavos, et al. (2008). "Five-year incidence of cardiovascular disease and its predictors in Greece: the ATTICA study." Vasc Med **13**(2): 113-121.

162. Papaioannou, T. G., K. Karatzi, et al. (2005). "Acute effects of caffeine on arterial stiffness, wave reflections, and central aortic pressures." Am J Hypertens **18**(1): 129-136.

163. Papaioannou, T. G., A. D. Protogerou, et al. (2009). "Non-invasive methods and techniques for central blood pressure estimation: procedures, validation, reproducibility and limitations." Curr Pharm Des **15**(3): 245-253.

164. Park, Y. B., C. W. Ahn, et al. (2002). "Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound." Arthritis Rheum **46**(7): 1714-1719.

165. Pattison, D. J., D. P. Symmons, et al. (2004). "Does diet have a role in the aetiology of rheumatoid arthritis?" Proc Nutr Soc **63**(1): 137-143.

166. Penna, L. A. G. (2008) "Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system."

167. Pestka, J. J., L. L. Vines, et al. (2014). "Comparative effects of n-3, n-6 and n-9 unsaturated fatty acid-rich diet consumption on lupus nephritis, autoantibody production and CD4+ T cell-related gene responses in the autoimmune NZBWF1 mouse." PLoS One **9**(6): e100255.

168. Pham-Huy, L. A., H. He, et al. (2008). "Free radicals, antioxidants in disease and health." Int J Biomed Sci **4**(2): 89-96.

169. Philip Mottram, H. S., Paul Nestel (1999). Vitamin E improves arterial compliance in middle-aged men and women.

170. Philippa Marrack, J. K., Brian L. Kotzin (2001) "Autoimmune disease: why and where it occurs."

171. Pignoli, P., E. Tremoli, et al. (1986). "Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging." Circulation **74**(6): 1399-1406.

172. Poredos, P. (2011). "Markers of Preclinical Atherosclerosis and their Clinical Relevance

173. " The Open Atherosclerosis & Thrombosis Journal.

174. Pugliese, A. (2004). "Central and peripheral autoantigen presentation in immune tolerance." Journal of cells, molecules, systems and techonologies

175. Radu D. Rudic, W. C. S. (1999). "Nitric Oxide in Endothelial Dysfunction and Vascular Remodeling: Clinical Correlates and Experimental Links."

176. Raivich, G. and R. Banati (2004). "Brain microglia and blood-derived macrophages: molecular profiles and functional roles in multiple sclerosis and animal models of autoimmune demyelinating disease." Brain Res Brain Res Rev **46**(3): 261-281.

177. Rajendran, N. and D. Kumar (2010). "Role of diet in the management of inflammatory bowel disease." World J Gastroenterol **16**(12): 1442-1448.

178. Rallidis, L. S., J. Lekakis, et al. (2009). "Close adherence to a Mediterranean diet improves endothelial function in subjects with abdominal obesity." Am J Clin Nutr **90**(2): 263-268.

179. Rennie, K. L., J. Hughes, et al. (2003). "Nutritional management of rheumatoid arthritis: a review of the evidence." J Hum Nutr Diet **16**(2): 97-109.

180. Res, B. J. M. B. (1998). "Monounsaturated fats and immune function." Brazilian Journal of Medical and Biological Research.

181. Ricciotti, E. and G. A. FitzGerald (2011). "Prostaglandins and inflammation." Arterioscler Thromb Vasc Biol **31**(5): 986-1000.

182. Riordan, A. M., C. H. Ruxton, et al. (1998). "A review of associations between Crohn's disease and consumption of sugars." Eur J Clin Nutr **52**(4): 229-238.

183. Rizos, E. C., A. P. Agouridis, et al. (2010). "The effect of statin therapy on arterial stiffness by measuring pulse wave velocity: a systematic review." Curr Vasc Pharmacol **8**(5): 638-644.

184. Roman, M. J., R. B. Devereux, et al. (2007). "Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study." Hypertension **50**(1): 197-203.

185. Rubanyi, G. M. (1993). "The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases." J Cardiovasc Pharmacol **22 Suppl 4**: S1-14.

186. Russel, M. G., L. G. Engels, et al. (1998). "Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors." Eur J Gastroenterol Hepatol **10**(3): 243-249.

187. S Buscemi, A. N., A Mattina, G Rosafio, F M Massenti, G Lucisano, F Galvano, E Amodio (2013). "Association of dietary patterns with insulin resistance and clinically silent carotid atherosclerosis in apparently healthy people." European Journal of Clinical Nutrition.

188. S. Bernatsky, J.-F. Boivin, L. Joseph, S. Manzi, E. Ginzler, D. D. Gladman, M. Urowitz, P. R. Fortin, M. Petri, S. Barr, C. Gordon, S.-C. Bae, D. Isenberg, A. Zoma, C. Aranow, M.-A. Dooley, O. Nived, G. Sturfelt, K. Steinsson, G. Alarcón, J.-L. Senécal18, M. Zummer19, J.

Hanly20, S. Ensworth21, J. Pope22, S. Edworthy8, A. Rahman11, J. Sibley23, H. El-Gabalawy, T. McCarthy, Y. St. Pierre1, A. Clarke1 andR. Ramsey-Goldman (2006). Mortality in systemic lupus erythematosus.

189. Safar, M. E. and A. Fournier (2006). "Letter by Safar and Fournier regarding article, "Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study"." Circulation **114**(15): e539; author reply e540-531.

190. Sakamoto, N., S. Kono, et al. (2005). "Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan." Inflamm Bowel Dis **11**(2): 154-163.

191. Sandoo, A., J. J. van Zanten, et al. (2010). "The endothelium and its role in regulating vascular tone." Open Cardiovasc Med J **4**: 302-312.

192. Schiffrin, E. L., J. B. Park, et al. (2002). "Effect of crossing over hypertensive patients from a beta-blocker to an angiotensin receptor antagonist on resistance artery structure and on endothelial function." J Hypertens **20**(1): 71-78.

193. Schober, A. (2008). "Chemokines in vascular dysfunction and remodeling." Arterioscler Thromb Vasc Biol **28**(11): 1950-1959.

194. Schror, K., E. Bretschneider, et al. (2010). "Thrombin receptors in vascular smooth muscle cells - function and regulation by vasodilatory prostaglandins." Thromb Haemost **103**(5): 884-890.

195. Schwarz, S. and H. Leweling (2005). "[Diet and multiple sclerosis]." Nervenarzt **76**(2): 131-142.

196. Scott M. Hayter, M. C. C. (2012). "Updated assessment of the prevalence, spectrum and case definition of autoimmune disease." Elsevier

197. Selmi, C. and K. Tsuneyama (2010). "Nutrition, geoepidemiology, and autoimmunity." Autoimmun Rev **9**(5): A267-270.

198. Selzer, F., K. Sutton-Tyrrell, et al. (2001). "Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus." Hypertension **37**(4): 1075-1082.

199. Sevket Balta, S. D., Turgay Celık, Mustafa Demır andMurat Unlu (2014). Arterial stiffness in patients with ischemic attack.

200. Shimizu, M., S. Kohara, et al. (2006). "Significant relationship between platelet activation and intra-media thickness of the carotid artery in patients with ischemic cerebrovascular disease." Thromb Res **117**(6): 647-652.

201. Shoda, R., K. Matsueda, et al. (1996). "Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan." Am J Clin Nutr **63**(5): 741-745.

202. Shoenfeld, Y., R. Gerli, et al. (2005). "Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases." Circulation **112**(21): 3337-3347.

203. Shoenfeld, Y. S. a. Y. (2006) "Mechanisms of Disease: atherosclerosis in autoimmune diseases." Nature Clinical Practice Rheumatology.

204. Simopoulos, A. P. (2006). "Evolutionary aspects of diet, the omega-6/omega-3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic diseases." Biomed Pharmacother **60**(9): 502-507.

205. Simopoulos, A. P. (2008). "The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases." Exp Biol Med (Maywood) **233**(6): 674-688.

206. Skoldstam, L., L. Hagfors, et al. (2003). "An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis." Ann Rheum Dis **62**(3): 208-214.

207. Smedslund, G., M. G. Byfuglien, et al. (2010). "Effectiveness and safety of dietary interventions for rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized controlled trials." J Am Diet Assoc **110**(5): 727-735.

208. Solomon, D. H., E. W. Karlson, et al. (2003). "Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis." Circulation **107**(9): 1303-1307.

209. Stanislaus, R., A. K. Singh, et al. (2001). "Lovastatin treatment decreases mononuclear cell infiltration into the CNS of Lewis rats with experimental allergic encephalomyelitis." J Neurosci Res **66**(2): 155-162.

210. Stanner, S. A., J. Hughes, et al. (2004). "A review of the epidemiological evidence for the 'antioxidant hypothesis'." Public Health Nutr **7**(3): 407-422.

211. Stephane Laurent , J. C., Luc Van Bortel , Pierre Boutouyrie , Cristina Giannattasio , Daniel Hayoz , Bruno Pannier , Charalambos Vlachopoulos , Ian Wilkinson , Harry Struijker-Boudier (2006). "Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications." European heart journal.

212. Tanaka, H. and M. E. Safar (2005). "Influence of lifestyle modification on arterial stiffness and wave reflections." Am J Hypertens **18**(1): 137-144.

213. Timar, O., P. Soltesz, et al. (2008). "Increased arterial stiffness as the marker of vascular involvement in systemic sclerosis." J Rheumatol **35**(7): 1329-1333.

214. Tokimitsu, I., H. Kato, et al. (1994). "Elastin synthesis is inhibited by angiotensin II but not by platelet-derived growth factor in arterial smooth muscle cells." Biochim Biophys Acta **1207**(1): 68-73.

215. Tomiyama, H. and A. Yamashina (2010). "Non-invasive vascular function tests: their pathophysiological background and clinical application." Circ J **74**(1): 24-33.

216. Touboul, P. J., M. G. Hennerici, et al. (2012). "Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011." Cerebrovasc Dis **34**(4): 290-296.

217. Tracy Y. Zhu, E. K. L., and Lai-Shan Tam (2012). "Cardiovascular Risk in Patients with Psoriatic Arthritis." International Journal of Rheumatology.

218. Trichopoulos D, L. P. (2001). "Dietary Patterns and mortality." British Journal of Nutrition.

219. Tsui, F. W., H. W. Tsui, et al. (2014). "The genetic basis of ankylosing spondylitis: new insights into disease pathogenesis." Appl Clin Genet **7**: 105-115.

220. Tyndall, A. J., B. Bannert, et al. (2010). "Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database." Ann Rheum Dis **69**(10): 1809-1815.

221. Van Doornum, S., G. McColl, et al. (2002). "Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis?" Arthritis Rheum **46**(4): 862-873.

222. Van Loo, J., J. Cummings, et al. (1999). "Functional food properties of non-digestible oligosaccharides: a consensus report from the ENDO project (DGXII AIRII-CT94-1095)." Br J Nutr **81**(2): 121-132.

223. van Popele, N. M., D. E. Grobbee, et al. (2001). "Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study." Stroke **32**(2): 454-460.

224. van Sijl, A. M., M. J. Peters, et al. (2011). "Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis." Semin Arthritis Rheum **40**(5): 389-397.

225. Vander, S., Luciano, Τσακόπουλος (2011). "Φυσιολογία του ανθρώπου."

226. Vera Mikkiläa1 c, L. R., Marika M. L. Laaksonena, Markus Juonalaa, Jorma Viikaria, Pirjo Pietinena and Olli T. Raitakaria (2009). "Long-term dietary patterns and carotid artery intima media thickness: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study." British Journal of Nutrition.

227. Verma, S. and T. J. Anderson (2002). "Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist." Circulation **105**(5): 546-549.

228. Vlachopoulos, C., D. Panagiotakos, et al. (2005). "Chronic coffee consumption has a detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections." Am J Clin Nutr **81**(6): 1307-1312.

229. Vlachopoulos, C. V., G. G. Vyssoulis, et al. (2007). "Effect of chronic coffee consumption on aortic stiffness and wave reflections in hypertensive patients." Eur J Clin Nutr **61**(6): 796-802.

230. Vlachoyiannopoulos, P. G., P. G. Kanellopoulos, et al. (2003). "Atherosclerosis in premenopausal women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: a controlled study." Rheumatology (Oxford) **42**(5): 645-651.

231. West, S. G., M. D. McIntyre, et al. (2014). "Effects of dark chocolate and cocoa consumption on endothelial function and arterial stiffness in overweight adults." Br J Nutr **111**(4): 653-661.

232. WHO (2003).

233. WHO (2011). "Global atlas on cardiovascular disease prevention and control."

234. WHO (2015). "Healthy diet."

235. Wilson, P. W. (2004). "Assessing coronary heart disease risk with traditional and novel risk factors." Clin Cardiol **27**(6 Suppl 3): III7-11.

236. Wohlin, M., J. Helmersson, et al. (2007). "Both cyclooxygenase- and cytokine-mediated inflammation are associated with carotid intima-media thickness." Cytokine **38**(3): 130-136.

237. Wolters, M. (2005). "Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence." British Journal of Dermatology.

238. Wright, S. A., F. M. O'Prey, et al. (2008). "A randomised interventional trial of omega-3-polyunsaturated fatty acids on endothelial function and disease activity in systemic lupus erythematosus." Ann Rheum Dis **67**(6): 841-848.

239. Yaqoob, P. (2002). "Monounsaturated fatty acids and immune function." Eur J Clin Nutr **56 Suppl 3**: S9-S13.

240. Yaqoob, P. and P. Calder (1995). "Effects of dietary lipid manipulation upon inflammatory mediator production by murine macrophages." Cell Immunol **163**(1): 120-128.

241. Yaqoob, P. and P. C. Calder (1995). "The effects of dietary lipid manipulation on the production of murine T cell-derived cytokines." Cytokine **7**(6): 548-553.

242. Yaqoob, P., E. A. Newsholme, et al. (1994). "The effect of dietary lipid manipulation on rat lymphocyte subsets and proliferation." Immunology **82**(4): 603-610.

243. Yehuda Shoenfeld MD, B. G. P., Mahmud Abu-Shakra MD,Howard Amital MD, Elias Toubi MD, Yaron Tomer, (2008). "The Mosaic of Autoimmunity: Genetic Factors Involved in Autoimmune Diseases."

244. Zhu, Y., Y. Zhang, et al. (2011). "Fruit consumption is associated with lower carotid intima-media thickness and C-reactive protein levels in patients with type 2 diabetes mellitus." J Am Diet Assoc **111**(10): 1536-1542.

245. Zieman, S. J., V. Melenovsky, et al. (2005). "Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness." Arterioscler Thromb Vasc Biol **25**(5): 932-943.

246. Ζαμπέλας (2011). Κλινική διαιτολογία και διατροφή.

247. Μουτσόπουλος (2006).

248. Μουτσόπουλος (2006) "Αυτοάνοσα Νοσήματα."