



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Τμήμα Επιστήμης Διατολογίας-Διατροφής

Πτυχιακή Μελέτη

«Σχέση του προσλαμβανόμενου νατρίου που υπάρχει στα τρόφιμα με δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης»



Τζελέφα Βασιλική, Α.Μ.=21239

Τριμελής επιτροπή: Καρατζή Κ., Γιαννακούλια Μ., Πολυχρονόπουλος Ε.

ΑΘΗΝΑ, 2016

Ευχαριστίες

Θα ήθελα μέσα από την καρδιά μου να ευχαριστήσω την κυρία Καράτζη Πόπη για την αφιέρωση πολύτιμου χρόνου ώστε να μου προσφέρει τη συνεχή και ουσιαστική βοήθεια και υποστήριξη της όλο αυτό το διάστημα εκπόνησης της πτυχιακής μελέτης.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Κωνσταντίνη Γιώργο για την άψογη συνεργασία που είχαμε.

Τέλος, αφιερώνω τη πτυχιακή μου εργασία στην οικογένεια μου και ιδιαίτερα στους γονείς μου που βρίσκονται δίπλα μου από τη πρώτη μου μέρα ως μαθήτρια έως και τώρα που τελειώνω τις ακαδημαϊκές μου σπουδές για να με στηρίζουν και να με βοηθούν ανιδιοτελώς.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	5
Abstract.....	7
1. Εισαγωγή.....	9
1.1 Νάτριο.....	9
1.1.1 Απορρόφηση και μεταφορά.....	9
1.1.2 Ρύθμιση της συγκέντρωσης νατρίου.....	10
1.1.3 Βασικές λειτουργίες.....	10
1.1.4 Αλληλεπιδράσεις με άλλα συστατικά και απέκκριση.....	11
1.1.5 Υπονατριαιμία και υπερνατριαιμία.....	11
1.1.6 Νάτριο στα τρόφιμα.....	13
1.1.7 Κατευθυντήριες οδηγίες.....	15
1.1.8 Κατανάλωση νατρίου και άλατος.....	15
1.1.9 Νάτριο και προβλήματα υγείας.....	16
1.2 Αγγειακή λειτουργία.....	19
1.2.1 Φυσιολογική αγγειακή λειτουργία.....	19
1.2.1.1 Αρτηριακό τοίχωμα.....	20
1.2.1.2 Ενδοθηλιακά κύτταρα και λείος μυς των αγγείων.....	21
1.2.1.3 Πως ρυθμίζεται ο αγγειακός τόνος.....	22
1.2.1.4 Πήξη και δημιουργία θρόμβου.....	23
1.2.1.5 Αγγειογένεση.....	24
1.2.2 Παθολογία των αγγείων.....	25
1.2.2.1 Αναδιαμόρφωση των αγγείων.....	25
1.2.2.2 Αρτηριακή σκληρία.....	26
1.2.2.3 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.....	27
1.2.2.4 Αθηροσκλήρωση.....	28
1.3 Δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης.....	30
1.3.1 Πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης της μακροκυκλοφορίας.....	31
1.3.2 Πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης της μικροκυκλοφορίας.....	34
1.4 Νάτριο και αγγειακή λειτουργία.....	36
1.4.1 Επιπτώσεις αυξημένης πρόσληψης νατρίου στην αγγειακή λειτουργία.....	36
1.4.2 Νάτριο και δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης.....	38
1.5 Σκοπός.....	39
2. Μεθοδολογία.....	40

2.1 Πειραματικό πρωτόκολλο.....	40
2.2 Πληθυσμός δείγματος.....	40
2.3 Μετρήσεις.....	41
2.3.1 Μέτρηση ύψους-σωματικού βάρους.....	41
2.3.2 Έλεγχος των αγγείων.....	42
2.3.2.1 Εκτίμηση της μακροκυκλοφορίας.....	42
2.3.2.2 Εκτίμηση της μικροκυκλοφορίας.....	45
2.4 Διατροφική αξιολόγηση.....	46
2.5 Στατιστική ανάλυση.....	54
3. Αποτελέσματα.....	56
3.1 Αποτελέσματα στη μακροκυκλοφορία.....	56
3.1.1 Χαρακτηριστικά πληθυσμού.....	56
3.1.2 Συσχέτιση της κατανάλωσης νατρίου και καλίου με δείκτες πρώιμης αθηρωμάτωσης στη μακροκυκλοφορία.....	57
3.2 Αποτελέσματα στη μικροκυκλοφορία.....	60
3.2.1 Χαρακτηριστικά του πληθυσμού.....	60
3.2.2 Συσχέτιση της κατανάλωσης νατρίου και καλίου με δείκτες πρώιμης αθηρωμάτωσης στη μικροκυκλοφορία.....	61
4. Συζήτηση.....	64
Τα ευρήματα για τη μακροκυκλοφορία.....	65
Τα ευρήματα για τη μικροκυκλοφορία.....	67
Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της μελέτης.....	67
Γενικά συμπεράσματα.....	68
5. Αναφορές.....	69

Περίληψη

Εισαγωγή: Το νάτριο είναι βασικός ηλεκτρολύτης του σώματος και συμμετέχει σε πολλές φυσιολογικές διαδικασίες, απαραίτητες για τη λειτουργία του οργανισμού. Η απορρόφηση, η μεταφορά και η ρύθμιση της συγκέντρωσης του ελέγχονται μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Η αυξημένη πρόσληψη νατρίου από τα τρόφιμα φαίνεται να συσχετίζεται με κάποιες αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία και μπορεί να επηρεάζει δυσμενώς όργανα όπως η καρδιά, ο εγκέφαλος, τα νεφρά, να συμβάλλει στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων αλλά και στην αγγειακή δυσλειτουργία. Η δυσλειτουργία των αγγείων αποτελεί τη βάση της πλειοψηφίας των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναδειχθεί ειδικοί δείκτες οι οποίοι ανιχνεύουν αλλοιώσεις της δομής και της λειτουργικότητας των αγγείων σε πρώιμα στάδια, πριν ακόμα εκδηλωθούν τα καρδιαγγειακά συμβάματα, προβλέποντας έτσι τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, και συμβάλλοντας στην έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία. Επομένως, υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στη διερεύνηση της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου, άλλα και του λόγου νατρίου προς κάλιο σε σχέση με τους πρώιμους αυτούς δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης. Η αυξημένη πρόσληψη νατρίου φαίνεται από μελέτες να ασκεί αρνητική επίδραση στα αγγεία. Όμως, μέχρι σήμερα οι υπάρχουσες μελέτες είναι λίγες και ιδιαίτερα αυτές που αφορούν τη μικροκυκλοφορία, ενώ έχουν διεξαχθεί σε πληθυσμούς υγιείς και κάποιες σε υπέρβαρους, παχύσαρκους.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής σχέσης του προσλαμβανόμενου νατρίου που υπάρχει στα τρόφιμα με δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης τόσο στη μακροκυκλοφορία όσο και στη μικροκυκλοφορία σε ενήλικα άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.

Μεθοδολογία: Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 786 άτομα που δεν πάσχουν από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα, αλλά έχουν έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου. Από τους εθελοντές αυτούς το 51,8% είναι άνδρες και το 48,2% γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα $52,2 \pm 13,4$ έτη και μέσο BMI $27,5 \pm 5$ kg/m². Σε ένα μικρότερο υποπληθυσμό 214 ατόμων, εκ των οποίων το 52,7% είναι άνδρες και το 47,3% γυναίκες, ο μέσος όρος ηλικίας είναι $53 \pm 12,9$ έτη και ο μέσος όρος BMI $27,5 \pm 4$ kg/m², πραγματοποιήθηκε επιπλέον και εκτίμηση της μικροκυκλοφορίας. Οι εθελοντές προσήλθαν στο εργαστήριο καρδιαγγειακής έρευνας της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του γενικού νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό» πρωινές ώρες και υποβλήθηκαν σε ανθρωπομετρικές μετρήσεις, (σωματικό βάρος, ύψος) καθώς και σε πλήρη αγγειακό έλεγχο με μη παρεμβατικές μεθόδους. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε διατροφική αξιολόγηση με διπλές τηλεφωνικές ανακλήσεις 24ώρου, η μια αναφερόταν σε

καθημερινή ημέρα και η άλλη στο Σάββατο ή την Κυριακή. Η διατροφική πρόσληψη των συμμετεχόντων αναλύθηκε σε επίπεδο μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών με το πρόγραμμα nutritionist pro (Axxya Systems Nutritionist Pro TM 2011), καθώς και σε επίπεδο ομάδων τροφίμων. Για τον έλεγχο πιθανών συσχετίσεων μεταξύ της κατανάλωσης νατρίου, καλίου και του λόγου νατρίου προς κάλιο και των πρώιμων δεικτών αθηρωμάτωσης πραγματοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση με το στατιστικό λογισμικό Statistical Package for Social Sciences software (SPSS version 21.0) με επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,05$.

Αποτελέσματα: Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας από τη μελέτη της μακροκυκλοφορίας παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση του λόγου νατρίου προς κάλιο ($b=0,066$, $P=0,016$) με το δείκτη της αρτηριακής σκληρίας AI. Η συσχέτιση αυτή παρέμεινε στατιστικά σημαντική μετά τη διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Τα αποτελέσματα για τους υπόλοιπους δείκτες της μακροκυκλοφορίας IMT και PWV δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Τέλος, όσον αφορά τη μικροκυκλοφορία οι συσχετίσεις του νατρίου, καλίου και του λόγου νατρίου προς κάλιο με τους δείκτες της μικροκυκλοφορίας δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Συμπεράσματα: Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας συμπεραίνουμε ότι η αυξημένη πρόσληψη νατρίου σε συνδυασμό με τη μειωμένη πρόσληψη καλίου πιθανόν να επιβαρύνουν την αγγειακή λειτουργία σε επίπεδο μακροκυκλοφορίας, καθώς παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση του λόγου νατρίου προς κάλιο με τον δείκτη AI της μακροκυκλοφορίας. Είναι αναγκαίο στο μέλλον να πραγματοποιηθούν νέες μελέτες που να επιβεβαιώνουν ή να απορρίπτουν τα δεδομένα της παρούσας μελέτης και κυρίως να διαλευκάνουν τους υπεύθυνους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.

Abstract

Introduction: Sodium is an essential electrolyte of the body and it is involved in many physiological processes, which are necessary for the functioning of the organism. Absorption, transport and regulation of the concentration are controlled by multiple mechanisms. Increased sodium intake seems to be associated with some adverse health effects and may affect negatively organs like the heart, brain, kidneys, contributing to the development of autoimmune diseases and vascular dysfunction. The vascular dysfunction is the basis of most cardiovascular diseases. In recent years specific markers have been established, which detect alterations of structure and function of blood vessels in early stages, even before the onset of cardiovascular events, thus predicting cardiovascular risk, and contributing to the early diagnosis and treatment. Therefore, there is particular interest in the study of dietary sodium intake, but also to the sodium to potassium ratio, in association with subclinical atherosclerosis markers. Increased sodium intake is shown by studies to exert a negative effect on blood vessels. However, up-to-date the existing studies are few, especially those involving the microcirculation and they have been conducted mainly in healthy populations, or in some overweight and obese subjects.

Purpose: The purpose of this study is to investigate the possible association of sodium intake which is contained in foods with subclinical atherosclerosis markers both in macrocirculation and in microcirculation in adults with risk factors for cardiovascular disease.

Methods: The study population consists of 786 individuals cardiovascular disease free, but with one or more risk factors 51.8% volunteers are men and 48.2% women with an average age of $52,2 \pm 13,4$ years and average BMI $27,5 \pm 5 \text{ kg/m}^2$. In a smaller subpopulation of participants, consisting of 241 individuals of whom 52,7% are men and 47,3% women with an average age of $53 \pm 12,9$ years and an average BMI $27,5 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$, further assessment of microcirculation was held. Participants attended the Cardiovascular Research Laboratory, First Department of Propaedeutic and Internal Medicine, Athens University Medical School, at “Laikon” Hospital early in morning. They underwent anthropometric measurements (weight and height) as well as full vascular assessment with non-invasive methods. Then, participants underwent nutritional assessment with dual telephone 24 hour recalls, one referring to everyday day and the other on a Saturday or Sunday. The dietary intake of participants was analyzed for their macro- and micronutrients content with nutritionist pro program (Axxya Systems Nutritionist Pro TM 2011). To examine the possible associations between the consumption of sodium, potassium and sodium to potassium ratio and early atherosclerosis markers a multiple linear regression analysis

was performed with the statistical software Statistical Package for Social Sciences software (SPSS version 21.0) and $p < 0.05$ level of significance.

Results: According to the results of this research there was a positive associations of sodium to potassium ratio ($b = 0,066$, $P = 0,016$) with AI. This association remained significant after adjustment for potential confounders. The results for the other markers of macrocirculation IMT and PWV was not statistically significant. Finally, regarding the microcirculation, associations of sodium, potassium and sodium to potassium ratio with the markers of the microcirculation were not statistically significant.

Conclusions: Increased sodium intake combined with reduced potassium intake is positively associated with AI in our population. Future cross sectional and intervention studies are necessary in order to confirm the present findings and mainly to unravel the corresponding pathophysiological mechanisms.

1. Εισαγωγή

1.1 Νάτριο

Το νάτριο ανήκει στους βασικούς ηλεκτρολύτες του σώματος. Οι ηλεκτρολύτες είναι στοιχεία που φέρουν ηλεκτρικό φορτίο όταν διαλύονται στα υγρά του σώματος και συνεισφέρουν στη διατήρηση της σωστής ισορροπίας των υγρών του σώματος αλλά και στη μετάδοση των νευρικών σημάτων[1]. Στην επιφάνεια των οστικών κρυστάλλων βρίσκεται περίπου το 30% του νατρίου, απ' όπου και απελευθερώνεται στη κυκλοφορία του αίματος σε περίπτωση υπονατριαιμίας. Το υπόλοιπο νάτριο που υπάρχει στον οργανισμό κατανέμεται στο μυϊκό, νευρικό ιστό και στο εξωκυττάριο υγρό (κυρίως στο πλάσμα) [2].

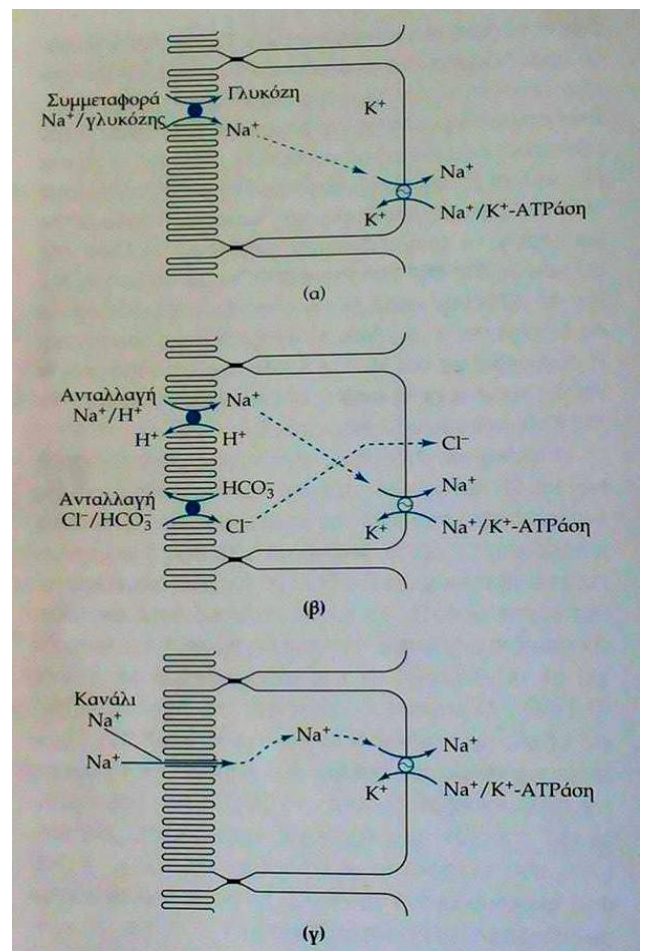
1.1.1 Απορρόφηση και Μεταφορά

Το νάτριο που προσλαμβάνεται απορροφάται από τον οργανισμό σε ποσοστό 95-100%. Η απορρόφηση του νατρίου στον εντερικό βλεννογόνο πραγματοποιείται μέσω τριών βασικών οδών:

α) Σύστημα συμμεταφοράς Na^+ /γλυκόζης στο λεπτό έντερο. Στη ψηκτροειδή παρυφή της μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων υπάρχει ένας φορέας μέσω του οποίου μεταφέρεται το νάτριο ταυτόχρονα με κάποια διαλυτή ουσία όπως η γλυκόζη. Με τη βοήθεια της $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ΑΤΡάσης, το Na^+ εξέρχεται διαμέσου της βασικοπλευρικής μεμβράνης.

β) Ηλεκτρικά ουδέτερος μηχανισμός συμμεταφοράς Na^+ και Cl^- στο λεπτό και στο εγγύς τμήμα του παχέους εντέρου. Η συμμεταφορά πραγματοποιείται με ταυτόχρονη ανταλλαγή Na^+ με H^+ και Cl^- με HCO_3^- . Διαμέσου της βασικοπλευρικής μεμβράνης με τη δράση της $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ΑΤΡάσης εξέρχεται το Na^+ και το Cl^- διαχέεται παθητικά.

γ) Ηλεκτρογόνος μηχανισμός απορρόφησης Na^+ στο εγγύς τμήμα του παχέους εντέρου. Στον αυλό



Εικόνα 1. Οι μηχανισμοί απορρόφησης του νατρίου στο έντερο.

της μεμβράνης υπάρχουν διάλυτοι μέσω των οποίων εισέρχεται το Na^+ , το οποίο και εξωθείται στο εξωκυττάριο υγρό με τη δράση της $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ΑΤΡάσης. Η κοινή δύναμη για την απορρόφηση του νατρίου σε όλες τις διαδικασίες είναι η προς τα έσω κλίση συγκέντρωσης του ιόντος που συντηρείται από την αντλία Na^+ στη βασικοπλευρική[2].

1.1.2 Ρύθμιση της συγκέντρωσης νατρίου

Στον οργανισμό υπάρχουν φυσιολογικοί μηχανισμοί που ελέγχουν το ισοζύγιο νατρίου. Ο πρώτος μηχανισμός σχετίζεται με τη διαδικασία της δίψας. Η αυξημένη ωσμωτικότητα του πλάσματος που προκαλείται με την πρόσληψη μεγάλης ποσότητας νατρίου ή απώλειας μεγάλης ποσότητας νερού, ενεργοποιεί το κέντρο της δίψας. Το αίσθημα της δίψας περιορίζεται με τη πρόσληψη νερού που μειώνει την ωσμωτικότητα. Ο δεύτερος μηχανισμός ελέγχου σχετίζεται με την αντιδιουρητική ορμόνη (ADH ή βασοπρεσίνη). Η απώλεια υγρών και συνεπώς η αυξημένη ωσμωτικότητα διεγείρει την έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης από το πρόσθιο τμήμα της υπόφυσης, με αποτέλεσμα να πραγματοποιείται επαναρρόφηση ύδατος από τους νεφρούς, μέχρι η ωσμωτικότητα του πλάσματος να αποκτήσει φυσιολογικές τιμές. Ένας τρίτος μηχανισμός σχετίζεται με την αλδοστερόνη. Όταν μειώνεται ο εξωκυττάριος όγκος ενεργοποιείται η νεφρική παραγωγή της ρενίνης, η οποία επιδρά στο αγγειοτενσινογόνο και αυξάνει τη παραγωγή της αλδοστερόνης στο φλοιό των επινεφριδίων. Στα άπω νεφρικά σωληνάκια η αλδοστερόνη ενισχύει την ανταλλαγή Na^+ με K^+ ή υδρογόνο και τελικά κατακρατείται νάτριο και αυξάνεται ο εξωκυττάριος όγκος. Τέλος, το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP) συντελεί στον έλεγχο της συγκέντρωσης νατρίου αυξάνοντας την απέκκριση του από τους νεφρούς[3].

1.1.3 Βασικές Λειτουργίες

Το νάτριο κατέχει σημαντικό ρόλο μέσα στο σώμα και συμμετέχει σε πολλές φυσιολογικές διαδικασίες. Αρχικά, το νάτριο συμμετέχει στη μεταβίβαση των νευρικών ώσεων κατά μήκος των κυτταρικών μεμβρανών, η οποία προκύπτει απ' τη διαφορετική συγκέντρωση του νατρίου εντός και εκτός των κυττάρων. Με κατανάλωση ενέργειας λειτουργεί η αντλία $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ΑΤΡάσης που μεταφέρει το Na^+ και το K^+ εντός ή εκτός των κυττάρων με αποτέλεσμα τελικά να διατηρείται η διαφορά συγκέντρωσης του νατρίου μεταξύ των δυο πλευρών της κυτταρικής μεμβράνης. Επίσης, συνδέεται με διάφορα άλλα ανιόντα όπως το χλώριο, τα φωσφορικά και τα διττανθρακικά συμμετέχοντας έτσι στη ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας και συγχρόνως όντας το πιο άφθονο κατιόν, το νάτριο είναι ο κύριος ρυθμιστής της ωσμωτικότητας του εξωκυτταρίου υγρού[3]. Άλλες λειτουργίες του είναι η ενεργός μεταφορά

θρεπτικών συστατικών στο εντεροκύτταρο, ο σχηματισμός μεταλλικού απατίτη στα οστά και η μυϊκή σύσπαση ή χαλάρωση των μυών[1].

1.1.4 Αλληλεπιδράσεις με άλλα συστατικά και απέκκριση

Το νάτριο αλληλεπιδρά κυρίως με το ασβέστιο και το κάλιο. Το νάτριο έχει κοινό μηχανισμό μεταφοράς στο νεφρό με το ασβέστιο[4]. Το νάτριο απεκκρίνεται στα ούρα μαζί με το ασβέστιο και άρα υπάρχει στενή σχέση μεταξύ απέκκρισης νατρίου και ασβεστίου. Μια πρόσληψη νατρίου στα 2,3 g αυξάνει την απέκκρισή ασβεστίου στα ούρα κατά 40 mg ημερησίως[5, 6]. Επίσης, ο μεταβολισμός του νατρίου και του καλίου συνδέονται στενά και μάλιστα φαίνεται ότι ο λόγος νατρίου προς κάλιο συνδέεται περισσότερο με την αρτηριακή πίεση παρά το νάτριο χωριστά, ενώ τα ιόντα ασβεστίου και νατρίου εντός των κυττάρων εμφανίζουν στενές μεταβολικές σχέσεις[1, 2].

Το νάτριο που προέρχεται από τη τροφή απορροφάται σχεδόν όλο, με αποτέλεσμα τελικά η ποσότητα νατρίου που απορροφήθηκε να είναι μεγαλύτερη από αυτή που χρειάζεται το σώμα. Η περίσσεια νατρίου θα απεκκριθεί κυρίως από τους νεφρούς, και σε μικρότερο βαθμό από το δέρμα και τον ιδρώτα. Σε συνθήκες υψηλής θερμοκρασίας ή παρατεταμένης και έντονης άσκησης μπορεί να προκληθεί σημαντική απώλεια νατρίου. Η αλδοστερόνη ρυθμίζει τη νεφρική απέκκριση και κατακράτηση νατρίου[2].

1.1.5 Υπονατρίαζμία και υπερνατρίαζμία

Ως υπονατρίαζμία χαρακτηρίζεται η κατάσταση στην οποία η συγκέντρωση του νατρίου στον ορό είναι μικρότερη από 136 mmol/L. Οι νοσηλευόμενοι ασθενείς σε ποσοστό 2-3% μπορεί να εμφανίσουν ήπια υπονατρίαζμία. Η υπονατρίαζμία προκαλείται λόγω α)περίσσειας ύδατος (αραίωση) ή β)απώλεια νατρίου[3].

α) Υπονατρίαζμία από αραίωση

Αρχικά, προκαλείται λόγω αυξημένης πρόσληψης νερού (ψυχογενής πολυδιψία) ή σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα στους οποίους υπερλειτουργεί η αντιδιουρητική ορμόνη και προκαλεί κατακράτηση ύδατος από τους νεφρούς (παρανεοπλασματικό σύνδρομο της απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης). Η ακατάλληλη χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως μπορεί επίσης να προκαλέσει υπονατρίαζμία από αραίωση. Σε ασθένειες όπως η καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια υπάρχει μεγάλη κατακράτηση νερού στον εξωκυττάριο χώρο, μειώνεται η απέκκριση ύδατος και τελικά προκαλείται υπονατρίαζμία. Ακόμα, η

υποπρωτεΐναιμία που παρατηρείται σε ασθένειες όπως ηπατική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο, χρόνια απώλεια πρωτεϊνών από το γαστρεντερικό σωλήνα, προκαλεί κατακράτηση ύδατος και επομένως τη δημιουργία υπονατριάμιας από αραίωση. Επιπλέον, άλλη μια κατάσταση στην οποία εμφανίζεται υπονατριάμια από αραίωση είναι όταν νερό μετακινείται από τα κύτταρα προς των εξωκυττάριο χώρο. Αυτό παρατηρείται στην υπεργλυκαιμία του σακχαρώδους διαβήτη, στην υπερλιπιδαιμία και ενώ η ολική ποσότητα του νατρίου παραμένει ίδια, αραιώνεται λόγω της εισόδου ύδατος στον εξωκυττάριο χώρο[3].

β) Υπονατριάμια λόγω απώλειας νατρίου

Εμφανίζεται όταν υπάρξει απώλεια από τον γαστρεντερικό σωλήνα όπως στον έμετο, διάρροια, συρίγγια γαστρεντερικού σωλήνα, απώλεια από τους νεφρούς όπως γλυκοζουρία, πολυουρία από υπερασβεστιαμία, νεφρικά νοσήματα με απώλεια άλατος, διουρητικά και με απώλεια από το δέρμα όπως υπάρχει στα εγκαύματα[3].

Ως υπερνατριάμια χαρακτηρίζεται η κατάσταση στην οποία η συγκέντρωση του νατρίου είναι μεγαλύτερη από 150 mmol/L. Μπορεί να είναι λιγότερο συχνή απ' ότι η υπονατριάμια, αλλά όταν συμβεί θα εμφανιστούν πολύ πιο σοβαρά κλινικά συμπτώματα. Η υπερνατριάμια προκαλείται λόγω α) έλλειψης νερού (αφυδάτωση) ή β) αυξημένης ποσότητας νατρίου[3].

α) Υπερνατριάμια λόγω έλλειψης νερού

Απώλεια νερού μπορεί να υπάρξει μέσω των νεφρών. Συγκεκριμένα η υπερνατριάμια είναι χαρακτηριστική στον άπιο διαβήτη, ο οποίος είναι αποτέλεσμα των τελικών σταδίων νεφρικής ανεπάρκειας. Νεφρική απώλεια ύδατος που οδηγεί σε υπερνατριάμια παρατηρείται και σε χρήση διουρητικών της αγκύλης και ωσμωτικών διουρητικών. Η απώλεια του νερού μπορεί να γίνει και μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα, σε περιπτώσεις όπως οι διάρροιες, οι παρατεταμένοι έμετοι, χρήση ωσμωτικών δρώντων καθαρτικών (όπως η λακτουλόζη). Επίσης, σημαντική έλλειψη νερού μπορεί να εμφανιστεί και μέσω του δέρματος λόγω εκτεταμένων εγκαυμάτων ή αυξημένης εφίδρωσης[3].

β) Υπερνατριάμια λόγω υπερβολικής πρόσληψης ή κατακράτησης νατρίου

Οι διαταραχές του φλοιού των επινεφριδίων οδηγούν σε υπερκορτιζολαιμία, η οποία προκαλεί κατακράτηση νατρίου. Επίσης, η μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών που είναι απαραίτητη για τη θεραπεία νοσημάτων, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, τα αυτοάνοσα, το

νεφρωσικό σύνδρομο, προκαλεί κατακράτηση νατρίου. Τέλος, υπερνατριαιμία λόγω αυξημένης πρόσληψης νατρίου προκαλείται και από την έγχυση διαλυμάτων υψηλής περιεκτικότητας νατρίου. Είναι πιθανόν να συμβεί σε παρεντερική χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων[3].

1.1.6 Νάτριο στα τρόφιμα

Κάποια τρόφιμα μη επεξεργασμένα περιέχουν φυσιολογικά μικρές ποσότητες νατρίου. Όμως, το μεγαλύτερο μέρος του νατρίου οφείλεται στην επεξεργασία, τη προετοιμασία των τροφίμων και το μαγείρεμα. Υπάρχουν πολλά πρόσθετα νατρίου που χρησιμοποιούνται στις βιομηχανίες τροφίμων ως ενισχυτικά της γεύσης, της υφής, του χρώματος και ως συντηρητικά των τροφίμων. Επίσης, στο μαγείρεμα των φαγητών προστίθεται συνήθως αλάτι για βελτίωση της γεύσης. Το αλάτι (χλωριούχο νάτριο) αποτελείται κατά 40% από νάτριο και κατά 60% από χλώριο[7]. Συγκρίνοντας τις διαφορετικές πηγές πρόσληψης νατρίου 1% προέρχεται από το πόσιμο νερό, 11% από το μαγειρικό αλάτι, 11% από το αλάτι που περιέχουν οι τροφές και 77% από τις βιομηχανοποιημένες και τυποποιημένες τροφές[7]. Στον παρακάτω πίνακα καταγράφονται ορισμένα πρόσθετα νατρίου που χρησιμοποιούνται στις βιομηχανίες[1, 7]

Πίνακας 1.1. Προσθετικά νατρίου στις βιομηχανίες

Πρόσθετο	Χρήση
Αλάτι	Στο μαγείρεμα, κονσερβοποίηση, συντήρηση
Κιτρικό νάτριο	Ενισχυτικό γεύσης
Νιτρικό νάτριο	Συντηρητικό, σταθεροποιητής χρώματος σε κρέατα και λουκάνικα
Νιτρώδες νάτριο	Συντηρητικό, σταθεροποιητής χρώματος
Βενζοϊκό νάτριο	Συντηρητικό σε πολλά καρυκεύματα, σάλτσες
Sodium alginate	Αντιοξειδωτικό. Χρησιμοποιείται σε σοκολατούχα γάλατα και παγωτά
Προπιονικό νάτριο	Συντηρητικό. Σε παστεριωμένα τυριά, σε ορισμένα είδη ψωμιού και κέικ
Γλουταμινικό μονονάτριο	Ενισχυτικό γεύσης. Σε κονσερβοποιημένες και κατεψυγμένες τροφές.
Κυκλαμινικό νάτριο	Τεχνητό γλυκαντικό.
Αλγινικό νάτριο	Παράγοντας πήξης και φυτικό κόμμι.
Καζεϊνικό νάτριο	Γαλακτωματοποιητής
Διττανθρακικό νάτριο	Υποκατάστατο μαγιάς, χρησιμοποιείται για τη ζύμωση ψωμιού και κέικ

Επιπλέον, στους παρακάτω πίνακες καταγράφονται τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε νάτριο και συγκρίνεται η ποσότητα του σε επεξεργασμένα και μη επεξεργασμένα τρόφιμα[8-10].

Πίνακας 1.2. Περιεκτικότητα νατρίου στα τρόφιμα

Τρόφιμα	Περιεκτικότητα νατρίου mg/100 g
Επιτραπέζιο αλάτι, μαγειρική σόδα	38.000
Κύβοι και σκόνη ζωμών	20,000
Σάλτσα σόγιας	7.000
Σνακ (όπως αλμυρά κρακεράκια, τυρογαριδάκια, pop corn)	1.500
Αλλαντικά	
μπέικον	1298
ζαμπόν	939
λουκάνικα	629
Σάλτσες και αλείμματα	1.200
Τυριά σκληρά	
φέτα	917
παρμεζάνα τριμμένη	800
mozzarella, cheddar	650-670
Πίτσα	500-1.100
Τυποποιημένα λαχανικά	600
Βούτυρο/μαργαρίνη	500
Μαλακό τυρί	400
Επεξεργασμένα ψάρια	400
Δημητριακά και προϊόντα τους ψωμί	450-550
δημητριακά πρωινού	300-600
Αυγά	80
Γάλα/γιαούρτι	45-100

Πίνακας 1.3. Περιεκτικότητα νατρίου σε φυσικά και επεξεργασμένα τρόφιμα

Τρόφιμα Φυσικά-Επεξεργασμένα	Περιεκτικότητα νατρίου mg/100 g
Μοσχάρι ψητό, δέρμα και λίπος	48
Μοσχάρι παστό, σε κονσέρβα	950
Πίτουρο σιταριού	28
Νιφάδες σιταριού	1.000
Σκληρό τυρί	620
Επεξεργασμένο (τυρί σε φέτες, του τοστ)	1.320
Ρεβίθια ξηρά, βρασμένα σε ανάλατο νερό	5
Ρεβίθια σε κονσέρβα, στραγγισμένα	220
Μπακαλιάρος τηγανητός	100
Μπακαλιάρος σε ψαρομπουκιές, τηγανητός	350
Φιστίκια απλά	2
Φιστίκια ξηρά καβουρδισμένα	790
Σολωμός ωμός, στον ατμό	110
Σολωμός σε κονσέρβα	550
Σολωμός καπνιστός	1.880
Καλαμπόκι, ολόκληρο, βρασμένο σε ανάλατο νερό	1
Καλαμπόκι σε κονσέρβα, αποξηραμένο	270
Τόνος ωμός	47
Τόνος σε κονσέρβα και άλμη	320

1.1.7 Κατευθυντήριες οδηγίες

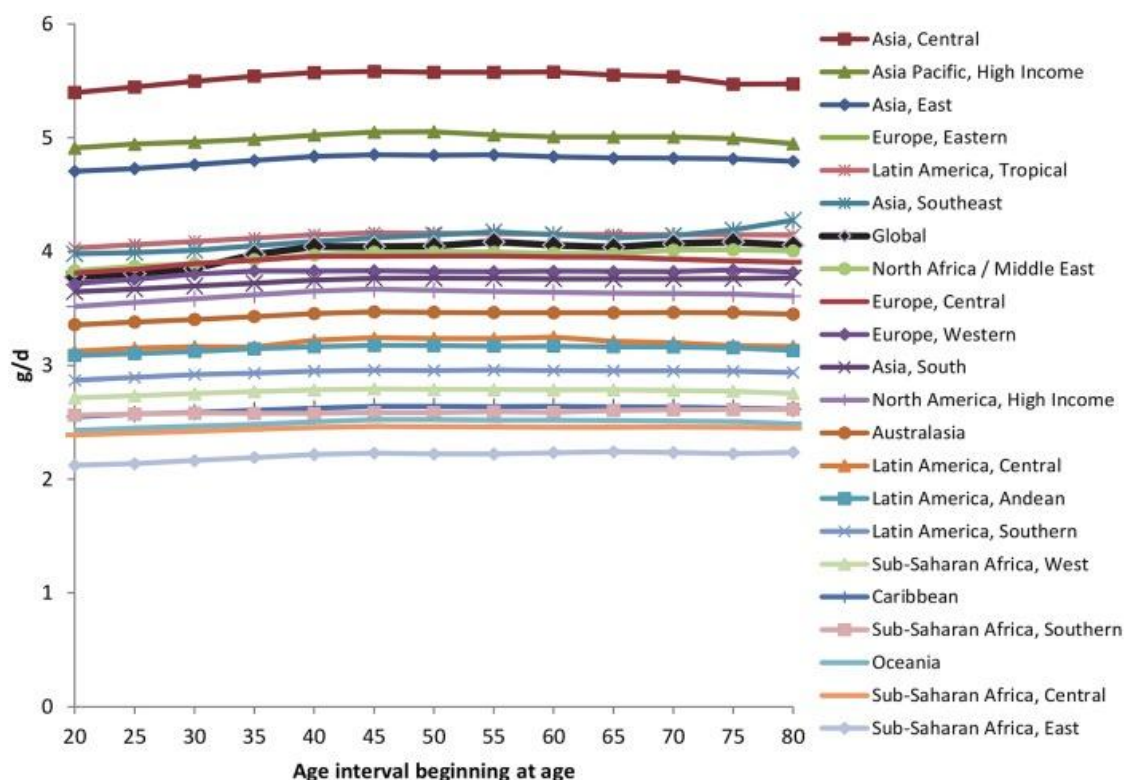
Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρία συστήνεται η ημερήσια πρόσληψη νατρίου να είναι 2-2,3 g και αντίστοιχα η ημερήσια πρόσληψη αλατιού να είναι 5-6 g για τους ενήλικές (άτομα ≥ 16 ετών)[8, 11]. Όσον αφορά τα παιδιά, (άτομα ηλικίας 2-15 ετών) συστήνεται μια μείωση της πρόσληψης νατρίου για τον έλεγχο της αρτηριακής τους πίεσης[8]. Το συνιστώμενο μέγιστο επίπεδο πρόσληψης των 2-2,3 g νατρίου/ημέρα θα πρέπει να προσαρμοστεί χαμηλότερα με βάση τις ενεργειακές απαιτήσεις των παιδιών σε σχέση με εκείνες των ενηλίκων[8]. Αυτές οι συστάσεις αφορούν το γενικό πληθυσμό (συμπεριλαμβανομένων των εγκύων ή θηλαζουσών γυναικών), εκτός από άτομα με ασθένειες ή με λήψη φαρμακευτικής αγωγής που μπορεί να οδηγήσει σε υπονατραιμία ή κατακράτηση νερού ή βρίσκονται σε δίαιτες υπό ιατρική επίβλεψη (ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1). Ακόμα, οι συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας αναφέρουν ότι οι δημόσιες παρεμβάσεις υγείας θα πρέπει να στοχεύουν στη μείωση της πρόσληψης νατρίου και ταυτόχρονα στη αύξηση της πρόσληψης καλίου[8].

1.1.8 Κατανάλωση νατρίου και άλατος

Η ποσότητα νατρίου που είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ομοιόστασης στους ενήλικες είναι λιγότερη από 500 mg[12]. Πρόσφατες μελέτες για τη πρόσληψη νατρίου δείχνουν ότι παγκόσμια η κατανάλωση νατρίου είναι πολύ μεγαλύτερη από τις πραγματικές ανάγκες ενός ενήλικα [8]. Ο μέσος όρος πρόσληψης νατρίου των περισσότερων Αμερικάνων είναι 3.200 mg/ημέρα[13]. Στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες η πρόσφατη πρόσληψη αλατιού κυμαίνεται μεταξύ των 8-12 g, η οποία ξεκάθαρα υπερβαίνει τα συνιστώμενα επίπεδα κατανάλωσης αλατιού. Πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Γερμανία με το όνομα «DEGS» μέτρησε την ημερησία πρόσληψη νατρίου μέσω των ούρων 24ώρου σε 3.340 γυναίκες και 3.340 άνδρες ηλικίας 18-79 ετών. Τα αποτελέσματα, έδειξαν ότι οι γυναίκες κατανάλωναν 8,4 g αλατιού ημερησίως και οι άντρες 10 g αλατιού ημερησίως (όπου η διαφορά μεταξύ των δυο φύλλων ήταν στατιστικά σημαντική με $p\text{-value} < 0,0001$)[14]. Η μελέτη «Minisal study» είχε πραγματοποιηθεί στην Ιταλία σε 12 διαφορετικές περιοχές με 1.168 άνδρες και 1.112 γυναίκες ηλικίας 35-79 ετών. Μετά από τη συλλογή ούρων 24ώρου τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μέση ημερήσια πρόσληψη άλατος για τους άνδρες ήταν 10,9 g και για τις γυναίκες ήταν 8,5 g[15].

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε συστηματική ανάλυση για την εκτίμηση του νατρίου σε παγκόσμιο, περιφερειακό και εθνικό επίπεδο σε ενήλικες τη περίοδο 1990-2010. Συμμετείχαν 187 χώρες και το νάτριο προσδιορίστηκε με ούρα 24ώρου ή μέσω της διαιτητικής πρόσληψης.

Τα δεδομένα που προέκυψαν έδειξαν ότι η μέση παγκόσμια πρόσληψη νατρίου σε ενήλικες ήταν 3,95 (3,89 - 4,01) g/ημέρα, που αντιστοιχεί σε πρόσληψη αλατιού 10,06 (9,88 - 10,21) g/ημέρα. Οι άντρες είχαν υψηλότερη πρόσληψη νατρίου καταναλώνοντας 4,14 g/ημέρα σε σχέση με τις γυναίκες που είχαν πρόσληψη 3,77 g/ημέρα. Στο παρακάτω σχήμα¹ φαίνεται η παγκόσμια πρόσληψη νατρίου σε g/ημέρα ανάλογα με την ηλικία[16].



Εικόνα 2. Η πρόσληψη νατρίου (το 2010) σε g/ημέρα σε σχέση με την ηλικία για διάφορες περιοχές παγκοσμίως.

¹Asia, Central: Κεντρική Ασία, Asia Pacific, High income: Ασία Ειρηνικού, υψηλό εισόδημα, Asia East: Ανατολική Ασία, Europe, Eastern: Ανατολική Ευρώπη, Latin America, Tropical: Λατινική Αμερική, Asia, Southeast: Νοτιοανατολική Ασία, Global: Παγκόσμια, North Africa/Middle East: Βόρεια Αφρική/Μέση Ανατολή, Europe, Central: Κεντρική Ευρώπη, Europe Western: Δυτική Ευρώπη, Asia, South: Νότια Ασία, North America, High Income: Βόρεια Αμερική, υψηλό εισόδημα, Australasia: Αυστραλασία, Latin America, Central: Κεντρική Λατινική Αμερική, Latin America, Andean: Λατινική Αμερική, Άνδεις, Latin America, Southern: Νότια Λατινική Αμερική, Sub-Saharan Africa, West: Υπο-Σαχάρα Αφρική, Caribbean: Καραϊβική, Sub-Saharan Africa, Southern: Νότια Υπο-Σαχάρα Αφρική, Oceania: Ωκεανία, Sub-Saharan Africa, Central: Κεντρική Υπο-Σαχάρα Αφρική, Sub-Saharan Africa, East: Ανατολική Υπο-Σαχάρα Αφρική, age: ηλικία, interval: διάστημα

1.1.9 Νάτριο και προβλήματα υγείας

Οι χρόνιες ασθένειες είναι ο κύριος παράγοντας νοσηρότητας και θνησιμότητας σε παγκόσμιο επίπεδο και η αυξημένη πρόσληψη νατρίου έχει συσχετιστεί με αυτές στη διεθνή βιβλιογραφία [8]. Αρχικά, η περίσσεια νατρίου έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για υπέρταση. Βέβαια, η αντίδραση κάθε οργανισμού στη πρόσληψη νατρίου είναι διαφορετική. Υπάρχουν άτομα, τα οποία είναι ευαίσθητα (αλατο-ευαίσθητα άτομα) στο νάτριο, με αποτέλεσμα σε υψηλή διαιτητική πρόσληψη νατρίου να αυξάνεται η αρτηριακή πίεση τους, ενώ μειώνεται σε χαμηλή διαιτητική πρόσληψη νατρίου. Αντίθετα, άλλοι άνθρωποι ακόμα και αν

μειώσουν το ποσό νατρίου που προσλαμβάνουν η αρτηριακή πίεση δε μεταβάλλεται και παρουσιάζουν «αντίσταση» στο αλάτι. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που συνδέουν το νάτριο με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως, αλλά περιλαμβάνουν μεταβολές στη νεφρική λειτουργία, στις ορμόνες που ρυθμίζουν το ισοζύγιο νερού, το αγγειακό σύστημα, τη καρδιά και/ή το κεντρικό νευρικό σύστημα, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η καρδιακή παροχή και η ολική περιφερειακή αντίσταση. Πιο αναλυτικά, η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη νατρίου θα αυξήσει τον εξωκυττάριο όγκο και τον όγκο καρδιακού παλμού, προκαλώντας έτσι αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αν δεν υπάρχει μείωση στην περιφερική αντίσταση (αντίσταση στη ροή αίματος)[12].

Εκτός από την αυξημένη αρτηριακή πίεση, υπάρχουν ενδείξεις ότι η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη νατρίου επηρεάζει δυσμενώς διαφορετικά όργανα και ιστούς στόχους όπως, τα αγγεία, τη καρδιά, τα νεφρά και περιοχές του εγκεφάλου που ελέγχονται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα.

Αρτηρίες: Έρευνες που έγιναν σε τρωκτικά έδειξαν διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας με αυξημένη πρόσληψη νατρίου, χωρίς μεταβολή στην αρτηριακή πίεση[17-19]. Επίσης, σε άνδρες με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, η μεγάλη πρόσληψη νατρίου μείωσε την ενδοθηλιακή λειτουργία, ενώ η μείωση του νατρίου σε ενήλικες με αυξημένη αρτηριακή πίεση βελτίωσε την ενδοθηλιακή λειτουργία[20, 21]. Από μελέτες κυττάρων υποστηρίζεται ότι η υψηλή έκθεση σε νάτριο αυξάνει τη σκληρία των ενδοθηλιακών κυττάρων και καταστρέφει τους γλυκοκάλικες [22]. Επιπλέον, από μελέτες σε ανθρώπους παρατηρήθηκε αυξημένη αρτηριακή σκληρία σε άτομα που είχαν υψηλότερη πρόσληψη νατρίου, ανεξάρτητα της αρτηριακής τους πίεσης[12].

Καρδιά και Νεφρά: Η αυξημένη αρτηριακή πίεση είναι ένας σημαντικός παράγοντας για υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Όμως, φαίνεται ότι η υψηλή πρόσληψη νατρίου μπορεί να αυξήσει το πάχος του τοιχώματος και τη μάζα της αριστερής κοιλίας, ανεξάρτητα από το στάδιο της υπέρτασης[23, 24]. Για παράδειγμα, σε μια ομάδα υγιών ενήλικων με αρχικό στάδιο υπέρτασης αυτοί που είχαν μεγαλύτερη απέκκριση νατρίου, είχαν μεγαλύτερη μάζα αριστερής κοιλίας, ενώ μετά από 12μηνη παρέμβαση σε υπερτασικούς ασθενείς έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Για την επίδραση στα νεφρά δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες, αλλά τα στοιχεία δείχνουν ότι η υψηλή πρόσληψη νατρίου σχετίζεται με μειωμένη νεφρική λειτουργία[12].

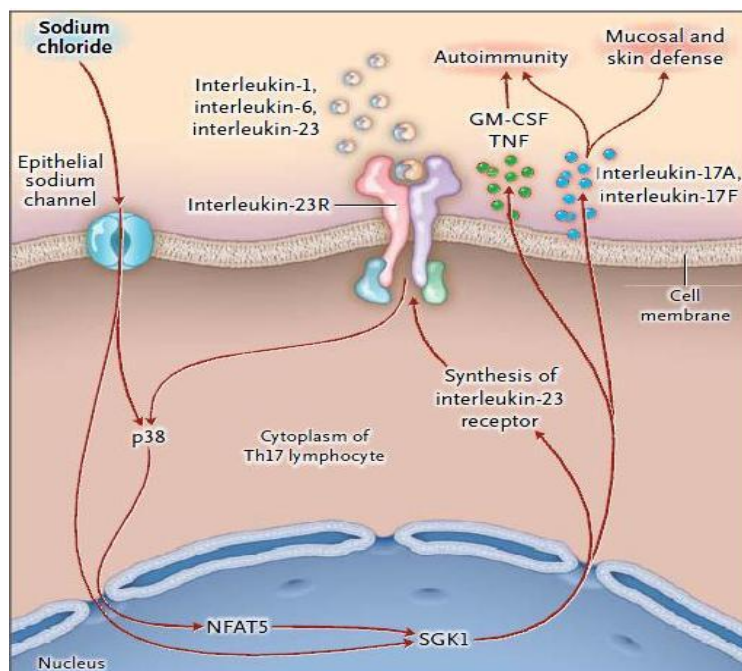
Εγκέφαλος: Το νάτριο μπορεί να επηρεάσει πυρήνες στο στέλεχος του εγκεφάλου που ελέγχει την αρτηριακή πίεση[25]. Χρόνια αυξημένη πρόσληψη νατρίου μπορεί να ευαισθητοποιήσει

τους συμπαθητικούς νευρώνες, προκαλώντας μια μεγαλύτερη συμπαθητική απάντηση σε διαφορετικά ερεθίσματα[26], όπως τη σύσπαση των σκελετικών μυών[27]. Αυτή η αυξημένη ανταπόκριση του συμπαθητικού έχει συσχετιστεί με αυξημένη διακύμανση της αρτηριακής πίεσης, αλλά ακόμα και σε απουσία της αυξημένης αρτηριακής πίεσης η χρόνια αυξημένη λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στα όργανα-στόχους.

Επιπρόσθετα, σε άλλες μελέτες η υπερβολική πρόσληψη νατρίου έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου, όπως καρκίνου του στομάχου, ο οποίος είναι από τους πιο θανατηφόρους παγκοσμίως[16].

Τέλος, πρόσφατες μελέτες σε μοντέλα ζώων και σε ανθρώπινα κύτταρα *ex vivo* έχουν αποφέρει δεδομένα σχετικά με τη σημασία του νατρίου στην ανάπτυξη των αυτοάνοσων νοσημάτων μέσω της επαγωγής των κυττάρων Th17, διαδικασία που διαμεσολαβείται από τη γλυκοκορτικοειδή κινάση 1 του ορού[28]. Τα T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα είναι κύτταρα ζωτικής σημασίας για την άμυνα του οργανισμού ενάντια σε μολύνσεις. Παράγουν κυτοκίνες που ενεργοποιούν και διαμορφώνουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις. Τα Th17 λεμφοκύτταρα παράγουν τις ιντερλευκίνες 17, 21 και 22, κυτοκίνες που έχουν κομβική σημασία για την άμυνα κατά των βακτηρίων και των μυκήτων. Ωστόσο τα Th17 λεμφοκύτταρα λόγω των ισχυρών φλεγμονωδών ιδιοτήτων τους προσδίδουν μια ευαισθησία στην ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων[29].

Πρόσφατα δυο ανεξάρτητες μελέτες ανέδειξαν ότι το νάτριο ευθύνεται για την επαγωγή υπερβολικής απόκρισης των Th17 λεμφοκυττάρων. Παρά το γεγονός ότι οι δυο ομάδες ερευνητών είχαν διαφορετικές προσεγγίσεις κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μέτρια αύξηση της συγκέντρωσης του χλωριούχου νατρίου ενισχύει σημαντικά την ανοσολογική απόκριση των Th17. Η πορεία μέσω της οποίας επιτυγχάνεται αυτό έχει σε μεγάλο βαθμό διευκρινιστεί. Αναλυτικότερα, το υπέρτονο άλας ενεργοποιεί άμεσα την SGK1, που σταθεροποιεί την ιντερλευκίνη 23-R, η οποία ενισχύει τον φαινότυπο των Th17 λεμφοκυττάρων τα οποία τελικά αυξάνουν την αυτοανοσία[29]. Στη παρακάτω εικόνα² απεικονίζεται η πορεία δράσης των Th17 λεμφοκυττάρων.



Εικόνα 3. Μηχανισμός δράσης των Th17 κυττάρων λόγω αυξημένης συγκέντρωσης αλατιού.

²Sodium Chloride: Χλωριούχο Νάτριο, Epithelial: Επιθηλιακό, Sodium:Νάτριο, Channel:Κανάλι, Nucleus:Πυρήνας, Interleukin-1: Ιντερλευκίνη-1, Interleukin-6: Ιντερλευκίνη-6, Interleukin-23: Ιντερλευκίνη-23, Interleukin 23-R: Ιντερλευκίνη 23-R, Cytoplasm: Κυτόπλασμα, Th17 lymphocyte: Th17 λεμφοκύτταρο, Synthesis: Σύνθεση, interleukin-23: Ιντερλευκίνη-23, receptor: υποδοχέας, Autoimmunity: Αυτοανοσία, Mucosal: Βλεννογόνος, skin: επιδερμίδα, defense: άμυνα, Interleukin-17A: Ιντερλευκίνη 17A, interleukin-17F:Ιντερλευκίνη 17F, Cell membrane: Κυτταρική μεμβράνη

1.2 Αγγειακή λειτουργία

1.2.1 Φυσιολογική αγγειακή λειτουργία

Ένας μεγάλος αριθμός αιμοφόρων αγγείων δομεί το αγγειακό σύστημα του ανθρώπινου σώματος. Τα αιμοφόρα αγγεία αποτελούν ένα σύστημα αγωγών που έχουν καθοριστικό ρόλο στη μεταφορά αίματος σε όλο το κυκλοφορικό σύστημα. Από αυτό το εκτεταμένο δίκτυο των αρτηριών, των τριχοειδών αγγείων, των φλεβών και των φλεβιδίων πραγματοποιείται η μεταφορά του οξυγόνου στους ιστούς, η απορρόφηση των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών όπως βιταμίνες και ανόργανα στοιχεία, αλλά και η απομάκρυνση των κυτταρικών και μεταβολικών προϊόντων[30]. Τα λειτουργικά και δομικά χαρακτηριστικά των αγγείων μεταβάλλονται με τις αλλαγές στο μέγεθος, ολόκληρο όμως το καρδιαγγειακό σύστημα από τη καρδιά μέχρι και το μικρότερο τριχοειδές, έχουν ένα κοινό δομικό στοιχείο, μια λεία

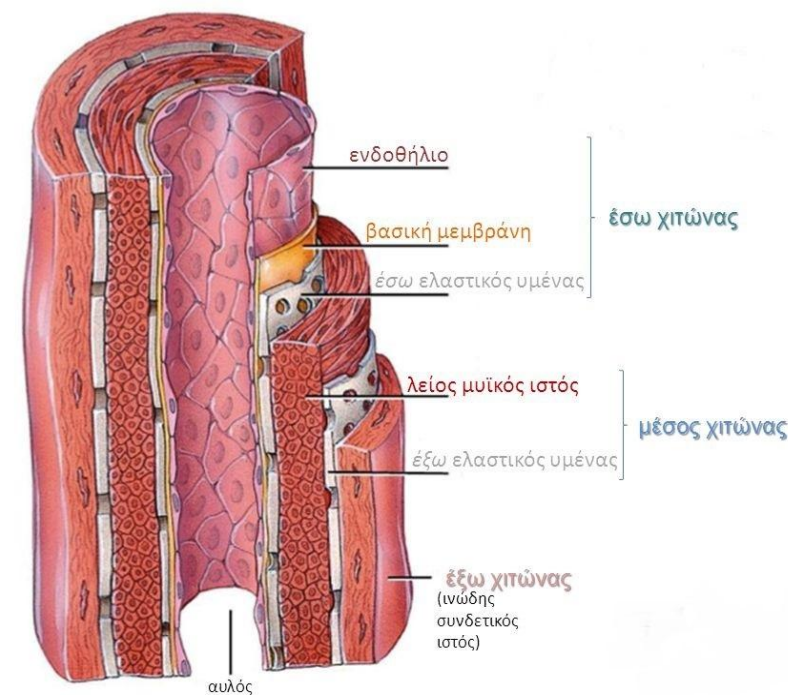
μονοκύτταρη στιβάδα αποτελούμενη από ενδοθηλιακά κύτταρα, το οποίο καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια των αγγείων, δηλαδή εκείνη που έρχεται σε επαφή με το αίμα[31]. Η διαταραχή της λειτουργίας των αγγείων μπορεί να προκαλέσει διάφορα προβλήματα και επιπτώσεις στην υγεία. Πριν αναλυθεί η παθολογία των αγγείων θα γίνει μια σύντομη ανάλυση της φυσιολογικής λειτουργίας του αγγειακού συστήματος.

1.2.1.1 Αρτηριακό τοίχωμα

Παρά την πολυπλοκότητα και τη διαφορετικότητα των οργάνων, το αγγειακό σύστημα εμφανίζει μια κοινή ιστολογική οργάνωση. Σε γενικές γραμμές, τα περισσότερα αιμοφόρα αγγεία αποτελούνται συνήθως από τρεις ιστολογικά διακριτές περιοχές, τρία διαφορετικά στρώματα. Κάθε στρώμα περιέχει μεταβλητές ποσότητες μαλακού μυός και ελαστίνης[30]. Τα στρώματα είναι:

- **Ο έσω χιτώνας**, που αποτελεί το εσωτερικό και λεπτότερο στρώμα. Αποτελείται από το ενδοθήλιο, μια στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων που επικαλύπτουν τον αγγειακό αυλό. Κάτω από αυτό υπάρχει μια υπο-ενδοθηλιακή στιβάδα συνδετικού και ινοελαστικού ιστού και ένα στρώμα με τον εσωτερικό ελαστικό υμένα, με αποτέλεσμα τα ενδοθηλιακά κύτταρα να έχουν ελαστικότητα και σταθερότητα[30].
- **Ο μέσος χιτώνας**, που αποτελεί το ενδιάμεσο στρώμα και περιέχει κυρίως λεία μυϊκά κύτταρα και ελαστίνη. Τα κύτταρα αυτού του στρώματος τείνουν να έχουν καλύτερη οργάνωση στις μεγαλύτερες αρτηρίες, ώστε να είναι εφικτή η διακίνηση μεγάλων ποσοτήτων αίματος[30].
- **Ο έξω χιτώνας**, το τελευταίο εξωτερικό στρώμα που σχεδόν εξ' ολοκλήρου αποτελείται από ινοελαστικό συνδετικό ιστό[30].

Ο έξω με τον μέσο χιτώνα διαχωρίζονται από ένα ελαστικό υμένα, τον έξω ελαστικό υμένα και αντίστοιχα ο μέσος χιτώνας διαχωρίζεται από τον έσω χιτώνα με τον έσω ελαστικό υμένα[30, 32].



Εικόνα 4. Η δομή των αγγείων

1.2.1.2 Ενδοθηλιακά κύτταρα και λείος μυς των αγγείων

Το αγγειακό ενδοθήλιο είναι ο μεγαλύτερος μεταβολικός ιστός του ανθρώπου και έχει αυτοκρινή, παρακρινή, και ενδοκρινή δραστηριότητα. Όπως προαναφέρθηκε το ενδοθήλιο καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια των αγγείων, των αρτηριών, των τριχοειδών, των φλεβών και έρχεται σε επαφή με το αίμα. Το βάρος του ενδοθηλίου φτάνει τα 1,5 kg και η επιφάνεια του επεκτείνεται σε μήκος 1000 τμ[33].

Το ενδοθήλιο δέχεται πολλαπλά ερεθίσματα με αποτέλεσμα να εκκρίνει ουσίες που στοχεύουν στην ρύθμιση της ομοιόστασης του οργανισμού. Λειτουργίες στις οποίες συμμετέχει είναι η φυσιολογική αιματική ροή των οργάνων, η ρύθμιση του αγγειακού τόνου, η ισορροπία μεταξύ θρόμβωσης και ινωδόλυσης καθώς και συμμετοχή στη πορεία της φλεγμονής και της ανοσοβιολογικής αντίδρασης[33]. Η μεμβράνη του ενδοθηλίου αποτελείται από ένα διπλό στρώμα φωσφολιπιδίων, τα οποία διαχωρίζονται από διαμερίσματα νερού και διασχίζονται από σύνθετες πρωτεΐνες που λειτουργούν ως υποδοχείς ή διάυλοι της ενδοθηλιακής μεμβράνης. Αυτές οι πρωτεΐνες που βρίσκονται στη μεμβράνη είναι συσταλτές όπως η ακτίνη, η μυοσίνη και η τροπομυοσίνη και προσδίδουν κινητικότητα και ελαστικότητα [34].

Πολλές είναι οι ουσίες που μπορούν να προκαλέσουν τη συστολή ή τη χάλαση του λείου μυός των αγγείων. Αυτό επιτυγχάνεται είτε δρώντας κατευθείαν στο λείο μυ των

αρτηριδίων, είτε δρώντας έμμεσα μέσω των ενδοθηλιακών κυττάρων που γειτονεύουν με το λείο μυ. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα αντιδρώντας σε αυτές τις ουσίες και σε άλλα μηχανικά ερεθίσματα, εκκρίνουν διάφορους παρακρινείς παράγοντες [31].

1.2.1.3 Πως ρυθμίζεται ο αγγειακός τόνος

Το ενδοθήλιο δέχεται διάφορα ερεθίσματα όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Η ρύθμιση του αγγειακού τόνου επιτυγχάνεται με την παραγωγή και έκκριση από το ενδοθήλιο των παρακρινών παραγόντων, οι οποίοι διαχέονται στο λείο μυ των αγγείων και προκαλούν είτε χάλαση οδηγώντας σε αγγειοδιαστολή (αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες), είτε σύσπαση οδηγώντας σε αγγειοσυστολή (αγγειοσυσταλτικοί παράγοντες)[31] καθώς και από την ανταπόκριση αγγειοδραστικών μεσολαβητών όπως η θρομβίνη και η βραδυκινίνη[33]. Παρακάτω αναλύονται οι κυριότεροι αγγειοδιασταλτικοί και αγγειοσυσταλτικοί παράγοντες που συντίθεται και απελευθερώνονται από το ενδοθήλιο.

Αγγειοδιασταλτικοί παράγοντες

Μονοξειδίο του αζώτου: Είναι πολύ σημαντικός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας και αρχικά πριν καθοριστεί η ταυτότητα του ονομαζόταν ενδοθηλιογενής παράγοντας χάλασης. Είναι ένα αέριο, το οποίο παράγεται από το αμινοξύ αργινίνη παρουσία της συνθετάσης 3 του μονοξειδίου του αζώτου. Μετά το σχηματισμό δεσμεύεται με το μόριο της αίμης της γουανιλικής κυκλάσης, σχηματίζεται η κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP) και ακολουθεί η χάλαση των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. Λειτουργεί ως νευροδιαβιβαστής και έχει αντιθρομβωτική δράση καταστέλλοντας τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Μπορεί να ρυθμίζει τη διαπερατότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων και παρεμποδίζει τη προσκόλληση των λευκοκυττάρων[31, 32, 35].

Προστακυκλίνη: Είναι εικοσανοειδές (γνωστό και ως προσταγλαδίνη) και απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Σε κατάσταση ηρεμίας υπάρχει μικρή έκκριση προστακυκλίνης, αλλά η έκκριση της μπορεί να αυξηθεί σημαντικά ως απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα. Ο κύριος ρόλος της αφορά την αγγειακή απόκριση κατά τη πήξη του αίματος, όπου αποτελεί σημαντικό αναστολέα της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων κατά το σχηματισμό του θρόμβου[31].

Αγγειοσυσταλτικοί παράγοντες

Ενδοθηλίνη-1: Είναι από τους ισχυρότερους αγγειοσυσταλτικούς παράγοντες που εκκρίνονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα ως απόκριση σε ορισμένα μηχανικά και χημικά ερεθίσματα. Είναι μέλος της οικογένειας των ενδοθηλίων των πεπτιδικών παρακρινών παραγόντων που εκκρίνονται από πολλά και διαφορετικά κύτταρα σε διάφορους ιστούς, όπως του εγκεφάλου, των νεφρών και των πνευμόνων. Όλες οι ενδοθηλίνες είναι πολυπεπίδια που περιέχουν 21 υπολείμματα αμινοξέων και δύο δυσουλφιδικές γέφυρες. Η ενδοθηλίνη 1 σε ορισμένες συνθήκες μπορεί να φτάσει σε αρκετά υψηλές συγκεντρώσεις και να δράσει και ως ορμόνη, προκαλώντας ευρέως διαδεδομένη αγγειοσυστολή των αρτηριδίων[31, 32].

Θρομβοξάνη: Είναι μέλος της οικογένειας των εικοσανοειδών και παράγεται από το αραχιδονικό οξύ. Η θρομβοξάνη απελευθερώνεται στο εξωκυττάριο υγρό και δρα τοπικά, προκαλώντας διέγερση στη συσώρευση των αιμοπεταλίων και στην απελευθέρωση του περιεχομένου των εκκριτικών κυστιδίων τους[31].

1.2.1.4 Πήξη αίματος και δημιουργία θρόμβου

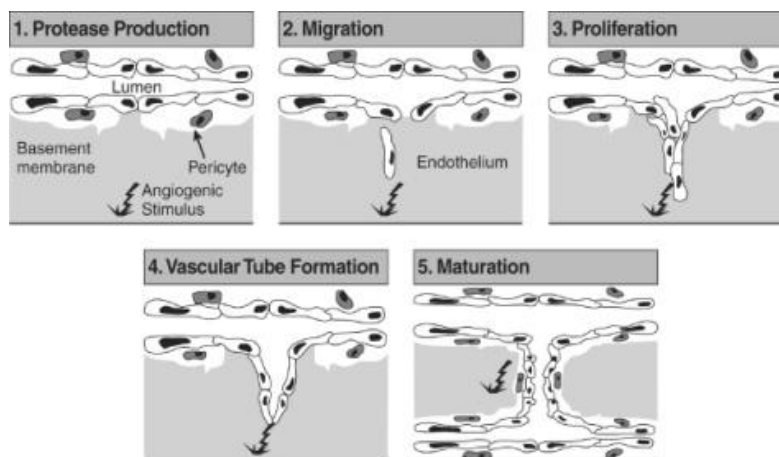
Η πήξη του αίματος ή θρόμβωση είναι η μετατροπή του αίματος σε ένα κολλοειδές πήγμα που αποκαλείται θρόμβος και αποτελείται από ένα πρωτεϊνικό πολυμερές, το ινώδες. Αν μια κάκωση του αγγείου τραυματίσει το ενδοθήλιο και επιτρέψει στο αίμα να έρθει σε επαφή με τον υποκείμενο ιστό θα δώσει το έναυσμα για την έναρξη μιας τοπικής αλληλουχίας χημικών αντιδράσεων στην οδό πήξης και τελικά το σχηματισμό θρόμβου ινώδους επιδιορθώνοντας έτσι τα κατεστραμμένα ενδοθηλιακά κύτταρα που έχουν ραγεί ή καταστραφεί [3, 31]. Το υγιές ενδοθήλιο μπορεί να διατηρήσει ισορροπία ανάμεσα σε αντιθρομβωτικούς και προθρομβωτικούς παράγοντες, καθώς και κατά την επαφή του με το αίμα το διατηρεί σε υγρή μορφή χωρίς να μεταβάλλει τη σύσταση του. Στο ενδοθήλιο των αγγείων υπάρχουν ουσίες με αντιθρομβωτική δράση, όπως είναι ο ενεργοποιητής του πλασμινογόνου που ενεργοποιεί το ένζυμο πλασμίνη[36], η οποία όταν δημιουργηθεί θα αρχίσει να διασπά το ινώδες και θα προκληθεί λύση του θρόμβου[31], και ουσίες με προθρομβωτική δράση, όπως είναι ο ιστικός παράγοντας και ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου[36]. Επίσης, κατά τη διαδικασία της πήξης η προστακυκλίνη και το μονοξειδίο του αζώτου, που παράγονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, αναστέλλουν τη συσώρευση των αιμοπεταλίων, εμποδίζοντας έτσι την επέκταση της συσώρευσης των αιμοπεταλίων μακριά από τη θέση βλάβης. Κύριο ρόλο στη διαδικασία της πήξης με διαφορετικές δράσεις έχει η θρομβίνη, που προέρχεται από τη πρωτεΐνη

του πλάσματος προθρομβίνη καθώς και η πρωτεΐνη C, η οποία παράγεται από τη θρομβίνη, και μαζί με μια άλλη πρωτεΐνη πλάσματος αδρανοποιεί κάποιους παράγοντες πήξης[31].

1.2.1.5 Αγγειογένεση

Η αγγειογένεση είναι η διαδικασία κατά την οποία νέα αιμοφόρα αγγεία σχηματίζονται από τα προϋπάρχοντα αγγεία. Η διαδικασία της αγγειογένεσης έχει σημαντικό ρόλο σε φυσιολογικές καταστάσεις, όπως κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης, την έμμηνο ρύση, την επούλωση των πληγών, την επιδιόρθωση των ιστών μετά από χειρουργείο ή τραυματισμό[37]. Όμως, υπάρχουν και ασθένειες που οφείλονται στη συνεχή και ανεξέλεγκτη αγγειογένεση όπως ο καρκίνος, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, οι οφθαλμικές διαταραχές[38]. Η ανάπτυξη ενός λειτουργικού αγγειακού δικτύου απαιτεί έναν προσεχτικό συντονισμό μεταξύ κυττάρων διαφορετικών τύπων που υποβάλλονται σε περίπλοκες αλλαγές και σε ανταλλαγή μηνυμάτων μεταξύ αυτών των κυττάρων. Η αγγειογένεση θα ξεκινήσει μετά την ενεργοποίηση των κυττάρων του ενδοθηλίου από αυξητικούς παράγοντες. [39]. Ο πιο σημαντικός αυξητικός παράγοντας για να ξεκινήσει η διαδικασία είναι ο ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF). Σημαντικό ρόλο εξίσου έχουν και οι αγγειοποιητίνες (ANG)[40], από τις οποίες η αγγειοποιητίνη-1 συμμετέχει στη μεταγωγή σήματος και στη ρύθμιση της ωρίμανσης των αιμοφόρων αγγείων[41]. Τα βασικά στάδια της αγγειογένεσης είναι έξι [41-43]:

1. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενεργοποιούνται από τους αγγειογόνους παράγοντες.
2. Η ενζυματική αποικοδόμηση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών από πρωτεολυτικά ένζυμα όπως η πλασμίνη.
3. Στο τοίχωμα του αγγείου σχηματίζεται ένα σημείο διακλάδωσης.
4. Μετανάστευση και πολλαπλασιασμός των κυττάρων προς το αγγειακό ερέθισμα.
5. Αναδιοργάνωση των κυττάρων ώστε να σχηματιστούν σωληνάκια με κεντρικό αυλό.
6. Ωρίμανση και σχηματισμός νέας μεμβράνης ενδοθηλιακών κυττάρων.



Εικόνα 5. Τα στάδια της αγγειογένεσης³

³Protease:Πρωτεάση, Production:Παραγωγή, Lumen:Αυλός, Basement:Βασική, membrane:μεμβράνη, Pericyte: Περικυτταρικό, Angiogenic: Αγγειογόνο, Stimulus: Ερέθισμα, Migration:Μετανάστευση, Endothelium:Ενδοθήλιο, Proliferation: Πολλαπλασιασμός, Vascular:Αγγειακός, Tube:Σωληνάκια, Formation:Σχηματισμός, Maturation:Ωρίμανση

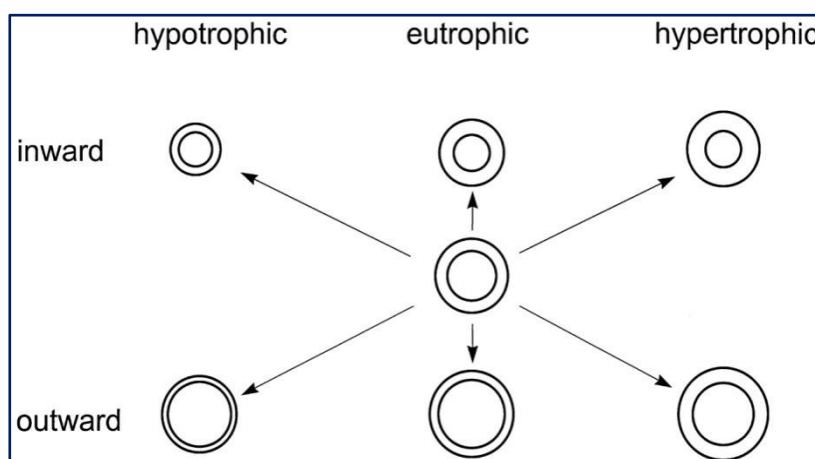
1.2.2 Παθολογία των αγγείων

Η παθολογία των αγγείων περιλαμβάνει αλλοιώσεις στη λειτουργία του αγγείου, αλλά και στη δομή του. Παρακάτω θα περιγραφούν η αγγειακή αναδιαμόρφωση, η αρτηριακή σκληρία, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η αθηροσκλήρωση.

1.2.2.1 Αναδιαμόρφωση των αγγείων

Το αγγειακό τοίχωμα σχηματίζεται από τα κύτταρα του ενδοθηλίου, λεία μυϊκά κύτταρα, και ινοβλάστες που αλληλεπιδρούν για να σχηματίσουν ένα αυτοκρίνη-παρακρίνη σύμπλοκο. Το αγγειακό τοίχωμα μπορεί να ανιχνεύει τις αλλαγές στο περιβάλλον, να ενσωματώνει αυτά τα σήματα ενδοκυτταρικής επικοινωνίας και μέσω της τοπικής παραγωγής των μεσολαβητών να προσαρμόζει την αγγειακή δομή και λειτουργία.

Η αγγειακή αναδιαμόρφωση είναι μια ενεργητική διαδικασία αλλαγών, οι οποίες αλλαγές αφορούν τουλάχιστον τέσσερις κυτταρικές διεργασίες: την κυτταρική αύξηση, το κυτταρικό θάνατο, τη κυτταρική μετανάστευση, τη σύνθεση ή αποικοδόμηση του εξωκυττάριου πλέγματος[44]. Η αναδιαμόρφωση εξαρτάται από δυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ τοπικών αυξητικών παραγόντων, αγγειοδραστικών ουσιών, αιμοδυναμικών ερεθισμάτων και πραγματοποιείται ως απόκριση σε μακροχρόνιες αλλαγές στις αιμοδυναμικές συνθήκες (για παράδειγμα η υπέρταση). Η αναδιαμόρφωση των αγγείων όπως παρουσιάζεται και στη παρακάτω εικόνα⁴ μπορεί να ταξινομηθεί στις εξής κατηγορίες[45]:



Εικόνα 6. Αγγειακή αναδιαμόρφωση.

⁴Hypotrophic: Υποτροφική, eutrophic: Ευτροφική, hypertrophic: υπερτροφική, inward: προς τα μέσα, outward: προς τα έξω

- Υπερτροφική: Η αγγειακή αναδιαμόρφωση μπορεί να είναι υπερτροφική προκαλώντας αύξηση στο εμβαδόν διατομής του τοιχώματος της αρτηρίας.

- Ευτροφική: Χωρίς καμία μεταβολή της διατομής
- Υποτροφική: Η αγγειακή αναδιαμόρφωση μπορεί να είναι υποτροφική προκαλώντας μείωση στο εμβαδόν διατομής του τοιχώματος της αρτηρίας.
- Οι παραπάνω μορφές μπορούν να προκύπτουν είτε προς την εσωτερική πλευρά μειώνοντας τη διάμετρο του αυλού, είτε προς την εξωτερική πλευρά αυξάνοντας τη διάμετρο του αυλού.

Η αναδιαμόρφωση των αγγείων έχει ως στόχο τη προσαρμογή των αρτηριών στα διαφορετικά ερεθίσματα προκειμένου να διατηρηθεί η αιματική ροή. Αυτή η ικανότητα των αρτηριών να προσαρμόζονται έχει μεγάλη σημασία για τις περισσότερες αρτηριακές παθήσεις[46]. Όλα τα αγγειακά κύτταρα μπορούν να συμμετέχουν στη διαδικασία της αγγειακής αναδιαμόρφωσης, ωστόσο το ενδοθήλιο φαίνεται να έχει το κυρίαρχο ρόλο καθώς τα ενδοθηλιακά κύτταρα αναγνωρίζουν τα σήματα από τις μεταβολές των αιμοδυναμικών συνθηκών, αναμεταδίδουν αυτά τα σήματα και απελευθερώνουν ή ενεργοποιούν ουσίες απαραίτητες για την αγγειακή αναδιαμόρφωση[47]. Στις περιπτώσεις της στεφανιαίας νόσου, της περιφερικής αγγειακής νόσου και της υπέρτασης θεωρείται ότι υπάρχει αδυναμία του αρτηριακού τοιχώματος να διατηρεί το κατάλληλο μέγεθος του αυλού που απαιτείται για να επιτρέπει τη κανονική ροή του αίματος[46]. Άρα, η αγγειακή αναδιαμόρφωση φυσιολογικά διαμορφώνει το μέγεθος, τη σύσταση του τοιχώματος των αγγείων με αποτέλεσμα να προσαρμόζει και να επιδιορθώνει τα αγγεία, ενώ αντίθετα η ακατάλληλη αναδιαμόρφωση ή και η απουσία της φυσιολογικής αποτελεί βάση της παθογένειας σημαντικών καρδιαγγειακών παθήσεων όπως η αθηροσκλήρωση και η επαναστένωση[48].

1.2.2.2 Αρτηριακή σκληρία

Ο ορισμός της αρτηριακής σκληρίας (ή ακαμψία) περιγράφει τη μειωμένη ικανότητα μιας αρτηρίας να διαστέλλεται και να συστέλλεται ως απάντηση στις αλλαγές της πίεσης[49]. Η αρτηριακή σκληρία σχετίζεται με δομικές και λειτουργικές μεταβολές του αρτηριακού δένδρου, το οποίο αποτελείται από αρτηρίες ελαστικού τύπου (αορτή, καρωτίδα) και μυϊκού τύπου (μυριαία, ιγνυακή)[50]. Η εξωκυττάρια ουσία των κυττάρων του τοιχώματος των αγγείων δομείται από κολλαγόνο, ελαστίνη, γλυκοπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες. Η δυναμική αντοχή και η ελαστικότητα του τοιχώματος των αγγείων είναι το αποτέλεσμα της υψηλής αναλογίας ελαστίνης σε σχέση με το κολλαγόνο, η οποία σταδιακά μειώνεται προς τη περιφέρεια. Αν διαταραχθεί αυτή η ισορροπία, είτε λόγω της αναμενόμενης γήρανσης, είτε λόγω παθολογικών πρώιμων βλαβών, θα ακολουθήσει υπερπαραγωγή μη φυσιολογικού κολλαγόνου και μειωμένη ποσότητα φυσιολογικής ελαστίνης, τα οποία τελικά συντελούν στην εμφάνιση της αρτηριακής

σκληρίας[50]. Οι μεγάλες αρτηρίες έχουν μεγαλύτερη αναλογία ελαστικής ως προς το κολλαγόνο και άρα έχουν μεγαλύτερη ελαστικότητα. Η αναλογία αυτή μειώνεται προοδευτικά προς τα περιφερικά αγγεία και έτσι τα περιφερικά αγγεία έχουν μεγαλύτερη αρτηριακή σκληρία στη μικροκυκλοφορία[51].

Η αρτηριακή σκληρία είναι συνήθως αποτέλεσμα γήρανσης του αρτηριακού δένδρου και αυξάνεται προοδευτικά τόσο με την αύξηση της ηλικίας (στις ελαστικές και όχι στις μυϊκές αρτηρίες) όσο και της επίδρασης παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου[50, 52]. Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία μπορεί να προκληθεί και από άλλους παράγοντες όπως το φύλο, γενετικοί παράγοντες, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η χρόνια νεφρική νόσος, η δυσλιπιδαιμία, η φλεγμονή, η αθηρωμάτωση και ο υψηλός καρδιακός ρυθμός[53]. Τα αγγεία του αρτηριακού δένδρου δε χάνουν ομοιόμορφα την ελαστικότητά τους, αλλά επηρεάζονται σε μεγαλύτερο βαθμό τα κεντρικά αγγεία. Οι κεντρικές αρτηρίες σκληραίνουν πιο γρήγορα και σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με τις περιφερικές[49, 54]. Η παρουσία της αρτηριακής σκληρίας συσχετίστηκε με την ύπαρξη αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, χρόνιας νεφρικής νόσου, άνοιας, πιθανότητα εμφράγματος του μυοκαρδίου αλλά και με τη συνολική θνητότητα[50].

Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η αρτηριακή σκληρία αποτελεί σήμερα σημαντικό κλινικό στόχο, όχι μόνο λόγω των αρνητικών συνεπειών στη λειτουργία της καρδιάς, αλλά και επειδή προωθεί τη κυτταρική δυσλειτουργία στα τοιχώματα των αγγείων συμβάλλοντας έτσι στη παθολογική διαδικασία της αθηροσκλήρωσης[52].

1.2.2.3 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Από μελέτες είχε προταθεί ότι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου συμμετέχει στη δημιουργία της αρτηριακής σκληρίας. Όμως, πρόσφατες μελέτες έχουν προτείνει και το αντίθετο δηλαδή, ότι η αρτηριακή σκληρία αλλάζει τη ενδοθηλιακή λειτουργία και τελικά επιδεινώνεται περαιτέρω η αρτηριακή σκληρία[54]. Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου θεωρείται η πρώιμη έκφραση της διαταραχής του ενδοθηλίου που προηγείται της μόνιμης αγγειακής βλάβης. Συχνά, υπάρχουν αναστρέψιμες μεταβολές στη λειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων που πραγματοποιούνται ως απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα[33]. Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου προκαλείται από διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, το κάπνισμα, οι τοξίνες, ιοί, ανοσολογικές αντιδράσεις και αιμοδυναμικοί παράγοντες. Αυτές οι παθολογικές καταστάσεις αυξάνουν τις ελεύθερες ρίζες στο σώμα, οι οποίες μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα του μονοξειδίου του αζώτου και να προκαλέσουν βλάβη στο ενδοθήλιο αφήνοντας το διαπερατό σε τοξίνες που εισέρχονται στους ιστούς[33, 39].

Στις περισσότερες περιπτώσεις το σώμα είναι επαρκώς εφοδιασμένο με αντιοξειδωτικά που προσλαμβάνονται από τα διάφορα τρόφιμα και εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες. Όμως, όταν υπάρχει έλλειψη αντιοξειδωτικών ή υπάρχουν πολλαπλοί επιβαρυντικοί παράγοντες το ενδοθήλιο τραυματίζεται και το μονοξείδιο του αζώτου μειώνεται[39].

Οι δράσεις των ενδοθηλιακών κυττάρων είναι πολλές, οπότε αλλαγές στη λειτουργία τους μπορεί να επηρεάζουν [33]. Πιο συγκεκριμένα, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία διαταράσσει το μηχανισμό της ομοιοστατικής ρύθμισής του τοιχώματος των αγγείων ως προς την αγγειοσυστολή, τη προσκόλληση λευκοκυττάρων, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, το οξειδωτικό στρες, τη θρόμβωση και τη φλεγμονή που οδηγεί στη παθογένεια των καρδιαγγειακών παθήσεων[55, 56]. Έτσι, σχετίζεται με τις περισσότερες μορφές καρδιαγγειακής νόσου όπως η υπέρταση, η αθηροσκλήρωση, η στεφανιαία νόσο, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, περιφερική αγγειακή νόσο, διαβήτης, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ιογενείς λοιμώξεις [34, 39].

1.2.2.4 Αθηροσκλήρωση

Η αθηροσκλήρωση είναι μια διαδικασία που ξεκινάει από νεαρή ηλικία και οδηγεί σταδιακά σε μεγάλες επιπλοκές εάν δεν εφαρμοστεί η κατάλληλη θεραπεία [57]. Αποτελεί βάση πολλών αγγειακών νοσημάτων όπως, η αγγειακή εγκεφαλική νόσος, η στεφανιαία νόσος, ή περιφερική αγγειακή νόσος και η νεφραγγειακή νόσος [58]. Η αθηροσκλήρωση χαρακτηρίζεται από περιοχές ινώδους πάχυνσης του τοιχώματος των αρτηριών[32] που συνοδεύεται από εναπόθεση πλάκας ανομοιογενούς σύστασης στην επιφάνεια του αρτηριακού τοιχώματος[59]. Προσβάλλει τις μεγάλου και μέσου μεγέθους αρτηρίες και η εξέλιξη της επιταχύνεται σε διάφορες καταστάσεις, που επομένως αποτελούν και παράγοντες κινδύνου της νόσου[32].

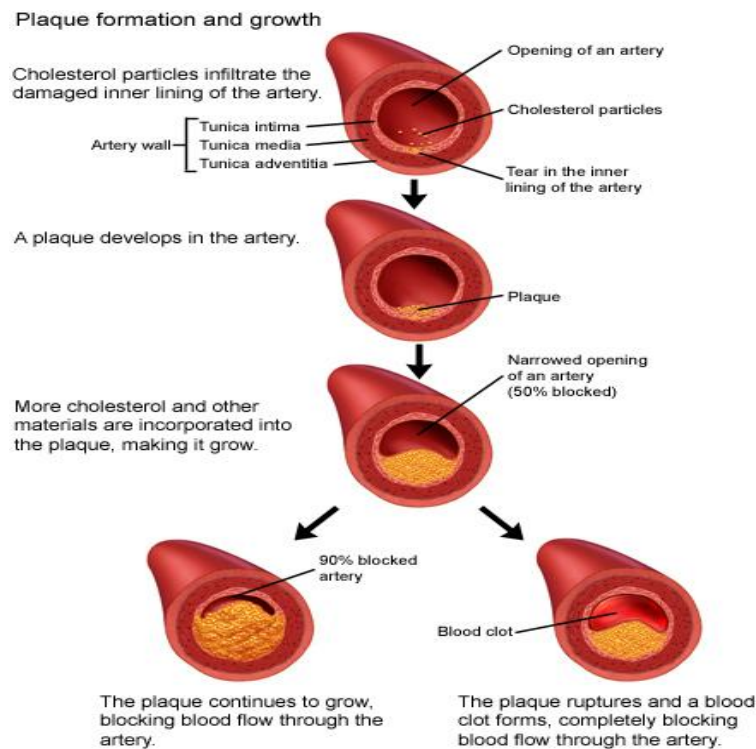
Είναι γνωστό πλέον, ότι στη δημιουργία της αθηροσκλήρωσης θεμελιώδη ρόλο έχει η βλάβη και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου[36]. Αυτή η βλάβη οδηγεί σε έκφραση των πρωτεϊνών προσκόλλησης στην επιφάνεια του δυσλειτουργικού ενδοθηλίου και κατ' επέκταση στη προσέλκυση λευκών αιμοσφαιρίων[58]. Αυτά προσδένονται σε ειδικά μόρια προσκόλλησης και η ενεργοποίηση αυτών των μορίων αποτελεί απάντηση στη πρόσληψη χοληστερόλης στις περιοχές ενδοθηλιακού τραυματισμού. Συνήθως τα λευκά αιμοσφαίρια που προσκολλώνται είναι μονοπύρηνια και μετακινούνται στον έσω χιτώνα του αγγείου. Στη συνέχεια, μετατρέπονται σε μακροφάγα κύτταρα και ενεργοποιούνται ειδικοί υποδοχείς, οι οποίοι συνδέονται με τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες. Αυτές οι λιποπρωτεΐνες μπορεί να οξειδωθούν ή πιο σπάνια να γλυκοζυλιωθούν. Οι λιποπρωτεΐνες ενώνονται με τα μακροφάγα μετατρέποντας τα στα θεμελιώδη κύτταρα της αθηρωματικής πλάκας, τα αφρώδη κύτταρα[36].

Τα αφρώδη κύτταρα σχηματίζουν μια λιπώδη γράμμωση κατά μήκος της αρχικής θέσης της ενδοθηλιακής βλάβης[32] και τα κύτταρα αυτά αποτελούν προϊόν φλεγμονωδών διαδικασιών, και τα ίδια εκκρίνουν προφλεγμονώδεις ουσίες, όπως κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες, ενεργοποιώντας έτσι έναν συνεχόμενο κύκλο φλεγμονής[36]. Οι γραμμώσεις που σχηματίζονται είναι ελαφρώς υπερυψωμένες μικρές και λεπτές κατά μήκος της εσωτερικής επιφάνειας των αρτηριών και αποτελούν πρόιμη εκδήλωση της αθηροσκληρωτικής νόσου που μπορεί να ανιχνευθεί από πολύ νεαρές ηλικίες[58, 59].

Τα λεία μυϊκά κύτταρα που βρίσκονται στη περιοχή της αρχικής βλάβης διεγείρονται και μεταφέρονται από το μέσω χιτώννα προς τον έσω. Εκεί πολλαπλασιάζονται και εναποθέτουν κολλαγόνο και άλλα μόρια θεμέλιας ουσίας αυξάνοντας έτσι τον όγκο της βλάβης και προσλαμβάνουν οξειδωμένη LDL, με αποτέλεσμα να μετατρέπονται και αυτά σε αφρώδη κύτταρα. Στο παραμορφωμένο και πεπαχυσμένο τοίχωμα της αρτηρίας εναποτίθεται ασβέστιο δημιουργώντας μια εύθραυστη πλάκα[32]. Μετά από όλα αυτά λοιπόν, προοδευτικά σχηματίζεται μια ώριμη αθηρωματική πλάκα, που αποτελείται από εξωτερικό ινώδες περίβλημα που περιέχει λεία μυϊκά κύτταρα, κολλαγόνο, λιπίδια, μακροφάγα, φλεγμονώδη κύτταρα, και ένα νεκρωτικό πυρήνα που έχει αποθέματα κυττάρων, χοληστερόλη και ασβέστιο[32, 49, 59].

Δύο βασικοί τύποι αθηρωματικής πλάκας έχουν περιγραφεί και οδηγούν σε δυο βασικούς μηχανισμούς εμφάνισης κλινικών προβλημάτων. Ο πρώτος τύπος είναι οι σταθερές πλάκες που έχουν σχηματιστεί στο τοίχωμα της αρτηρίας και χαρακτηρίζονται από ένα παχύ ινώδες κάλυμμα συνδετικού ιστού, από χαμηλή τάση ρήξης και από χρόνια απόφραξη της ροής αίματος. Η εσωτερική διάμετρος του αυλού του αγγείου ελαττώνεται από αυτές τις διογκωμένες πλάκες και τελικά προκαλείται ισχαιμία των οργάνων και των ιστών που τροφοδοτούνται από το αγγείο. Ο δεύτερος τύπος είναι οι ασταθείς πλάκες. Το λεπτό και εύθραυστο κάλυμμα των ασταθών πλακών είναι επιρρεπές στη ρήξη, εκθέτοντας έτσι τον δυνητικά θρομβογόνο πυρήνα λιπιδίων στο αίμα που διέρχεται από τον αγγειακό αυλό. Αν η πλάκα υποστεί ρήξη, ενεργοποιείται η συσσώρευση των αιμοπεταλίων και ξεκινά η διαδικασία πήξης του αίματος με αποτέλεσμα το σχηματισμό θρόμβων.

Με αυτό τον τρόπο τελικά είναι πιθανό να προκληθούν συμπτώματα είτε μέσω εμβολής και απόφραξης μικρών αγγείων που βρίσκονται στη πορεία τους, είτε μέσω απόφραξης του αγγείου στη θέση της αθηρωματικής πλάκας προκαλώντας ισχαιμία ή έμφραγμα του οργάνου-στόχου[59]. Στην ακόλουθη εικόνα⁵ απεικονίζονται τα στάδια της αθηρωμάτωσης και η δημιουργία θρόμβου.



Εικόνα 7. Σχηματισμός αθηρωματικής πλάκας

⁵Plaque: Πλάκα, formation:σχηματισμός, growth:ανάπτυξη, cholesterol:χοληστερόλη particles:σωματίδια, infiltrate:διηθούν, damaged:τραυματισμένο, inner:εσωτερικό, lining:τοίχωμα, artery:αρτηρία, opening:άνοιγμα wall:τοίχωμα, tunica intima:έσω χιτώνας, tunica media:μέσος χιτώνας, tunica adventitia:έξω χιτώνας, tear:σχίσσιμο, develops:αναπτύσσεται, more:περισσότερη, other:άλλα, materials:υλικά, incorporated:συσσωματώνονται, making it grow:προκαλούν αύξηση της, narrowed:περιορισμένη, blocked:μπλοκαρισμένη, continues:συνεχίζει, blocking:μπλοκαρισμένο, blood:αιματική, flow:ροή, through:δια μέσου, blood:αίμα, clot:θρόμβος, ruptures:ρήξη, forms:μορφές

1.3 Δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης

Η στεφανιαία νόσος είναι η σοβαρότερη των καρδιαγγειακών νοσημάτων και αποτελεί το κύριο αίτιο θνησιμότητας στην Ευρώπη που ευθύνεται για σχεδόν 2 εκατομμύρια θανάτους ετησίως[59]. Όπως προαναφέρθηκε η αθηροσκλήρωση είναι μια διαδικασία που ξεκινάει νωρίς στη ζωή. Αν ήταν εφικτό λοιπόν, να προσδιοριστούν άτομα με αυξανόμενη πρόωμη αθηρογένεση, τότε θα μπορούσε έγκαιρα να εφαρμοστεί θεραπευτική παρέμβαση με αλλαγές στο τρόπο ζωής ή/ και κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία, προκειμένου να μεταβάλλει ή να αντιστρέψει την εξέλιξη της νόσου[57]. Μεγάλο μέρος των ερευνών έχει αφιερωθεί στη μελέτη των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της αθηροσκλήρωσης, αλλά και στην εύρεση μεθόδων πρόωρης διάγνωσης[60].

Η διαδικασία της αθηροσκλήρωσης μπορεί να παραμείνει χωρίς κλινικά συμπτώματα για μεγάλο χρονικό διάστημα και στη συνέχεια να εκδηλωθεί. Στο αρχικό στάδιο δημιουργίας της αθηρωματικής πλάκας τα τοιχώματα των αγγείων αναδιαμορφώνονται, ώστε η διάμετρος του αγγείου να μη μεταβληθεί ή έστω να υπάρξει μόνο μια ελαφριά διάταση. Αντίθετα, στα τελευταία στάδια της νόσου ο αυλός των αγγείων οδηγείται σε σημαντική στένωση. Όμως, η τεχνική της αγγειογραφίας δεν είναι χρήσιμη τεχνική για τη διάγνωση των πρώιμων σταδίων της νόσου και με την απουσία της στένωσης σε αυτά τα στάδια η παθολογική αγγειακή λειτουργία παραμένει υποκλινική για πολλά χρόνια. Άρα, είναι χρήσιμο και αναγκαίο να υπάρχουν ευαίσθητες διαγνωστικές μέθοδοι και δείκτες που θα ανιχνεύουν την υποκλινική αθηρωμάτωση[61].

1.3.1 Πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης της μακροκυκλοφορίας

Στη συνέχεια αναλύονται οι πιο σημαντικοί πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης για την μακροκυκλοφορία.

1) Πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτιδικών αρτηριών-Intima Media Thickness (IMT)

Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου[62]. Αντανακλά τη δομική αλλοίωση του αρτηριακού τοιχώματος[63] και έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με τους κλασικούς παράγοντες αθηροσκλήρωσης, με την ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας στις καρωτίδες καθώς και με τη στεφανιαία νόσο. Το IMT μπορεί να μετρηθεί σχετικά εύκολα με υψηλής ανάλυσης υπερηχογράφημα, είναι φθηνή και γρήγορη μέθοδος[57]. Μετράται 5-10 mm εγγύς του βολβού της καρωτίδας με τη χρήση υπέρηχων B-mode. Με τη χρήση αυτής της μεθόδου το αρτηριακό τοίχωμα χαρακτηρίζεται από δυο ηχογενείς γραμμές που χωρίζονται από μια υποηχογενή περιοχή. Έχει γίνει αποδεκτό ότι η εξωτερική γραμμή αντιστοιχεί στο μέσο-έξω χιτώνα της αρτηρίας και η εσωτερική γραμμή στον έσω-αυλικό χιτώνα. Η απόσταση μεταξύ των δυο γραμμών αντιστοιχεί στο IMT[62]. Μετανάλυση που εξέτασε τη προγνωστική αξία του IMT ως δείκτη πρώιμης αθηροσκλήρωσης έδειξε πως η αύξηση του IMT κατά 0,1 mm πιθανόν να αυξάνει το κίνδυνο για στεφανιαίο επεισόδιο κατά 10-15% και για εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 13-18%[64]. Τέλος αυτή η μέθοδος εκτός από φθηνή και γρήγορη φαίνεται να είναι και αρκετά ευαίσθητη για την ανίχνευση επιπέδων πρώιμης αθηρωμάτωσης που δε μπορούν να ανιχνευτούν με διαφορετικές μεθόδους σε υγιή άτομα χωρίς κλινικά συμπτώματα ή ασθενή ή πολύ νεαρά άτομα[65].

2) Μέθοδος της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής-Flow Mediated Vasodilation (FMD)

Σημαντικός παράγοντας στη παθογένεια της αθηροσκλήρωσης αποτελεί η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Η μέθοδος του FMD είναι μέθοδος μέτρησης της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής με τη χρήση υπέρηχων υψηλής συχνότητας στην αρτηρία του βραχίονα. Είναι μη επεμβατική τεχνική και επιτρέπει τις επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ώστε να εκτιμηθεί η επίδραση πολλών παραγόντων στη λειτουργία των αρτηριών[62]. Έχει σχετικά οικονομική τιμή και έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές μελέτες. Ο δείκτης FMD δεν αποτελεί από μόνος του αξιόπιστο δείκτη για το προσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου, όμως είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για πολλές μελέτες ώστε να γίνονται κατανοητές οι επιπτώσεις των παραγόντων κινδύνου ή οι θεραπείες για τη περιφερική αρτηριοπάθεια[66]. Μείωση του δείκτη μπορεί να εμφανιστεί σε καταστάσεις αντίστασης της ινσουλίνης, στο Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στη δυσλιπιδαιμία, στην υπέρταση, στη τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια και στο κάπνισμα[67].

3) Δείκτες για την εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας

Η εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας πραγματοποιείται με διάφορους δείκτες. Παρακάτω περιγράφονται οι πιο σημαντικοί και ευρέως χρησιμοποιούμενοι.

Εκτίμηση της ταχύτητας μετάδοσης σφυγμικού κύματος-Pulse Wave Velocity (PWV)

Η μέτρηση της ταχύτητας μετάδοσης σφυγμικού κύματος αποτελεί τη καλύτερη και πιο συχνά χρησιμοποιούμενη τεχνική για τη μέτρηση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής και των μεγάλων αρτηριών. Με τη μέθοδο αυτή υπολογίζεται η ταχύτητα με την οποία ταξιδεύει το κύμα παλμού μεταξύ δυο επιφανειακών αρτηριών, ως ο λόγος της απόστασης των αρτηριών προς το χρόνο διάδοσης του κύματος παλμού. Η τιμή της PWV αυξάνει με τη πάροδο της ηλικίας καθώς και σε άτομα με υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και νεφρική ανεπάρκεια[62]. Δηλαδή, σε άκαμπτο και σκληρό αρτηριακό αγγείο το σφυγμικό κύμα ταξιδεύει με μεγαλύτερη ταχύτητα[51]. Ακόμα στοιχεία από τη μελέτη Framingham έχουν δείξει ότι οι άνδρες έχουν ελαφρώς αυξημένη αορτική PWV, και ενώ η διαφορά με τις γυναίκες είναι μικρή, ωστόσο είναι στατιστικά σημαντική[68]. Η καταγραφή που πραγματοποιείται συνήθως αφορά τις επιφανειακές αρτηρίες όπως η μοιραία αρτηρία και η καρωτίδα, προκειμένου στη πορεία του κύματος να περιλαμβάνεται η αορτή. Η απόσταση που διανύει το κύμα παλμού υπολογίζεται πάνω στην επιφάνεια του σώματος ως η απόσταση ανάμεσα στα δύο σημεία καταγραφής[62]. Η μέτρηση της είναι μη επεμβατική, σχετικά απλή και με καλή επαναληψιμότητα και πραγματοποιείται με τονομετρία επιπέδωσης[61].

Το PWV είναι ευρέως αποδεκτός δείκτης για τη μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας και θεωρείται πλέον «gold standard» για αυτή τη μέτρηση. Έχει προγνωστική αξία για όλα τα αίτια της καρδιακής θνησιμότητας και των καρδιαγγειακών νοσημάτων, τα θανατηφόρα και μη στεφανιαία ή εγκεφαλικά επεισόδια και η τιμή της είναι ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων[69]. Σε υγιή άτομα μπορεί να προσδίδει προγνωστικές πληροφορίες για τη πρόγνωση ενός πρώτου καρδιαγγειακού συμβάματος[66]. Ακόμα, πρόσφατη μετανάλυση έδειξε ότι κάθε μονάδα αύξησης του PWV μοιριαία-καρωτίδας σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακού νοσήματος κατά 7%[70]. Έτσι το PWV είναι η πιο ακριβής μέθοδος εκτίμησης της ελαστικότητας της αορτής και των μεγάλων αρτηριών[68].

Pulse wave analysis-Ανάλυση κύματος σφυγμού και μέτρηση του δείκτη ενίσχυσης των κυμάτων ανάκλασης -Augmentation index(AI)

Ο δείκτης ενίσχυσης των κυμάτων ανάκλασης είναι έμμεσος δείκτης αρτηριακής ανελαστικότητας, καθώς εξαρτάται από τη ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, από τη καρδιακή συχνότητα καθώς και από την ένταση του κύματος ανάκλασης. Αυτός ο δείκτης μετράται με τη μέθοδο της τονομετρίας[68], η οποία είναι μη επεμβατική μέθοδος[66]. Ο δείκτης AI αντιπροσωπεύει τη διαφορά μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης κορυφής της κεντρικής κυματομορφής στη φάση συστολής, εκφράζεται ως ποσοστό της διαφορικής πίεσης και αποτελεί μέτρο της αρτηριακής σκληρίας καθώς και της περιφερικής ανάκλασης των κυμάτων σφυγμού[62]. Στα σημεία διακλάδωσης αρτηριών και στο επίπεδο των αρτηριολίων πραγματοποιείται η ανάκλαση του παλμικού κύματος. Όταν οι αρτηρίες είναι ελαστικές η ανάκλαση συμβαίνει κατά τη διαστολή, με αποτέλεσμα να διατηρούνται σταθερά τα επίπεδα της διαστολικής πίεσης και κατ' επέκταση και η αιμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών. Αντίθετα, σε άτομα αυξημένης ηλικίας ή με αρτηριακή υπέρταση, τα οποία έχουν μειωμένη ελαστικότητα αγγείων το κύμα ανάκλασης επιστρέφει νωρίτερα από τη περιφέρεια, κατά τη διάρκεια της συστολής, αυξάνοντας τη συστολική πίεση. Ο δείκτης ενίσχυσης των κυμάτων ανάκλασης αποτελεί τελικά την αύξηση της κεντρικής συστολικής πίεσης εκφραζόμενη ως το ποσοστό της πίεσης του παλμού[68].

Ο δείκτης AI προσδιορίζεται κυρίως από την αρτηριακή σκλήρυνση, τον αγγειακό τόνο και τις αορτικές πιέσεις. Έχει συσχετιστεί με την ύπαρξη αρτηριοσκλήρυνσης των στεφανιαίων αγγείων και με αυξημένα επίπεδα καρδιαγγειακού κινδύνου[71]. Τέλος, δείκτης AI και η κεντρική πίεση παλμού είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες καρδιαγγειακής και συνολικής θνητότητας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και προγνωστικοί δείκτες καρδιαγγειακών σε υπερτασικούς ασθενείς[68].

Κεντρικές πιέσεις

Είναι αποδεκτό πλέον ότι οι περιφερικές και κεντρικές πιέσεις διαφέρουν μεταξύ τους[72]. Η κεντρική αρτηριακή πίεση πρόσθεσε προγνωστικές πληροφορίες πάνω στη περιφερική πίεση αίματος ως ένα μέτρο ανταπόκρισης στην αντυπερτασική αγωγή και επομένως προσφέρουν χρήσιμες πληροφορίες ως τελικό σημείο αξιολόγησης των παρεμβάσεων που στοχεύουν στα καρδιαγγειακά νοσήματα[57]. Πρόσφατη μετανάλυση που διερεύνησε τη προγνωστική αξία των κεντρικών πιέσεων όσον αφορά την εμφάνιση των καρδιακών συμβαμάτων και της θνητότητας, ανέδειξε την ανεξάρτητη αλλά και ισχυρότερη προγνωστική αξία των κεντρικών πιέσεων έναντι των περιφερικών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η αυξημένη πίεση των περιφερικών αρτηριών δεν αντανακλά με ακρίβεια τη πίεση του αίματος εγγύς της καρδιάς, όπως στην αορτή και στις καρωτίδες, αντίθετα η κεντρική αρτηριακή πίεση είναι άμεσα σχετιζόμενα με αυτά[72].

Η μέτρηση των κεντρικών πιέσεων πραγματοποιείται εύκολα, μη επεμβατικά και με μεγάλη ακρίβεια με τη μέθοδο της τονομετρίας. Στη μέθοδο αυτή καταγράφονται μια σειρά από ομοιόμορφες κυματομορφές, ακουμπώντας το τονόμετρο στη κερκιδική αρτηρία του ατόμου. Η κλινική αξία των κεντρικών πιέσεων είναι πολύ σημαντική καθώς η μέτρηση τους είναι ακριβής και αναίμακτη[72].

1.3.2 Πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης της μικροκυκλοφορίας

Η μικροκυκλοφορία είναι κύρια πηγή της ενδοθηλιακής βλάβης των αγγείων, την αγγειακή αναδιαμόρφωση. Μπορεί λοιπόν, να αποτελέσει στόχο ώστε να ανιχνευθούν και να παρακολουθηθούν οι μεταβολές στα αγγεία σε ασθενείς που έχουν παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.

Μία από τις βασικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της είναι η μέτρηση των μικροαγγειακών απαντήσεων του δέρματος στην ιοντοφόρηση ακετυλοχολίνης, η οποία πραγματοποιείται μετρώντας τη μέτρηση της ροής με laser Doppler και θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει τη λειτουργία του ενδοθηλίου. Με αυτή τη μέθοδο φορτισμένα ιόντα ακετυλοχολίνης, ουσίας που προκαλεί ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή, μεταφέρονται μέσω της επιδερμίδας εφαρμόζοντας μια διαφορά δυναμικού και η ροή αυτή που δημιουργείται μετράται από το laser Doppler. Οι μετρήσεις της ταχύτητας των ερυθρών αιμοσφαιρίων του δέρματος αντιστοιχούν στις μέσες ταχύτητες άλλων ιστών όπου δεν είναι εφικτή η πραγματοποίηση μετρήσεων. Πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η μη επεμβατικότητά της,

αλλά έχει ως μειονέκτημα ότι η δερματική κυκλοφορία διαφέρει τελικά αρκετά από τη μικροκυκλοφορία διάφορων ζωτικών οργάνων σχετικά με τους τοπικούς, μεταβολικούς και νευρικούς μηχανισμούς[73].

Μία άλλη μέθοδος είναι η αγγειακή ανάλυση του αμφιβληστροειδούς η οποία χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για να αξιολογήσει την εγκεφαλική μικροκυκλοφορία, μετρώντας την απάντηση της ροής του αίματος του αμφιβληστροειδή με παλμικό φως διέγερσης. Τα αγγεία του εγκεφάλου και του αμφιβληστροειδούς έχουν μια κοινή εμβρυολογική προέλευση και έτσι πιθανόν να μπορεί να αξιολογηθεί η εγκεφαλική κυκλοφορία μέσα από το μάτι. Η μικροκυκλοφορία του αμφιβληστροειδούς βέβαια, φαίνεται να αποτελεί καλύτερο δείκτη της λειτουργία της μικροκυκλοφορίας των ζωτικών οργάνων από εκείνη του δέρματος[73].

Τρεις βασικοί δείκτες χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του αμφιβληστροειδούς: Το ισοδύναμο της κεντρικής αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς (Central Retinal Arteriolar Equivalent-CRAE) που αντιπροσωπεύει το μέσο εσωτερικό διαμέτρημα του αρτηριδίου, το ισοδύναμο του κεντρικού φλεβιδίου που αντιπροσωπεύει το μέσο εσωτερικό διαμέτρημα του φλεβιδίου του αμφιβληστροειδούς (Central Retinal Venular Equivalent-CRVE) και το λόγο των δεικτών αυτών (Arteriolar-to-Venular Ratio-AVR)[74].

Η μέτρηση αυτών των δεικτών πραγματοποιείται και στους δύο οφθαλμούς[75] είναι άμεση και μη επεμβατική[76]. Αποτελούν δείκτες κινδύνου για την υποκλινική αγγειακή νόσο και συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για νοσηρότητα και θνησιμότητα από εγκεφαλικά επεισόδια και στεφανιαία καρδιακή νόσο[77].

Η σημασία των δεικτών

Όπως, προαναφέρθηκε η υποκλινική αθηροσκλήρωση δεν εκδηλώνει κλινικά συμπτώματα και η διάγνωση της μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο όταν η νόσος έχει προχωρήσει και έχουν γίνει μεταβολές στα αγγεία που πλέον οδηγούν σε κλινικές εκδηλώσεις. Για αυτό, και η ανάπτυξη των προαναφερθέντων δεικτών που είναι ευαίσθητοι στην ανίχνευση των πρώιμων σταδίων της αθηροσκλήρωσης είναι ύψιστης σημασίας για την επίτευξη της πρωτογενής πρόσληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της θνησιμότητάς τους[61].

1.4 Νάτριο και αγγειακή λειτουργία

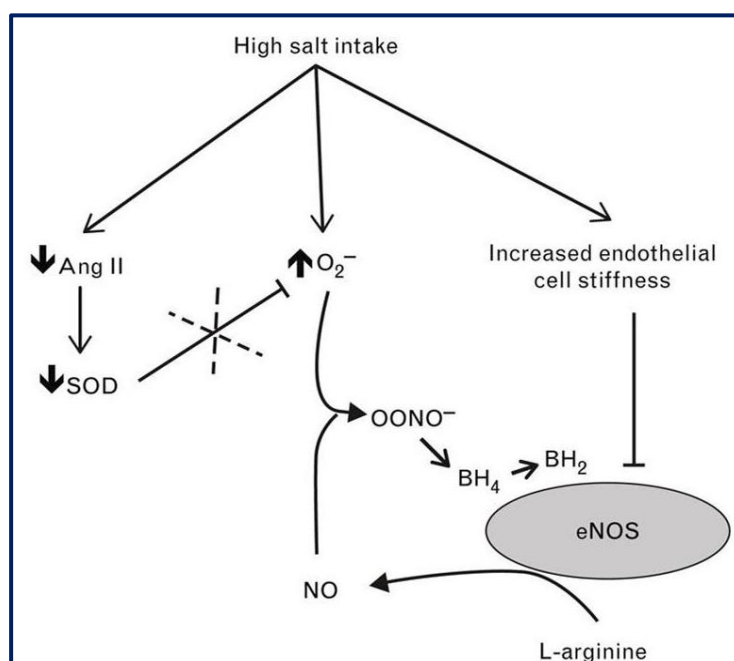
1.4.1 Επιπτώσεις αυξημένης πρόσληψης νατρίου στην αγγειακή λειτουργία

Όπως προαναφέρθηκε παραπάνω η υψηλή πρόσληψη νατρίου είναι συνηθισμένη στις βιομηχανικές χώρες και η οποία σχετίζεται με διάφορα προβλήματα υγείας. Η υψηλή πρόσληψη νατρίου έχει συσχετιστεί με επιβλαβείς επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. Μάλιστα, η συνεργιστική δράση του άλατος και της αλδοστερόνης ενισχύουν την ανάπτυξη καρδιαγγειακών επιπλοκών[78]. Αυξημένες συγκεντρώσεις εξωκυττάριου νατρίου παρουσία φυσιολογικών επιπέδων αλδοστερόνης φαίνεται να αυξάνουν τη δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και να μειώνουν τη σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η μειωμένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου θεωρείται ως συνηθισμένος μηχανισμός που προκαλεί ενδοθηλιακή βλάβη και κλινική εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου[79]. Στο εξωκυττάριο περιβάλλον αυξημένα επίπεδα νατρίου οδηγούν σε αύξηση των επιθηλιακών διαύλων νατρίου και στη καταστροφή του ενδοθηλιακού γλυκοκάλικα, με αποτέλεσμα να επιτρέπεται η είσοδος του νατρίου στο εσωτερικό και παρουσιάζεται κυτταρική ακαμψία[13]. Επίσης, πρόσφατα στοιχεία έχουν δείξει ότι φυσιολογικά μεγάλο εύρος του συνολικού σωματικού νατρίου δεσμεύεται στο δίκτυο των γλυκοζαμινογλυκάνων (GAG) που ρυθμίζουν τη συγκέντρωση νατρίου και παίζουν σημαντικό ρόλο στην ομοιοστάση των υγρών και στη λειτουργία του ενδοθηλίου. Αν λοιπόν, υπάρχει πολύ υψηλή συγκέντρωση νατρίου στο δίκτυο GAG, μέσω της αυξημένης διαιτητικής πρόσληψης, η διαμόρφωση των μακρομορίων του δικτύου θα μεταβληθεί οδηγώντας σε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και τελικά σε απώλεια της ακεραιότητας του και της ρυθμιστικής ικανότητας του. Αύτη η δυσλειτουργία μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική στη ρύθμιση της υπέρτασης των αλατο-ευαίσθητων ατόμων[80].

Υπάρχουν πιθανοί μηχανισμοί που εξηγούν πως η υψηλή πρόσληψη αλατιού μειώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία. Το οξειδωτικό στρες πιστεύεται ευρέως ότι συμβάλει στην ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου και μια αύξηση των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) είναι ένας μηχανισμός με τον οποίο μια δίαιτα υψηλή σε αλάτι φαίνεται ότι βλάπτει την ενδοθηλιακή λειτουργία[13]. Μελέτες δείχνουν ότι μεγαλύτερη ποσότητα ανιόντος υπεροξειδίου εμφανίζεται στις αρτηρίες[17, 18, 81] και στα φλεβίδια σε μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα αλατιού[17, 18]. Αυτή η μεγάλη ποσότητα υπεροξειδίου μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου, καθώς πραγματοποιείται ταχεία αντίδραση μεταξύ τους[13]. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου μπορούν να οδηγήσουν και σε οξείδωση της τετραϋδροβιοπερίνης (BH₄), έναν κρίσιμο συμπαράγοντα για την ενδοθηλιακή συνθετάση του μονοξειδίου του

αζώτου, και κατ' επέκταση σε μειωμένη σύνθεση μονοξειδίου του αζώτου και αυξημένη παραγωγή υπεροξειδίου[13].

Εκτός από την αυξημένη παραγωγή των δραστικών μορφών οξυγόνου, η μείωση της ενδογενούς αντιοξειδωτικής ικανότητας για τη δέσμευση των ROS πιθανόν να παίζουν ρόλο στα επιβλαβή αποτελέσματα της υψηλής συγκέντρωσης άλατος. Η δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD) είναι σημαντική για τη δέσμευση του υπεροξειδίου και μια διαίτα υψηλή σε αλάτι έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την έκφραση και τη δραστηριότητα της SOD[82, 83]. Ο μηχανισμός με τον οποίο το άλας μειώνει τη δισμουτάση του υπεροξειδίου είναι μέσω της καταστολής της αγγειοτενσίνης II που συμβαίνει σε διαίτα με υψηλή περιεκτικότητα αλατιού. Τα ευρήματα αυτά έχουν φανεί από μελέτες που έχουν γίνει σε πειραματόζωα, αλλά η επίδραση της υψηλής πρόσληψης αλατιού στη καταστολή της αγγειοτενσίνης δεν έχει ελεγχθεί σε ανθρώπους. Στην εικόνα⁶ που ακολουθεί περιγράφονται κάποιοι μηχανισμοί με τους οποίους η υψηλή πρόσληψη αλατιού οδηγεί σε μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα μονοξειδίου του αζώτου[13].



Εικόνα 8. Πιθανοί μηχανισμοί μείωσης του NO

⁶High:Υψηλή, salt:αλάτι, intake:πρόσληψη, Ang II:Αγγειοτενσίνη II, SOD:δισμουτάση του υπεροξειδίου, O₂⁻:υπεροξειδίο, OONO⁻:υπεροξυ-νιτρώδη, NO:μονοξείδιο του αζώτου, BH₄:τετραϋδροβιοπτερίνη, Increased:αυξημένη, endothelial:ενδοθηλιακά, cell:κύτταρα, stiffness:σκληρία, eNOS:ενδοθηλιακή σύνθεση νιτρικού οξέος, L-arginine:L-αργινίνη

1.4.2 Νάτριο και δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης

Το νάτριο φαίνεται να επηρεάζει το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας (IMT). Προοπτική συγχρονική μελέτη εξέτασε αν η πρόσληψη νατρίου σχετίζεται θετικά με τον δείκτη IMT σε υπέρβαρους και παχύσαρκους ενήλικες με φυσιολογική αρτηριακή πίεση. Ο αριθμός του δείγματος ήταν 258 και η μέτρηση του νατρίου έγινε με συλλογή ούρων 24ώρου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπάρχει μια θετική σχέση του IMT και το αυξημένο νάτριο ούρων. Στο δείγμα των ανθρώπων όπου υπήρχε το υψηλότερο ποσοστό νατρίου στα ούρα υπήρχαν στατιστικά σημαντικές υψηλότερες μέσες τιμές IMT σε σχέση με την ομάδα που είχε χαμηλότερο νάτριο ούρων[84].

Μελέτες έχουν ελέγξει και την επίδραση του αλατιού στο δείκτη FMD. Σε μια τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη συμμετείχαν άνθρωποι με φυσιολογική αρτηριακή πίεση οι οποίοι κατανάλωναν για 7 ημέρες μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε αλάτι και για άλλες 7 ημέρες δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε αλάτι. Η δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε αλάτι οδήγησε σε μείωση του FMD (Flow Mediated Vasodilation)[85]. Σε άλλη μελέτη μέτρησαν το FMD μετά από τη κατανάλωση γευμάτων που είχαν διαφορετική ποσότητα νατρίου. Το πρώτο γεύμα είχε 65 mmol Na και το FMD ήταν αισθητά μειωμένο σε σχέση με το δεύτερο γεύμα που περιείχε 5 mmol Na[79].

Μελέτες σε ζώα με υπέρταση αποδεικνύουν ότι η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη αλατιού μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή σκληρία ανεξάρτητα από την υπέρταση[86]. Μειωμένη πρόσληψη νατρίου έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνει την αρτηριακή σκληρία σε υπέρτασικούς ανθρώπους[87, 88]. Συγχρονικές μελέτες σε ανθρώπους αποδεικνύουν μια ανεξάρτητη επίδραση του αλατιού στην αρτηριακή σκληρία. Σε μια μελέτη κινέζικου πληθυσμού υπήρχαν δυο ομάδες: αγροτικός πληθυσμός που κατανάλωνε μικρότερη ποσότητα αλατιού από έναν αστικό πληθυσμό. Ο δείκτης PWV (Pulse Wave Velocity) που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας ήταν χαμηλότερη στον αγροτικό πληθυσμό[89]. Σε άλλη μελέτη μέτρησαν την επίδραση του νατρίου στην αρτηριακή σκληρία με το δείκτη AI (Augmentation index). Σύγκριναν τη τιμή του AI μεταξύ δυο γευμάτων με το ένα να έχει 65 mmol νατρίου και το άλλο 5 mmol. Το AI αυξήθηκε και στα δύο γεύματα, όμως η αύξηση του ήταν σημαντικά μεγαλύτερη μετά το υψηλό γεύμα σε νάτριο ($4,5\% \pm 1$) σε σχέση με το γεύμα χαμηλότερου νατρίου ($2,3\% \pm 0,8$)[79].

Όσον αφορά την επίδραση του νατρίου στους δείκτες της μικροκυκλοφορίας μια μελέτη εξέτασε την επίδραση του διαιτητικού νατρίου στις μικροαγγειακές απαντήσεις του

δέρματος. Σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν 12 ενήλικες (ηλικίας 31 ± 2 χρόνια) με φυσιολογική πίεση και οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δυο δίαιτες όπου διήρκεσαν 7 ημέρες, μια με χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο 20 mmol/ημέρα και η δεύτερη με υψηλή περιεκτικότητα σε νάτριο 350 mmol/ημέρα. Η μέτρηση του νατρίου έγινε μετά από 24ωρη συλλογή ούρων. Όλα τα δεδομένα εκφράστηκαν ως ποσοστό της μέγιστης αγωγιμότητας των δερματικών αγγείων (CVC). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μέγιστη τιμή του CVC μειώθηκε κατά τη διάρκεια της δίαιτας με υψηλή περιεκτικότητα νατρίου ($80\% \pm 2$) σε σχέση με τη δίαιτα χαμηλού νατρίου (93,1%). Συνεπώς, τα ευρήματα δείχνουν ότι η διαιτητική πρόσληψη νατρίου προκαλεί μείωση της μικροαγγειακής λειτουργίας ανεξάρτητα από την αρτηριακή πίεση[20]. Μελέτες που να εξετάζουν τη διαιτητική πρόσληψη νατρίου με άλλους δείκτες της μικροκυκλοφορίας όπως η αγγειακή ανάλυση του αμφιβληστροειδούς δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

1.5 Σκοπός

Τα τελευταία χρόνια ολοένα και περισσότερες μελέτες πραγματοποιούνται για να ελέγξουν τις επιπτώσεις του νατρίου στην υγεία καθώς, όπως αναφέρθηκε η ημερήσια πρόσληψη του σε παγκόσμιο επίπεδο είναι υψηλότερη των αναγκών. Μεγάλο ποσοστό της ημερήσιας πρόσληψης νατρίου προέρχεται από τα επεξεργασμένα και βιομηχανοποιημένα τρόφιμα. Πέραν της υπέρτασης, το επιστημονικό ενδιαφέρον έχει αρχίσει να στρέφεται και σε άλλες άμεσες συνέπειες της υψηλής διαιτητικής πρόσληψης νατρίου που πιθανόν να αυξάνουν το κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα. Σύμφωνα με κάποιες μελέτες η υψηλή ποσότητα νατρίου ή αλατιού φαίνεται να επιδρά στη λειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων, να αυξάνει την αρτηριακή σκληρία και κατ' επέκταση να σχετίζεται με καρδιαγγειακές επιπλοκές.

Οι μελέτες που διερευνούν τη σχέση του νατρίου με τους δείκτες της υποκλινικής αθηρωμάτωσης είναι ελάχιστες και δεν καταλήγουν σε σαφή συμπεράσματα. Επίσης, οι μελέτες αυτές περιορίζονται στην μελέτη δεικτών υποκλινικής αθηρωμάτωσης μόνο στο επίπεδο της μακροκυκλοφορίας και όχι της μικροκυκλοφορίας. Επομένως, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από μελέτες με μεγάλο δείγμα πληθυσμού που να συσχετίζουν τη πρόσληψη νατρίου με την υποκλινική αθηρωμάτωση τόσο για τους δείκτες της μακροκυκλοφορίας όσο και της μικροκυκλοφορίας σε ενήλικες.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής σχέσης του προσλαμβανόμενου νατρίου που υπάρχει στα τρόφιμα με δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης τόσο στη μακροκυκλοφορία όσο και στη μικροκυκλοφορία σε ενήλικα άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.

2. Μεθοδολογία

2.1 Πειραματικό πρωτόκολλο

Η συγκεκριμένη πτυχιακή εργασία είναι μέρος μιας μεγάλης συγχρονικής μελέτης που διεξάγεται στο εργαστήριο καρδιαγγειακής έρευνας της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό». Αυτή η έρευνα εξακολουθεί να βρίσκεται σε εξέλιξη στοχεύοντας στη συλλογή δεδομένων για περισσότερα από 2000 άτομα. Το χρονικό διάστημα στο οποίο αναφέρεται η δοθείσα μελέτη είναι ο Οκτώβριος του 2013 μέχρι τον Ιούνιο του 2016. Όλοι οι εθελοντές που συμμετείχαν κλήθηκαν να προσέλθουν στο εργαστήριο νωρίς το πρωί και ύστερα από 30 λεπτά εγκλιματισμού στο περιβάλλον του χώρου, υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών και σε πλήρη αγγειολογικό έλεγχο. Κατά την επίσκεψη των εθελοντών στο εργαστήριο και την πραγματοποίηση όλων των εξετάσεων απαραίτητη προϋπόθεση ήταν η οκτάωρη νηστεία από οποιοδήποτε τρόφιμο και ρόφημα, η αποχή από το κάπνισμα και από τη λήψη φαρμακευτικών ουσιών. Μετά την επίσκεψη των συμμετεχόντων στο εργαστήριο πραγματοποιήθηκε διατροφική αξιολόγηση με δύο τηλεφωνικές ανακλήσεις 24ώρου.

2.2 Πληθυσμός δείγματος

Το δείγμα της παρούσας μελέτης αποτελείται από πληθυσμό 786 ατόμων, εκ των οποίων το 51,8% είναι άνδρες και το 48,2% είναι γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα $52,2 \pm 13,4$ έτη και μέσο όρο Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) τα $27,5 \pm 5 \text{ kg/m}^2$. Σε μικρότερο δείγμα του πληθυσμού, εκτός από τις προαναφερθείσες μετρήσεις πραγματοποιήθηκε και εκτίμηση της μικροκυκλοφορίας. Το δείγμα αυτό αποτελείται από 241 άτομα εκ των οποίων 52,7% είναι άνδρες και το 47,3% γυναίκες, έχουν μέσο όρο ηλικίας τα $53 \pm 12,9$ έτη και μέσο όρο Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜ) $27,5 \pm 5,4 \text{ kg/m}^2$. Τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά του πληθυσμού αναφέρονται στους πίνακες 3 και 10 στο κεφάλαιο των αποτελεσμάτων. Ο σκοπός για τον οποίο οι εθελοντές επισκέφθηκαν το συγκεκριμένο εργαστήριο ήταν η εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου που διατρέχουν. Για τη συμμετοχή τους στην ερευνητική διαδικασία προηγήθηκε η γραπτή συγκατάθεση των συμμετεχόντων και το πρωτόκολλο της μελέτης έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής του Νοσοκομείου.

2.3 Μετρήσεις

2.3.1 Μέτρηση ύψους-σωματικού βάρους

Το σωματικό βάρος των εθελοντών μετρήθηκε με λιπομετρητή (Tanita Body Composition Analyzer, BC-418) με ακρίβεια ± 100 γραμμάρια. Οι συμμετέχοντες κατά τη διάρκεια της ζύγισης δε φορούσαν υποδήματα και είχαν όσο το δυνατόν ελαφρύτερη ενδυμασία.



Εικόνα 9. Λιπομετρητής Tanita Body Composition Analyzer BC-418

Η μέτρηση του ύψους πραγματοποιήθηκε με φορητό αναστημόμετρο (SECA 213) με ακρίβεια mm. Σύμφωνα λοιπόν, με τις παραπάνω μετρήσεις υπολογίσθηκε ο ΔΜΣ των συμμετεχόντων εφαρμόζοντας την εξίσωση: $\Delta\text{Μ}\Sigma = \Sigma.B(\text{kg}) / \Upsilon\psi\omicron\varsigma^2(\text{m})$.



Εικόνα 10. Αναστημόμετρο SECA 213

2.3.2 Έλεγχος των αγγείων

Όλες οι μετρήσεις που συμπεριλήφθηκαν στον αγγειακό έλεγχο πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο εξεταστή, ο οποίος δεν είχε καμιά ενημέρωση για τα ιατρικά και διατροφικά στοιχεία των εξεταζόμενων. Στη συνέχεια, περιγράφονται αναλυτικά οι μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν.

2.3.2.1 Εκτίμηση της μακροκυκλοφορίας

Μέτρηση Περιφερικής Πίεσης

Η μέτρηση της περιφερικής πίεσης πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του ηλεκτρονικού πιεσόμετρου βραχίονα (Microlife WatchBP Pro). Σε κάθε εξεταζόμενο η μέτρηση έλαβε χώρα τρεις φορές στη δεξιά βραχιόνια αρτηρία, ύστερα από τη παραμονή σε ύπτια θέση για δέκα λεπτά. Στη συνέχεια, έγινε υπολογισμός και καταγραφή του μέσου όρου των τριών μετρήσεων.

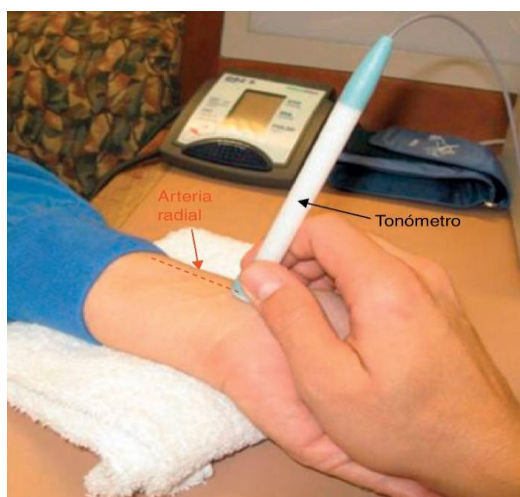


Εικόνα 11. Ηλεκτρονικό πιεσόμετρο Microlife WatchBP Pro

Αξιολόγηση των κεντρικών πιέσεων και του δείκτη AI

Στην 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), καθώς πληρεί τις απαραίτητες προδιαγραφές, όπως αυτές ορίζονται από την Ευρωπαϊκή Εταιρία Έρευνας των Αρτηριών (European Artery Research society)[90].

Το τονόμετρο είναι ένας αισθητήρας του οποίου η μορφή 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 διεξάγεται σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα. Για την εφαρμογή της τονομετρίας απαραίτητη προϋπόθεση είναι η παραμονή του εξεταζόμενου σε άνετο και ήρεμο περιβάλλον για 15-30 λεπτά έως ότου εγκλιματιστεί και σταθεροποιηθεί η πίεσή του. Έπειτα, γίνεται μέτρηση της αρτηριακής πίεσης του με τη βοήθεια σφυγμομανομέτρου και αρχίζει 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 θα δώσει τις 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 τριχοειδή.



Εικόνα 12. Η μέθοδος της τονομετρίας

Αξιολόγηση δείκτη PWV

Χρησιμοποιώντας την ίδια συσκευή υπολογίζεται και 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[91]. Η σχέση αυτή εκφράζεται από την ακόλουθη εξίσωση, η οποία χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό του PWV:
$$PWV = \frac{\text{απόσταση (m)}}{\text{χρόνος διέλευσης (s)}}$$

Η λήψη των διαφορετικών κυμάτων παλμού πραγματοποιήθηκε σε δύο διαφορετικά σημεία, τη δεξιά ή αριστερή καρωτίδα και την αριστερή μηριαία αρτηρία. Για να υπολογισθεί η

μεταξύ τους απόσταση όσο το δυνατόν καλύτερα, πρέπει να αφαιρείται το τμήμα που υπάρχει ανάμεσα στη δεξιά καρωτίδα και τη στερνική εγκοπή, καθώς επίσης και το τμήμα μεταξύ της αριστερής μηριαίας αρτηρίας και της στερνικής εγκοπής.



Εικόνα 13. Sphygmocor Atcor

Μέτρηση IMT

Η εκτίμηση του πάχους του έσω χιτώνα (intima-media thickness, IMT) πραγματοποιήθηκε με τη χρήση υπερήχων στις καρωτιδικές αρτηρίες με τη βοήθεια του υπερηχοτομογράφου Vivid 7 Pro, General Electric. Η μέτρηση του IMT έγινε από τον ίδιο εξεταστή για όλους τους συμμετέχοντες, ώστε να αποφευχθεί η μεταβλητότητα στις τιμές λόγω διαφορετικών χειριστών.



Εικόνα 14. Υπερηχοτομογράφος Vivid 7 Pro, General Electric

Με τη χρήση του υπερηχοτομογράφου απεικονίζονται η δεξιά και αριστερή καρωτίδα και προσδιορίζονται τρία διαφορετικά τμήματα της κάθε αρτηρίας:

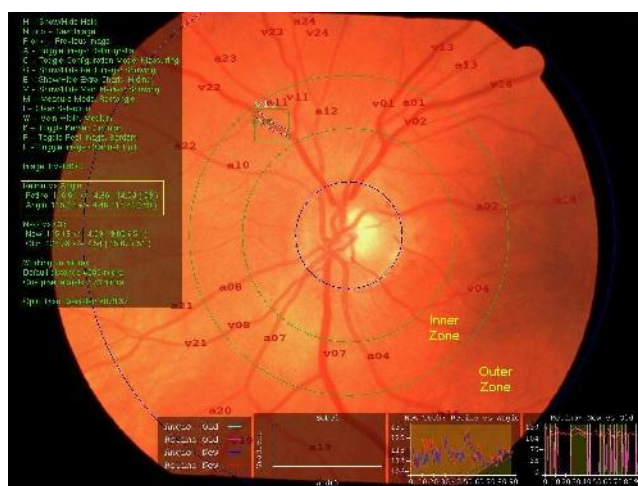
1. Η κοινή καρωτίδα, η οποία ορίζεται ως το τμήμα που απέχει 1 cm από το σημείο διάτασης της καρωτίδας.
2. Ο καρωτιδικός βολβός, ο οποίος ορίζεται ως το τμήμα ανάμεσα στο σημείο διάτασης της καρωτίδας και στο σημείο διαχωρισμού της ροής.
3. Η εσωτερική καρωτίδα, η οποία ορίζεται ως το αρτηριακό τμήμα μήκους 1 cm που απέχει το περισσότερο από το σημείο διαχωρισμού της ροής.

Χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος τριών μετρήσεων του πάχους του έσω 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 IMT. Στη συνέχεια, γινόταν εντοπισμός της πλάκας με το μεγαλύτερο μέγεθος και αποθηκευόταν η καλύτερη απεικόνισή της ψηφιακά[92].

2.3.2.2 Εκτίμηση της μικροκυκλοφορίας

Μέτρηση της διαμέτρου του αμφιβληστροειδούς

Οι δύο οφθαλμοί των εξεταζομένων φωτογραφήθηκαν με μια ψηφιακή μη μυδριατική κάμερα (Topcon TRC-NW8) μετά από 5 λεπτά προσαρμογής στο σκοτάδι. Λήφθηκε μια εικόνα του αμφιβληστροειδούς για κάθε οφθαλμό με επίκεντρο τον οπτικό δίσκο. Κατόπιν, όλες οι εικόνες βαθμολογήθηκαν ποσοτικά από έναν παθολόγο χωρίς να γνωρίζει τα κλινικά δεδομένα των εξεταζόμενων. Οι διάμετροι των 6 μεγαλύτερων αρτηριδίων και φλεβιδίων του αμφιβληστροειδούς και από τους δύο οφθαλμούς, που περνούν μέσα από μια ζώνη οπτικού δίσκου με διάμετρο μεταξύ 0,5 και 1,0 μετρήθηκαν και αναλύθηκαν με τη χρήση ενός στατικού αναλυτή των αγγείων του αμφιβληστροειδούς και του λογισμικού Vesselmap 2 (Visualis, Imedos Systems UG)[93].



Εικόνα 15. Μελέτη αγγείων του αμφιβληστροειδούς

Όλες οι μετρήσεις που προέκυψαν συνοψίστηκαν με τη χρήση ειδικών τύπων[94] για τον υπολογισμό του ισοδυνάμου της κεντρικής αρτηρίας (CRAE) και του ισοδυνάμου της κεντρικής φλέβας (CRVE) του αμφιβληστροειδούς (ξεχωριστά για κάθε οφθαλμό), που αντιπροσωπεύουν το μέσο εσωτερικό διαμέτρημα του αρτηριδίου και του φλεβιδίου του αμφιβληστροειδούς αντίστοιχα. Η επαναληψιμότητα των αγγειακών μετρήσεων του αμφιβληστροειδούς στο εργαστήριο έχει καταγραφεί στο 0,9. Τέλος, η αναλογία του αρτηριδίου προς το φλεβίδιο (AVR) υπολογίστηκε ως το πηλίκο του CRAE προς το CRVE.

2.4 Διατροφική Αξιολόγηση

Η διατροφική αξιολόγηση των συμμετεχόντων πραγματοποιήθηκε με διπλές τηλεφωνικές ανακλήσεις εικοσιτετραώρου με χρονική απόσταση τουλάχιστον 1 εβδομάδας. Η μία εκ των δύο ανακλήσεων εικοσιτετραώρου αναφερόταν σε καθημερινή ημέρα (Δευτέρα – Παρασκευή) και η άλλη στο Σάββατο ή την Κυριακή. Η ανάκληση περιλαμβάνει λεπτομερείς πληροφορίες για το είδος και την ποσότητα των τροφίμων και των ροφημάτων που κατανάλωσαν την προηγούμενη μέρα, καθώς και επιπλέον πληροφορίες που αφορούν τις συνθήκες στις οποίες πραγματοποιούνται τα γεύματα των ατόμων, όπως η ώρα, ο τόπος, η παρουσία ή μη συνδαιτυμόνων, παράλληλες δραστηριότητες που μπορεί να λαμβάνουν χώρα, η λήψη συμπληρωμάτων τροφής και οποιοδήποτε σχόλιο/ παρατήρηση κρίνόταν απαραίτητο να καταγραφεί.

Επιπλέον, στη 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 η τηλεφωνική ανάκληση επαναλαμβανόταν κάποια άλλη μέρα. Η φόρμα της ανάκλησης 24ωρου που χρησιμοποιήθηκε παρουσιάζεται παρακάτω.

ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24ΩΡΟΥ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗΣ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

UNIQUE NUMBER:

ΝΟΣΟΣ:

ΩΡΑ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΡΟΦΗΣ	ΜΑΡΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ	ΠΟΙΟΣ ΕΤΟΙΜΑΣΕ ΤΟ ΦΑΓΗΤΟ	ΤΟΠΟΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ	ΣΥΝΔΑΙΤΗΜΟΝΕΣ	ΆΛΛΕΣ ΠΑΡΑΛΛΗΛΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ	ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Εικόνα 16. Φόρμα 24ωρης ανάκλησης

Έπειτα από τη καταγραφή των τροφίμων στη φόρμα ανάκλησης, η διατροφική πρόσληψη αναλύθηκε σε επίπεδο ομάδων τροφίμων. Οι ομάδες τροφίμων διαχωρίστηκαν σύμφωνα με τα ισοδύναμα των τροφίμων, αλλά επήλθε και περαιτέρω διαχωρισμός σε όποιες ομάδες χρειαζόταν. Επίσης, πραγματοποιήθηκε ορισμός των μερίδων της κάθε ομάδας, δηλαδή των ποσοτήτων τροφής που θεωρήσαμε ότι αντιστοιχούν σε μία μερίδα. Στο πίνακα που ακολουθεί καταγράφονται αναλυτικά οι ομάδες τροφίμων, τα τρόφιμα από τα οποία αποτελούνται και οι ποσότητες που ορίστηκαν ως μερίδες σε κάθε τρόφιμο. Με βάση αυτόν τον πίνακα τα διατροφικά δεδομένα καταχωρήθηκαν σε υπολογιστικό φύλλο excel συγκεντρωτικά για όλους τους συμμετέχοντες.

Πίνακας 2. Ομάδες τροφίμων

ΟΜΑΔΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ	ΤΡΟΦΙΜΟ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΜΕΡΙΔΑΣ	
ΟΜΑΔΑ ΓΑΛΑΚΤΟΣ	Γαλακτοκομικά χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος	Αποβουτυρωμένο γάλα	1 ποτήρι (250 ml)
		Γάλα εβαπορέ light	1 ποτήρι (250ml)
		Γάλα σόγιας	1 ποτήρι (250 ml)
		Γιαούρτι 0-2%	1 κεσεδάκι
		Γάλα από 0 έως 2%	1 ποτήρι (250ml)
		Γιαούρτι από 0 έως 2%	1 κεσεδάκι
	Γάλα πλήρες	Γάλα πλήρες	1 ποτήρι (250ml)
		Γάλα εβαπορέ πλήρες	1 ποτήρι (250ml)
		Γάλα κατσίκας	1 ποτήρι (250ml)
		Γιαούρτι πλήρες	1 κεσεδάκι
		Κεφίρ	1 ποτήρι (250ml)
ΟΜΑΔΑ ΛΑΧΑΝΙΚΩΝ	Διάφορα λαχανικά	αγγούρι	½ μέτριο
		αγκινάρα	1 μέτρια
		αντίδια	½ φλιτζάνι
		βρούβες	½ φλιτζάνι
		βλίτα	½ φλιτζάνι
		πράσα	½ φλιτζάνι
		σπαράγγια	½ φλιτζάνι
		γογγύλια	½ φλιτζάνι
		καρότα	1 μέτριο
		κολοκυθάκια	2 μέτρια
		Κρεμμύδια	1 μικρό
		κουνουπίδι	½ φλιτζάνι
		λάχανο	½ φλιτζάνι
		Λάχανο κατσαρό	½ φλιτζάνι
		Λαχανάκια Βρυξελλών	½ φλιτζάνι
		Λάχανο τουρσί	½ φλιτζάνι
		Χυμός τομάτας ή λαχανικών χωρίς αλάτι	½ φλιτζάνι
		μανιτάρια	5 τεμάχια
		μαρούλι	½ φλιτζάνι
		μελιτζάνες	1 μέτρια
		μπρόκολο	½ φλιτζάνι
		μπάμιες	½ φλιτζάνι
		παντζάρια	2 μέτρια
		πιπεριές	1 μέτρια
		ραπανάκια	2 μικρά
		ραδίκια	½ φλιτζάνι
		σέλινό	½ φλιτζάνι
		σπανάκι	½ φλιτζάνι
		τομάτες	1 μέτρια
		αρακάς	½ φλιτζάνι
		Φασολάκια πράσινα με καρπό	½ φλιτζάνι
		Καλαμπόκι βραστό	½ φλιτζάνι
		Καλαμπόκι ολόκληρο	1 μέτριο

	ΟΜΑΔΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ	ΤΡΟΦΙΜΟ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΜΕΡΙΔΑΣ		
ΟΜΑΔΑ ΟΣΠΡΙΑ	Μαγειρευμένα και στραγγισμένα	κουκιά	½ φλιτζάνι		
		φασόλια	½ φλιτζάνι		
		φακές	½ φλιτζάνι		
		φάβα	½ φλιτζάνι		
		ρεβίθια	½ φλιτζάνι		
ΟΜΑΔΑ ΠΑΤΑΤΑΣ		Πατάτες βραστές	1 μικρή		
	Μαγειρεμένες	Πατάτες ψητές	1 μικρή (5-6 κομμάτια)		
		Πατάτες τηγανητές	4-5 κομμάτια		
		Πουρές πατάτας	½ φλιτζάνι		
ΟΜΑΔΑ ΦΡΟΥΤΩΝ	Φρούτα + Φυσικοί Χυμοί	ανανάς	½ φλιτζάνι		
		μανταρίνι	2 μικρά		
		αχλάδι	1 μέτριο		
		νεκταρίνι	1 μέτριο		
		βερίκοκα	2 μικρά		
		Πορτοκάλι	1 μέτριο		
		Γκρέιπ φρουτ	1 μέτριο		
		πεπόνι	1 φλιτζάνι		
		δαμάσκηνα	2 μέτρια		
		ροδάκινο	1 μέτριο		
		καρπούζι	1 φέτα		
		Σταφύλια	10 μικρά		
		κεράσια	½ φλιτζάνι (~10 μικρά)		
		Σταφίδες	1 κουτ. σούπας		
		μάνγκο	½ μικρό		
		φράουλες	1 φλιτζάνι		
		μήλο	1 μέτριο		
		μπανάνα	1 μικρή		
		αβοκάντο	1 μικρό		
		μούρα	½ φλιτζάνι		
		Χυμός ανανά	½ φλιτζάνι		
		Χυμός μήλου	½ φλιτζάνι		
		Χυμός πορτοκαλιού	½ φλιτζάνι		
		Χυμός σταφυλιού	½ φλιτζάνι		
		Χυμός Δαμάσκηνου	½ φλιτζάνι		
		Χυμός γκρέιπφρουτ	½ φλιτζάνι		
			Επεξεργασμένοι Χυμοί	Όλοι οι τυποποιημένοι χυμοί του εμπορίου	½ φλιτζάνι

ΟΜΑΔΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ	ΤΡΟΦΙΜΟ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΜΕΡΙΔΑΣ
ΟΜΑΔΑ ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΩΝ	Ψωμί του τοστ	1 φέτα
	Ατομικά φρατζολάκια	1 τμχ
	Ψωμί τύπου hot dog	1 τμχ
	φρυγανιές	2 τμχ
	Πίτα για σουβλάκι	½ τμχ
	Κουλούρι Θεσσαλονίκης	½ τμχ
	αλεύρι	½ φλιτζάνι
	Ψωμί λευκό φούρνου	1 μικρή φέτα
	Ρύζι λευκό μαγειρεμένο	½ φλιτζάνι
	Μακαρόνια λευκά (όλων των τύπων)	½ φλιτζάνι
	Κορν φλέικς, λευκά δημητριακά	½ φλιτζ
	Ψωμί του τοστ	1 φέτα
	Φρυγανιές	2 τμχ
	Πίτα για σουβλάκι	½ τμχ
	Κουλούρι Θεσσαλονίκης	½ τμχ
	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
	Μούσλι	½ φλιτζανιού
	Πίτουρο σιταριού	½ φλιτζάνι
ΟΜΑΔΑ ΣΦΟΛΙΑΤΟΕΙΔΗ	Κασερόπιτα, τυρόπιτα, ζαμπονοτυρόπιτα, κρουασάν ζαμπόν τυρί	1 μέτριο

ΟΜΑΔΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ	ΤΡΟΦΙΜΟ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΜΕΡΙΔΑΣ
ΟΜΑΔΑ ΚΡΕΑΤΟΣ	Κρέας λευκό	Κοτόπουλο γαλοπούλα πάπια Κουνέλι 60 γραμμάρια 60 γραμμάρια 60 γραμμάρια 60 γραμμάρια
	Κρέας κόκκινο	μοσχάρι, χοιρινό, αρνί, κατσίκι, εντόσθια, κιμάς 60 γραμμάρια.
	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 γραμμάρια
	Τυρί πλούσιο σε λίπος	ανθότυρο, φέτα, μοτσαρέλα, γραβιέρα, κασέρι, κεφαλογραβιέρα, κεφαλοτύρι, μετσοβόνη, κοπανιστή, παρμεζάνα 30 γραμμάρια
		cheddar, edam Όλα με λίπος >20% 1 φέτα
ΟΜΑΔΑ ΨΑΡΙΩΝ	Θαλασσινά	μύδια, καβούρι, αστακός, γαρίδες, στρείδια 60 γραμμάρια
	Ψάρια	όλα φρέσκα και κατεψυγμένα 60 γραμμάρια
ΟΜΑΔΑ ΑΥΓΟΥ	Αυγό βραστό	1 μικρό
	Ομελέτα	½ μερίδας εστιατορίου
	Αυγό τηγανιτό	1 μικρό

	ΟΜΑΔΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ	ΤΡΟΦΙΜΟ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΜΕΡΙΔΑΣ
ΟΜΑΔΑ ΛΙΠΟΥΣ	Ομάδα ελαιόλαδο	Ελαιόλαδο	φορές ανά ημέρα
	Ομάδα ταχίνι/ φυστικοβούτυρο/ μαργαρίνη	μαργαρίνη, ταχίνι, φυστικοβούτυρο	1κ. Γλυκού
	Ομάδα κορεσμένου λίπους	Βούτυρο	1 κ. Γλυκού
	Ομάδα ελιές	Ελιές	5 μεγάλες ή 10 μικρές
ΟΜΑΔΑ ΣΑΛΤΣΕΣ/ DRESSINGS	dressings	μαγιονέζα(light), κέτσαπ, μoustάρδα	1 κ. Σούπας
	Λιπαρές σάλτσες/ dressings	καρμπονάρα, μπεσαμέλ, ροκφόρ, χίλια νησιά, μαγιονέζα(full fat)	1 κ. Σούπας
ΟΜΑΔΑ ΞΗΡΩΝ ΚΑΡΠΩΝ	Αμύγδαλα	1 μερίδα ~ 30 γραμμάρια	
ΟΜΑΔΑ ΡΟΦΗΜΑΤΩΝ	Ομάδα τσάι	1 φλιτζάνι	
	Ομάδα καφές	1 φλιτζάνι	
	Αναψυκτικά τύπου light	1 ποτήρι (250 ml)	
	Αναψυκτικά με ζάχαρη	1 ποτήρι (250 ml)	
ΟΜΑΔΑ ΓΛΥΚΩΝ	Γλυκά άπαχα	παγωτό ξυλάκι 0%, γρανίτα	1 τμχ

		ζελέ φρούτων	1 κεσεδάκι
		Παστέλι	½ τεμάχιο
		Κομπόστες	½ φλιτζάνι (~3 κομμάτια)
		γλυκά του κουταλιού	1 κ. Γλυκού
	Γλυκά πλούσια σε ζάχαρη και κορεσμένο λίπος	εκμέκ, γαλακτομπούρεκο, πάστες (σοκολατίνα, αμυγδάλου κλπ), τούρτες, Τούρτες παγωτό, ραβανί, σάμαλι, καρυδόπιτα	1 μικρό κομμάτι
		παγωτό ξυλάκι, παγωτό κυπελάκι	1 τμχ
		παγωτό (οικογενειακό)	2 μπάλες
		Ρυζόγαλο	1 μικρό μπολ
		σοκολάτα υγείας/κουβερτούρα, σοκολάτα γάλακτος, σοκολάτα λευκή, σοκολάτα αμυγδάλου	6 πλακίδια
		τσουρέκι, κέικ	1 φέτα
		μπισκότα, κουλούρια	2 μικρά
		κρουασάν σοκολάτας	½ τεμάχιο
		Λουκουμάδες	2 μικροί
		Μελομακάρονο Κουραμπιές	1 μέτριο
		Τουλούμπα	1 τμχ μικρό
		Ζάχαρη	1 κ. Γλυκού
		Φρουκτόζη + Υποκατάστατα Ζάχαρης, μαρμελάδα, μέλι	1 κ. Γλυκού
	ΟΜΑΔΑ SNACKS	Πατατάκια Γαριδάκια Κρακεράκια Ποπ κορν έτοιμο	1 φλιτζάνι

ΟΜΑΔΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ	ΤΡΟΦΙΜΟ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΜΕΡΙΔΑΣ	
ΟΜΑΔΑ ΑΛΚΟΟΛ	Υψηλόβαθμα ποτά	τζιν, βότκα, ουίски, 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	1 ποτήρι κρασιού (~125 ml)
		αφρώδης οίνος (λευκός/ κόκκινος/ ροζέ)	1 ποτήρι κρασιού (~125 ml)
	Μπίρα	1 ποτήρι (250 ml)	
ΟΜΑΔΑ FAST FOOD	Πίτσα	1 κομμάτι μικρό	
	Burger	1 μέτριο	
	Hot dog	1 μέτριο	

Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε διατροφική ανάλυση σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά με τη χρήση του προγράμματος nutritionist pro (Axxya Systems Nutritionist Pro TM 2011). Στο πρόγραμμα αυτό πραγματοποιείται καταχώρηση των στοιχείων των ασθενών και στη συνέχεια εισάγονται όλα τα γεύματα και τα τρόφιμα που κατανάλωσαν σύμφωνα με τις δύο εικοσιτετράωρες ανακλήσεις που έχουν πραγματοποιηθεί. Ακολούθως, το πρόγραμμα αναλύει και παρουσιάζει τις μέσες προσλήψεις όλων των μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών, όπως αυτές προκύπτουν από τις δύο ανακλήσεις 24ώρου.

2.5 Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος 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.

Εφαρμόστηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για την εκτίμηση των συσχετίσεων μεταξύ των αγγειακών δεικτών της μακροκυκλοφορίας και μικροκυκλοφορίας και του νατρίου, του καλίου και του λόγου νατρίου προς κάλιο που περιέχονται στα τρόφιμα.

Συγκεκριμένα, για τη μακροκυκλοφορία εφαρμόστηκαν δύο διαφορετικά μοντέλα με βάση τη διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες:

Μοντέλο 1: Έγινε διόρθωση για την ηλικία και το φύλο.

Μοντέλο 2: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, το διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία, την ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών, τις θερμίδες, τα φάρμακα της υπέρτασης, τα φάρμακα του διαβήτη και τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία.

Επίσης, για τη μικροκυκλοφορία εφαρμόστηκαν 2 διαφορετικά μοντέλα με βάση τη διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες:

Μοντέλο 1: Έγινε διόρθωση για την ηλικία και το φύλο.

Μοντέλο 2: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, το διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών, τις θερμίδες, τα φάρμακα του διαβήτη, τα φάρμακα δυσλιπιδαιμίας, τα φάρμακα της υπέρτασης, την ύπαρξη αυτοάνοσων νοσημάτων και τη διάμετρο του γειτονικού αγγείου (δηλαδή τη διάμετρο του αρτηριδίου αν η εξαρτημένη είναι το φλεβίδιο και αντιστρόφως).

Τα αποτελέσματα από τα μοντέλα της γραμμικής παλινδρόμησης παρουσιάζονται ως σταθμισμένοι συντελεστές b (standardized beta coefficients) και p values.

3. Αποτελέσματα

3.1 Αποτελέσματα στη μακροκυκλοφορία

3.1.1 Χαρακτηριστικά πληθυσμού

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Μεταβλητή	Τιμές
Αριθμός ατόμων	786
Ηλικία (έτη)	52,2 ±13,4
Φύλο ανδρικό (%)	51,8
Φύλο γυναικείο (%)	48,2
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	27,5 ±5
Αυτοάνοσο νόσημα (%)	44,8
Κάπνισμα (%)	22,2
Διαβήτης (%)	19,8
Υπέρταση (%)	37,6
Δυσλιπιδαιμία (%)	31,1
Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων (%)	14,5
Περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	130 ± 18,2
Περιφερική διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	78,3 ± 10,8
Κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	118,9 ±18,6
Κεντρική διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	78,3 ± 10,8
PWV(m/s)	8,5 ± 2,2
AI(%)	24,2 ± 13,9
IMT αριστερής καρωτίδας(mm)	0,7 ± 0,2
IMT δεξιής καρωτίδας(mm)	0,7 ± 0,2
Θερμίδες (kcal)	1730,4 ± 637,1
Νάτριο (mg)	1774 ± 994,3
Κάλιο (mg)	2375 ± 1009,2
Νάτριο/Κάλιο	0,8 ± 0,5

Όλες οι μεταβλητές εκφράζονται ως τιμή ± τυπική απόκλιση ή ως ποσοστό.

3.1.2 Συσχέτιση της κατανάλωσης νατρίου και καλίου με δείκτες πρόωμης αθηρωμάτωσης στη μακροκυκλοφορία

Για την πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικά μοντέλα με βάση τη διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Οι περιγραφές του κάθε μοντέλου παρατίθενται παρακάτω:

Μοντέλο 1: Έγινε διόρθωση για την ηλικία και το φύλο.

Μοντέλο 2: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, το διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία, την ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών, τις θερμίδες, τα φάρμακα της υπέρτασης, τα φάρμακα του διαβήτη και τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία.

Και στα δύο μοντέλα, αναλύθηκαν οι πιθανές συσχετίσεις της κατανάλωσης νατρίου, καλίου και του λόγου νατρίου προς κάλιο με τους δείκτες Κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση, Κεντρική διαστολική αρτηριακή πίεση, PWV, AI, IMT αριστερής καρωτίδας, IMT δεξιάς καρωτίδας. Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες.

Πίνακας 4.

Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του νατρίου, καλίου και τον λόγο αυτών (ανεξάρτητη μεταβλητή) με την **κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2	
Συνιστώσες	b	p-value	b	p-value
Κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση				
Νάτριο	0,001	0,973	0,049	0,283
Κάλιο	-0,008	0,821	-0,004	0,930
Νάτριο/Κάλιο	0,036	0,307	0,054	0,111

b: σταθμισμένοι συντελεστές b

Πίνακας 5.

Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του νατρίου, καλίου και τον λόγο αυτών (ανεξάρτητη μεταβλητή) με την **κεντρική διαστολική αρτηριακή πίεση** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2	
Συνιστώσες	b	p-value	b	p-value
Κεντρική διαστολική αρτηριακή πίεση				
Νάτριο	0,012	0,758	0,036	0,456
Κάλιο	-0,038	0,298	-0,027	0,542
Νάτριο/Κάλιο	0,054	0,138	0,066	0,065

Πίνακας 6.

Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του νατρίου, καλίου και τον λόγο αυτών (ανεξάρτητη μεταβλητή) με τον δείκτη **PWV** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2	
Συνιστώσες	b	p-value	b	p-value
PWV				
Νάτριο	-0,033	0,315	0,013	0,737
Κάλιο	0,015	0,636	-0,040	0,288
Νάτριο/Κάλιο	-0,026	0,404	0,005	0,154

Πίνακας 7.

Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του νατρίου, καλίου και τον λόγο αυτών (ανεξάρτητη μεταβλητή) με τον δείκτη **AI** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2	
Συνιστώσες	b	p-value	b	p-value
AI				
Νάτριο	-0,010	0,740	0,069	0,060
Κάλιο	-0,080	0,004	-0,053	0,118
Νάτριο/Κάλιο	0,061	0,028	0,066	0,016

Πίνακας 8.

Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του νατρίου, καλίου και τον λόγο αυτών (ανεξάρτητη μεταβλητή) με τον δείκτη **IMT της δεξιάς καρωτίδας** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2	
Συνιστώσες	b	p-value	b	p-value
IMT δεξιάς καρωτίδας				
Νάτριο	-0,032	0,341	0,006	0,887
Κάλιο	-0,004	0,892	-0,030	0,453
Νάτριο/Κάλιο	-0,022	0,495	-0,007	0,815

Πίνακας 9.

Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του νατρίου, καλίου και τον λόγο αυτών (ανεξάρτητη μεταβλητή) με τον δείκτη **IMT της αριστερής καρωτίδας** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2	
Συνιστώσες	b	p-value	b	p-value
IMT αριστερής καρωτίδας				
Νάτριο	-0,015	0,655	0,002	0,965
Κάλιο	-0,002	0,943	-0,005	0,894
Νάτριο/Κάλιο	-0,002	0,944	-0,008	0,810

3.2 Αποτελέσματα στη μικροκυκλοφορία

3.2.1 Χαρακτηριστικά πληθυσμού

Πίνακας 10.

Μεταβλητή	Τιμές
Αριθμός ατόμων	241
Ηλικία (έτη)	53,0 ± 12,9
Φύλο ανδρικό (%)	52,7
Φύλο γυναικείο (%)	47,3
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	27,5 ± 5,4
Αυτοάνοσο νόσημα (%)	58,7
Κάπνισμα (%)	54,3
Διαβήτης (%)	14,2
Υπέρταση (%)	46,2
Δυσλιπιδαιμία (%)	32,9
Περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	124,8 ± 16,8
Περιφερική διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	76,2 ± 10,4
CRAE Left (μm)	176,4 ± 17
CRVE Left (μm)	211,1 ± 17,5
AVR Left (μm)	0,8 ± 0,07
CRAE Right (μm)	177,1 ± 17
CRVE Right (μm)	211,9 ± 17,8
AVR Right (μm)	0,8 ± 0,07
Θερμίδες (kcal)	1935,9 ± 747,2
Νάτριο (mg)	2076,9 ± 1045,4
Κάλιο (mg)	2463,5 ± 1217,7
Νάτριο/Κάλιο	1 ± 0,6

Όλες οι μεταβλητές εκφράζονται ως τιμή ± τυπική απόκλιση ή ως ποσοστό.

3.2.2 Συσχέτιση της κατανάλωσης νατρίου και καλίου με δείκτες πρόωμης αθηρωμάτωσης στη μικροκυκλοφορία

Για την πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικά μοντέλα με βάση τη διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Οι περιγραφές του κάθε μοντέλου παρατίθενται παρακάτω:

Μοντέλο 1: Έγινε διόρθωση για την ηλικία και το φύλο.

Μοντέλο 2: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό, το κάπνισμα, τις θερμίδες, την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, το διαβήτη, τα αυτοάνοσα νοσήματα, τα φάρμακα το διαβήτη, τα φάρμακα δυσλιπιδαιμίας, τα φάρμακα της υπέρτασης και τη διάμετρο του γειτονικού αγγείου (δηλαδή τη διάμετρο του αρτηριδίου αν η εξαρτημένη είναι το φλεβίδιο και αντιστρόφως).

Και στα δύο μοντέλα, αναλύθηκαν οι πιθανές συσχετίσεις της κατανάλωσης νατρίου, καλίου και του λόγου νάτριο προς κάλιο με τους δείκτες CRAE(left), CRVE (left), AVR(left), CRAE (Right), CRVE (Right), AVR(Right). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται αναλυτικά στους ακόλουθους πίνακες:

Πίνακας 11.

Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του νατρίου, καλίου και τον λόγο αυτών (ανεξάρτητη μεταβλητή) με τον δείκτη **CRAE αριστερού οφθαλμού** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2	
Συνιστώσες	b	p-value	b	p-value
CRAE αριστερού οφθαλμού				
Νάτριο	0,087	0,251	0,057	0,463
Κάλιο	-0,063	0,382	-0,025	0,733
Νάτριο/Κάλιο	0,076	0,300	0,038	0,525

Πίνακας 12

Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του νατρίου, καλίου και τον λόγο αυτών (ανεξάρτητη μεταβλητή) με τον δείκτη **CRVE αριστερού οφθαλμού** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2	
Συνιστώσες	b	p-value	b	p-value
CRVE αριστερού οφθαλμού				
Νάτριο	0,091	0,233	0,119	0,139
Κάλιο	-0,063	0,386	0,000	0,999
Νάτριο/Κάλιο	0,062	0,399	0,021	0,736

Πίνακας 13.

Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του νατρίου, καλίου και τον λόγο αυτών (ανεξάρτητη μεταβλητή) με τον δείκτη **AVR αριστερού οφθαλμού** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2	
Συνιστώσες	b	p-value	b	p-value
AVR αριστερού οφθαλμού				
Νάτριο	0,018	0,816	0,008	0,937
Κάλιο	-0,029	0,691	-0,042	0,650
Νάτριο/Κάλιο	0,044	0,556	0,039	0,598

Πίνακας 14.

Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του νατρίου, καλίου και τον λόγο αυτών (ανεξάρτητη μεταβλητή) με τον δείκτη **CRAE δεξιού οφθαλμού** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2	
Συνιστώσες	b	p-value	b	p-value
CRAE δεξιού οφθαλμού				
Νάτριο	0,057	0,467	0,080	0,304
Κάλιο	-0,067	0,364	-0,045	0,549
Νάτριο/Κάλιο	0,040	0,597	0,031	0,603

Πίνακας 15.

Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του νατρίου, καλίου και τον λόγο αυτών (ανεξάρτητη μεταβλητή) με τον δείκτη **CRVE δεξιού οφθαλμού** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2	
Συνιστώσες	b	p-value	b	p-value
CRVE δεξιού οφθαλμού				
Νάτριο	0,019	0,809	0,028	0,734
Κάλιο	-0,027	0,713	0,061	0,436
Νάτριο/Κάλιο	-0,003	0,965	-0,024	0,705

Πίνακας 16.

Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του νατρίου, καλίου και τον λόγο αυτών (ανεξάρτητη μεταβλητή) με τον δείκτη **AVR δεξιού οφθαλμού** (εξαρτημένη μεταβλητή), με διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2	
Συνιστώσες	b	p-value	b	p-value
AVR δεξιού οφθαλμού				
Νάτριο	0,062	0,430	0,084	0,388
Κάλιο	-0,065	0,381	-0,089	0,345
Νάτριο/Κάλιο	0,070	0,348	0,063	0,410

4. Συζήτηση

Το νάτριο έχει μελετηθεί πολλές φορές για την επίδραση του στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Όμως, εκτός της υπέρτασης που αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα υπάρχουν ενδείξεις από μελέτες ότι η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη νατρίου επηρεάζει αρνητικά και άλλους παράγοντες που αυξάνουν το κίνδυνο των καρδιαγγειακών όπως είναι η διαταραχή του ενδοθηλιακής λειτουργίας των αρτηριών[17-19] και η αυξημένη αρτηριακή σκληρία[12]. Παράλληλα, υπάρχει αρνητική συσχέτιση της διαιτητικής πρόσληψης καλίου με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και με καρδιαγγειακό κίνδυνο[95], ενώ ο λόγος του νατρίου προς κάλιο έχει ταυτοποιηθεί ως χρησιμότερος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών νοσημάτων από ότι είναι η πρόσληψη νατρίου ή καλίου ξεχωριστά[96]. Επίσης, έρευνες και συστηματικές αναλύσεις σε διαφορετικές χώρες που έχουν πραγματοποιηθεί για την εκτίμηση της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου δείχνουν ότι είναι αυξημένη σε παγκόσμιο επίπεδο περίπου στα 4 g/ημέρα, συγκριτικά με τις ισχύουσες συστάσεις που συστήνουν η ημερήσια πρόσληψη νατρίου να είναι ίση ή χαμηλότερη από 2 g[8, 16]. Μάλιστα, η διατροφική πηγή πρόσληψης νατρίου που συνεισφέρει κατά μεγαλύτερο ποσοστό (77%) σε υψηλή πρόσληψη νατρίου είναι τα βιομηχανοποιημένα και επεξεργασμένα τρόφιμα[7].

Παρόλα αυτά όμως, λίγες είναι οι μελέτες που διερευνούν την επίδραση της αυξημένης πρόσληψης νατρίου στους πρώιμους δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης, με τις έρευνες αυτές να εστιάζονται κυρίως στο επίπεδο της μακροκυκλοφορίας και όχι της μικροκυκλοφορίας. Από τις υπάρχουσες μελέτες το νάτριο φαίνεται να συσχετίζεται θετικά με το πάχος του έσω χιτώνα IMT. Σε μια συγχρονική μελέτη που διεξήχθη σε δείγμα 258 υπέρβαρων και παχύσαρκων με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, φάνηκε πως το υψηλό ποσοστό νατρίου στα ούρα συσχετιζόταν με υψηλότερες τιμές IMT[84]. Ακόμη, η αρτηριακή σκληρία φαίνεται να αυξάνεται με αυξημένη διαιτητική πρόσληψη νατρίου όπως προέκυψε από έρευνα παρέμβασης σε 12 ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες με συστολική υπέρταση σταδίου 1[87] και από έρευνα παρέμβασης τυχαιοποιημένης μελέτης σε 35 υπερτασικούς εθελοντές[88]. Σε συγχρονική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Κίνα με δείγμα 524 υγιών ατόμων (αστικός και αγροτικός πληθυσμός) φάνηκε ότι ο αστικός πληθυσμός που είχε υψηλότερη κατανάλωση νατρίου είχε και υψηλότερες τιμές PWV[89]. Επιπλέον, και ο δείκτης AI που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας μετά από τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη σε υγιείς ενήλικες φάνηκε να αυξάνεται μετά τη κατανάλωση γεύματος υψηλής περιεκτικότητας σε νάτριο[79]. Όσον αφορά τη μικροκυκλοφορία υπάρχουν ελάχιστες μελέτες και περιορίζονται στον έλεγχο της συσχέτισης υψηλής πρόσληψης νατρίου με τη μικροκυκλοφορία στο δέρμα και όπως προέκυψε σε τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη υγιών ενήλικων η αυξημένη διαιτητική

πρόσληψη νατρίου προκαλεί δυσλειτουργία των αγγείων της μικροκυκλοφορίας[20]. Έρευνες που να εξετάζουν τη συσχέτιση του νατρίου με τον αμφιβληστροειδή δεν έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα.

Συμπερασματικά, τα δεδομένα που μέχρι στιγμής υπάρχουν είναι ελλιπή τόσο για τη μακροκυκλοφορία όσο και για τη μικροκυκλοφορία. Για το λόγο αυτό στη παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια διερεύνησης της διαιτητικής πρόσληψης νατρίου, της διαιτητικής πρόσληψης καλίου και του λόγου νατρίου προς κάλιο, ως προς την επίδραση τους σε πρώιμους αθηρωματικούς δείκτες της μακρο και μικροκυκλοφορίας σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.

Τα ευρήματα για την μακροκυκλοφορία

Όσον αφορά τη μακροκυκλοφορία τα ευρήματα που ήταν στατιστικά σημαντικά αφορούσαν το δείκτη της αρτηριακής σκληρίας ΑΙ. Προέκυψε **θετική συσχέτιση** του λόγου νατρίου προς κάλιο με το δείκτη ΑΙ, η οποία ήταν **στατιστικά σημαντική**($b=0,066$ $p=0,016$). Οι μηχανισμοί για την επίδραση του νατρίου και του καλίου στα αγγεία και την ενδοθηλιακή λειτουργία είναι προς το παρόν άγνωστη. Λίγες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για την εξέταση της συσχέτισης του λόγου νάτριο/κάλιο, ώστε να συγκρίνουμε το παρόν εύρημα. Προηγούμενες έρευνες δεν έδωσαν ξεκάθαρα αποτελέσματα γιατί μερικές έδειξαν αύξηση του ΑΙ, όπως συνέβη σε μια συγχρονική μελέτη η οποία μετά από συλλογή ούρων 24ώρου έδειξε ότι ο λόγος νάτριο/κάλιο συσχετίζεται ανεξάρτητα με την αύξηση του δείκτη ΑΙ σε 515 υπερτασικούς ασθενείς[97], ενώ άλλες έδειξαν μείωση του, όπως σε μια συγχρονική μελέτη που αξιολόγησε τη διαιτητική πρόσληψη νατρίου και καλίου με ερωτηματολόγια κατανάλωσης τροφίμων σε 351 υγιείς ενήλικες και προέκυψε ότι ο λόγος νάτριο/κάλιο συσχετίζεται αρνητικά με το δείκτη ΑΙ[98]. Από μια άλλη μελέτη 12μηνιας παρέμβασης 187 συμμετεχόντων (το 1/3 αυτών είχαν ιστορικό καρδιαγγειακού νοσήματος) στην οποία πραγματοποιήθηκε ταυτόχρονη μείωση του νατρίου και αύξηση του καλίου φάνηκε μια σημαντική βελτίωση στους δείκτες αρτηριακής σκληρίας κεντρικών πιέσεων και PWV, αλλά στο δείκτη ΑΙ δεν υπήρξε επίδραση[99]. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν για το δείκτη ΑΙ ως προς τη συσχέτιση με το νάτριο και το κάλιο ξεχωριστά ήταν μη στατιστικά σημαντικά. Το νάτριο φαίνεται να προκάλεσε αύξηση του δείκτη ΑΙ, αλλά μη στατιστικά σημαντική. Σε τυχαίοποιημένη διασταυρούμενη μελέτη με 16 υγιείς ενήλικες συνέκριναν τη τιμή του ΑΙ μεταξύ δυο γευμάτων με το ένα να έχει 65 mmol νατρίου και το άλλο 5 mmol. Το ΑΙ αυξήθηκε και στα δύο γεύματα, όμως η αύξηση του ήταν μεγαλύτερη μετά το υψηλό γεύμα σε νάτριο ($4,5\% \pm 1$) σε σχέση με το γεύμα χαμηλότερου

νατρίου ($2,3\% \pm 0,8$), εύρημα στατιστικά σημαντικό ($p=0,012$) [79]. Επίσης στη παρούσα μελέτη η συσχέτιση του καλίου με το δείκτη ΑΙ ήταν αρνητική, μη στατιστικά σημαντική.

Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τη συσχέτιση νατρίου, καλίου και του λόγου αυτών με τη κεντρική συστολική και διαστολική πίεση. Αυτό πιθανότατα να οφείλεται στο γεγονός ότι στο δεύτερο μοντέλο αρκετοί συγχετιτικοί παράγοντες φαίνεται να επηρεάζουν τη σχέση νατρίου με τους δείκτες της μακροκυκλοφορίας.

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν για τον δείκτη IMT δεξιάς και αριστερής καρωτίδας δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Όπως έχει ήδη αναφερθεί προηγουμένως ο δείκτης IMT είναι το άθροισμα του πάχους του τοιχώματος του έσω και του μέσου χιτώνα, αποτελεί δείκτη αγγειακής λειτουργίας και η μέτρηση του είναι ευαίσθητη μέθοδος για την ανίχνευση επιπέδων πρώιμης αθηρωμάτωσης[62, 64]. Το νάτριο φάνηκε να συσχετίζεται θετικά με το δείκτη IMT, όμως μη στατιστικά σημαντικά. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης με παρόμοια μελέτη σε 258 υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων με φυσιολογική αρτηριακή πίεση και αφού έγιναν προσαρμογές στην ηλικία το φύλο, τη φυλή, το BMI, τη συστολική αρτηριακή πίεση, την αλδοστερόνη ορού και άλλων καρδιαγγειακών παραγόντων φάνηκε να υπάρχει θετική συσχέτιση στατιστικά σημαντική μεταξύ του νατρίου ούρων και του IMT[84]. Το κάλιο και ο λόγος νάτριο/κάλιο συσχετίστηκαν αρνητικά με το IMT χωρίς τα αποτελέσματα να είναι στατιστικά σημαντικά. Η αρνητική συσχέτιση μεταξύ του λόγου νατρίου προς κάλιο και IMT έχει βρεθεί στο παρελθόν σε μία συγχρονική μελέτη 351 ατόμων ηλικίας 30-80 χρονών [98].

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν για τον δείκτη αρτηριακής σκληρίας PWV δεν ήταν στατιστικά σημαντικά. Το νάτριο φαίνεται να συσχετίζεται θετικά με το PWV, όμως μη στατιστικά σημαντικά. Υπάρχουν κάποιες μελέτες για να συγκρίνουμε τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Συγχρονική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Κίνα εξέτασε 524 άτομα αφού είχαν κατηγοριοποιηθεί σε δύο ομάδες: στον αγροτικό πληθυσμό που κατανάλωνε μικρότερη ποσότητα αλατιού και στον αστικό πληθυσμό που κατανάλωνε υψηλότερη. Τα άτομα είχαν παρόμοια αρτηριακή πίεση και με συλλογή ούρων προσδιορίστηκε η ποσότητα νατρίου που αντιστοιχούσε σε 7,3 g αλατιού/ ημέρα για τον αγροτικό πληθυσμό και 13,3 g αλατιού/ ημέρα για τον αστικό πληθυσμό. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν έδειξαν ότι ο αγροτικός πληθυσμός είχε συστηματικά χαμηλότερες τιμές PWV[89]. Επίσης, στη παρούσα μελέτη το κάλιο συσχετίστηκε αρνητικά μη στατιστικά σημαντικά με το PWV. Ο λόγος του νατρίου προς κάλιο προκάλεσε μια μικρή αύξηση του PWV, όμως μη στατιστικά σημαντική και συγκρίνοντας το παρόν εύρημα με άλλη συγχρονική μελέτη έχει φανεί ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ του λόγου νάτριο/κάλιο και του δείκτη αρτηριακής σκληρίας PWV[98].

Τα ευρήματα για τη μικροκυκλοφορία

Όσον αφορά τη μικροκυκλοφορία, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τη συσχέτιση νατρίου, καλίου και του λόγου αυτών με τους δείκτες CRAE , CRVE και AVR δεξιού και αριστερού οφθαλμού. Το νάτριο και ο λόγος του νατρίου προς κάλιο είχαν θετική συσχέτιση με τις τιμές των δεικτών CRAE και AVR, η οποία όμως ήταν μη στατιστικά σημαντική, ενώ το κάλιο είχε αρνητική συσχέτιση μη στατιστικά σημαντική στο δείκτη CRVE. Δεν υπάρχουν άλλες μελέτες που να εξετάζουν τη συσχέτιση του νατρίου με αυτούς τους δείκτες ώστε να συγκρίνουμε τα ευρήματα της παρούσας μελέτης. Όπως έχει προαναφερθεί η μικροκυκλοφορία του αμφιβληστροειδούς φαίνεται να αποτελεί καλύτερο δείκτη της μικροκυκλοφορίας από εκείνη του δέρματος[73], η μέτρηση της μπορεί να εκτιμά την υποκλινική αγγειακή νόσο[77]. Σύμφωνα με πρόσφατη μετανάλυση η στένωση του αρτηριδίου του αμφιβληστροειδούς και η φλεβική διεύρυνση αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για πιθανή ανάπτυξη υπέρτασης. Ακόμα, έχει δειχθεί ανεξάρτητη σχέση μεταξύ των δεικτών αυτών με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα όπως η ηλικία, το κάπνισμα, η αρτηριακή πίεση, το BMI, η HDL και η LDL [100].

Η παρούσα μελέτη δεν έδειξε συσχέτιση μεταξύ του νατρίου και των δεικτών της μικροκυκλοφορίας πιθανόν λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος ή την ύπαρξη πολλών συγχρητικών παραγόντων. Βέβαια, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη και ότι ίσως τελικά να υπάρχει μια έμμεση και όχι άμεση συσχέτιση του νατρίου με τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς. Η αυξημένη πρόσληψη νατρίου συσχετίζεται με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, τη δυσλειτουργία των αγγείων και του ενδοθηλίου, την αύξηση της αρτηριακής σκληρία, παράγοντες που μπορούν να επηρεάζουν τα αρτηρίδια του αμφιβληστροειδούς και κατά συνέπεια τους δείκτες της μικροκυκλοφορίας.

Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της μελέτης

Το πλεονέκτημα της παρούσας μελέτης έγκειται στο ότι αποτελεί την πρώτη συγχρονική μελέτη που διερευνά το νάτριο από τα προσλαμβανόμενα τρόφιμα, καθώς και το λόγο του νατρίου προς κάλιο σε σχέση με την υποκλινική αθηρωμάτωση, σε πληθυσμό ενήλικων ατόμων με παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Ένα μειονέκτημα της παρούσας μελέτης έγκειται στο γεγονός ότι ο τρόπος αξιολόγησης της πρόσληψης νατρίου ήταν μόνο από τα τρόφιμα. Οι ανακλήσεις 24ωρου, στις οποίες το πρόσθετο αλάτι που χρησιμοποιούσαν οι εθελοντές δε καταγραφόταν, δε μπορούν να

προσδιορίσουν με ακρίβεια τη πρόσληψη νατρίου, αλλά δίνουν μόνο μια εικόνα της τάσης πρόσληψης αλατισμένων τροφίμων και κατά προέκταση νατρίου από τα τρόφιμα και πιθανόν αυτό δείχνει και την τάση των εθελοντών να προσθέτουν αλάτι στα γεύματα τους. Η βέλτιστη μέθοδος για την αξιολόγηση της πρόσληψης νατρίου από την τροφή είναι η συλλογή ούρων 24ώρου, η οποία έχει χρησιμοποιηθεί στις περισσότερες συγχρονικές μελέτες, ή και σε άλλες έχει πραγματοποιηθεί συνδυασμός της συλλογής ούρων 24ώρου και των 24ωρων ανακλήσεων. Ακόμα, για τη διατροφική ανάλυση των τροφίμων και άρα για τη μέτρηση της συνολικής ποσότητας νατρίου, καλίου χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα nutritionist pro, στο οποίο η βάση δεδομένων περιέχει κατά κύριο λόγο αμερικάνικα τρόφιμα, γεγονός που μπορεί να επηρεάζει τη περιεκτικότητα νατρίου σε πολλά τρόφιμα, καθώς το νάτριο χρησιμοποιείται εκτός της βελτίωσης γεύσης και ως συντηρητικό, άρα μπορούν να υπάρχουν μεγάλες διαφοροποιήσεις από χώρα σε χώρα.

Ως ένα επιπλέον μειονέκτημα της παρούσας μελέτης πρέπει να θεωρηθεί ότι πρόκειται για μια συγχρονική μελέτη, συνεπώς δε μπορούν να προκύψουν ξεκάθαρα συμπεράσματα για τη σχέση αιτίου αποτελέσματος μεταξύ του προσλαμβανόμενου νατρίου σε σχέση με την αγγειακή λειτουργία. Τέλος, το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη της μικροκυκλοφορίας είναι σχετικά μικρό, κάτι το οποίο πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την διεξαγωγή των συμπερασμάτων. Καθίσταται, λοιπόν, αναγκαίο να πραγματοποιηθούν περισσότερες έρευνες που θα εξετάζουν τους παραπάνω δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης σε σχέση με τη πρόσληψη νατρίου και θα δώσουν ξεκάθαρα συμπεράσματα, ώστε να επιβεβαιωθούν ή και να απορριφθούν τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης.

Γενικά συμπεράσματα

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της δεδομένης έρευνας συμπεραίνουμε ότι η αυξημένη πρόσληψη νατρίου σε συνδυασμό με τη μειωμένη πρόσληψη καλίου πιθανόν να επιβαρύνουν την αγγειακή λειτουργία σε επίπεδο μακροκυκλοφορίας, καθώς παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση του λόγου νατρίου προς κάλιο με τον δείκτη ΑΙ της μακροκυκλοφορίας. Άλλες συσχετίσεις του νατρίου, του καλίου και του λόγου αυτών δεν παρατηρήθηκαν μεταξύ άλλων δεικτών της μακροκυκλοφορίας καθώς επίσης και της μικροκυκλοφορίας. Έτσι, είναι άκρως αναγκαίο στο μέλλον να πραγματοποιηθούν νέες μελέτες που να επιβεβαιώνουν ή να απορρίπτουν τα δεδομένα της παρούσας μελέτης και κυρίως να διαλευκάνουν τους αντίστοιχους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς με τους οποίους δρουν.

5. Αναφορές

1. Michael J Gibney, H.H.V., Frans J Kok, *Εισαγωγή στη Διατροφή του Ανθρώπου* 2007:Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου.
2. Sareen S. Gropper, J.L.S., James L. Groff, *Διατροφή και Μεταβολισμός* 2 2008:Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης.
3. Damjanov, I., *Παθοφυσιολογία*. 2009:Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου.
4. Carbone, L.D., et al., *The relationship of sodium intake to calcium and sodium excretion and bone mineral density of the hip in postmenopausal African-American and Caucasian women*. J Bone Miner Metab, 2003. **21**(6): p. 415-20.
5. Massey, L.K., *Dietary factors influencing calcium and bone metabolism: introduction*. J Nutr, 1993. **123**(9): p. 1609-10.
6. Nordin, B.E., et al., *The nature and significance of the relationship between urinary sodium and urinary calcium in women*. J Nutr, 1993. **123**(9): p. 1615-22.
7. Sheps, S.G., *Mayo Clinic:Υπέρταση*. 2000:Εκδόσεις Μοντέρνοι Καιροί.
8. *in Guideline: Sodium Intake for Adults and Children* 2012: Geneva.
9. USDA, *National Nutrient Database*.
10. Ni Mhurchu, C., et al., *Sodium content of processed foods in the United Kingdom: analysis of 44,000 foods purchased by 21,000 households*. Am J Clin Nutr, 2011. **93**(3): p. 594-600.
11. Eckel, R.H., et al., *2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(25 Pt B): p. 2960-84.
12. Farquhar, W.B., et al., *Dietary sodium and health: more than just blood pressure*. J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(10): p. 1042-50.
13. Edwards, D.G. and W.B. Farquhar, *Vascular effects of dietary salt*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015. **24**(1): p. 8-13.
14. Johnner, S.A., et al., *Current daily salt intake in Germany: biomarker-based analysis of the representative DEGS study*. Eur J Nutr, 2015. **54**(7): p. 1109-15.
15. Donfrancesco, C., et al., *Excess dietary sodium and inadequate potassium intake in Italy: results of the MINISAL study*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2013. **23**(9): p. 850-6.
16. Powles, J., et al., *Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide*. BMJ Open, 2013. **3**(12): p. e003733.
17. Lenda, D.M. and M.A. Boegehold, *Effect of a high-salt diet on oxidant enzyme activity in skeletal muscle microcirculation*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002. **282**(2): p. H395-402.
18. Lenda, D.M., B.A. Sauls, and M.A. Boegehold, *Reactive oxygen species may contribute to reduced endothelium-dependent dilation in rats fed high salt*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000. **279**(1): p. H7-H14.
19. Nurkiewicz, T.R. and M.A. Boegehold, *High salt intake reduces endothelium-dependent dilation of mouse arterioles via superoxide anion generated from nitric oxide synthase*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007. **292**(4): p. R1550-6.
20. Greaney, J.L., et al., *Dietary sodium loading impairs microvascular function independent of blood pressure in humans: role of oxidative stress*. J Physiol, 2012. **590**(21): p. 5519-28.
21. DuPont, J.J., et al., *High dietary sodium intake impairs endothelium-dependent dilation in healthy salt-resistant humans*. J Hypertens, 2013. **31**(3): p. 530-6.
22. Oberleithner, H., et al., *Salt overload damages the glycocalyx sodium barrier of vascular endothelium*. Pflugers Arch, 2011. **462**(4): p. 519-28.
23. Rodriguez, C.J., et al., *Association of sodium and potassium intake with left ventricular mass: coronary artery risk development in young adults*. Hypertension, 2011. **58**(3): p. 410-6.
24. Jin, Y., et al., *Independent relations of left ventricular structure with the 24-hour urinary excretion of sodium and aldosterone*. Hypertension, 2009. **54**(3): p. 489-95.
25. Stocker, S.D., K.D. Monahan, and K.N. Browning, *Neurogenic and sympathoexcitatory actions of NaCl in hypertension*. Curr Hypertens Rep, 2013. **15**(6): p. 538-46.

26. Stocker, S.D., C.J. Madden, and A.F. Sved, *Excess dietary salt intake alters the excitability of central sympathetic networks*. *Physiol Behav*, 2010. **100**(5): p. 519-24.
27. Yamauchi, K., et al., *Increased dietary salt intake enhances the exercise pressor reflex*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014. **306**(3): p. H450-4.
28. Sundstrom, B., I. Johansson, and S. Rantapaa-Dahlqvist, *Interaction between dietary sodium and smoking increases the risk for rheumatoid arthritis: results from a nested case-control study*. *Rheumatology (Oxford)*, 2015. **54**(3): p. 487-93.
29. van der Meer, J.W. and M.G. Netea, *A salty taste to autoimmunity*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(26): p. 2520-1.
30. Pugsley, M.K. and R. Tabrizchi, *The vascular system. An overview of structure and function*. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2000. **44**(2): p. 333-40.
31. A. Vander, J.S., D. Luciano, M. Τσακόπουλος, *Φυσιολογία του Ανθρώπου II*. 2011.
32. Stephen Mcphee, X.M., *Παθολογική Φυσιολογία*. 2009.
33. Η. Ευθυμίου, Μ.Μ., *Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2*. 2006.
34. Favero, G., et al., *Endothelium and its alterations in cardiovascular diseases: life style intervention*. *Biomed Res Int*, 2014. **2014**: p. 801896.
35. Bauer, V. and R. Sotnikova, *Nitric oxide--the endothelium-derived relaxing factor and its role in endothelial functions*. *Gen Physiol Biophys*, 2010. **29**(4): p. 319-40.
36. Π. Σωτηρίου, Μ.Α., *Αντιφλεγμονώδεις δράσεις της άσκησης στις αρτηρίες: μηχανισμοί προστασίας έναντι της αθηροσκλήρωσης και των επιπλοκών της*. 2014.
37. Birbrair, A., et al., *Type-2 pericytes participate in normal and tumoral angiogenesis*. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014. **307**(1): p. C25-38.
38. Khurana, R., et al., *Role of angiogenesis in cardiovascular disease: a critical appraisal*. *Circulation*, 2005. **112**(12): p. 1813-24.
39. Rajendran, P., et al., *The vascular endothelium and human diseases*. *Int J Biol Sci*, 2013. **9**(10): p. 1057-69.
40. Michiels, C., *Endothelial cell functions*. *J Cell Physiol*, 2003. **196**(3): p. 430-43.
41. Liekens, S., E. De Clercq, and J. Neyts, *Angiogenesis: regulators and clinical applications*. *Biochem Pharmacol*, 2001. **61**(3): p. 253-70.
42. Lamalice, L., F. Le Boeuf, and J. Huot, *Endothelial cell migration during angiogenesis*. *Circ Res*, 2007. **100**(6): p. 782-94.
43. Adair, T.H. and J.P. Montani, in *Angiogenesis 2010*: San Rafael (CA).
44. Gibbons, G.H. and V.J. Dzau, *The emerging concept of vascular remodeling*. *N Engl J Med*, 1994. **330**(20): p. 1431-8.
45. Mulvany, M.J., *Vascular remodelling of resistance vessels: can we define this?* *Cardiovasc Res*, 1999. **41**(1): p. 9-13.
46. Korshunov, V.A., S.M. Schwartz, and B.C. Berk, *Vascular remodeling: hemodynamic and biochemical mechanisms underlying Glagov's phenomenon*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007. **27**(8): p. 1722-8.
47. Ν. Λευκός, Ν.Φ., *Αγγειακή επαναδιαμόρφωση στην αρτηριακή υπέρταση*. 2003.
48. Galis, Z.S. and J.J. Khatri, *Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly*. *Circ Res*, 2002. **90**(3): p. 251-62.
49. Cecelja, M. and P. Chowienzyk, *Role of arterial stiffness in cardiovascular disease*. *JRSM Cardiovasc Dis*, 2012. **1**(4).
50. Ε. Κόλλαρη, Μ.Γ., Χ. Κουμαράς, Ε. Παπαδοπούλου, Ε. Γκαλιαγκούση, Α. Καραγιάννης, *Η αρτηριακή σκληρία ως παθοφυσιολογικός και προγνωστικός παράγοντας στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο*. 2014, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Ιπποκράτειο ΓΠΝ Θεσσαλονίκη.
51. Oliver, J.J. and D.J. Webb, *Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003. **23**(4): p. 554-66.
52. Kohn, J.C., M.C. Lampi, and C.A. Reinhart-King, *Age-related vascular stiffening: causes and consequences*. *Front Genet*, 2015. **6**: p. 112.

53. Δ. Καρασαββίδου, Γ.Σ., Ρ.Γ. Καλαϊτζίδης, *Αρτηριακή σκληρία και υπέρταση*. 2012.
54. Ziemann, S.J., V. Melenovsky, and D.A. Kass, *Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. **25**(5): p. 932-43.
55. Verma, S., M.R. Buchanan, and T.J. Anderson, *Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease*. *Circulation*, 2003. **108**(17): p. 2054-9.
56. Verma, S. and T.J. Anderson, *Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist*. *Circulation*, 2002. **105**(5): p. 546-9.
57. Stamatelopoulos, K., K. Karatzi, and L.S. Sidossis, *Noninvasive methods for assessing early markers of atherosclerosis: the role of body composition and nutrition*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2009. **12**(5): p. 467-73.
58. Ι. Μανιός, Μ.Κ., *Κλινική Διατροφή*. 2010.
59. Ζαμπέλας, Α., *Κλινική διαιτολογία & διατροφή με στοιχεία παθολογίας 1*. 2011:Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης.
60. Rosas, E., et al., *Importance of receptor-targeted systems in the battle against atherosclerosis*. *Curr Pharm Des*, 2013. **19**(33): p. 5897-903.
61. Wentland, A.L., T.M. Grist, and O. Wieben, *Review of MRI-based measurements of pulse wave velocity: a biomarker of arterial stiffness*. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2014. **4**(2): p. 193-206.
62. Α. Παπαζαφειροπούλου, Ν.Τ., Ν. Κατσιλάμπρος, *Οι ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών και οι μέθοδοι εκτίμησής τους*. 2005.
63. Novo, S., et al., *Preclinical atherosclerosis and metabolic syndrome increase cardio- and cerebrovascular events rate: a 20-year follow up*. *Cardiovasc Diabetol*, 2013. **12**: p. 155.
64. Lorenz, M.W., et al., *Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis*. *Circulation*, 2007. **115**(4): p. 459-67.
65. Kones, R., *Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey*. *Drug Des Devel Ther*, 2011. **5**: p. 325-80.
66. Anderson, T.J. and S.A. Phillips, *Assessment and prognosis of peripheral artery measures of vascular function*. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015. **57**(5): p. 497-509.
67. Lane, H.A., J.C. Smith, and J.S. Davies, *Noninvasive assessment of preclinical atherosclerosis*. *Vasc Health Risk Manag*, 2006. **2**(1): p. 19-30.
68. Ε. Γκαλιαγκούση, Σ.Δ., Χ.Ζαμπούλης, *Αορτική ανελαστικότητα: παθογένεια, διάγνωση και προγνωστική αξία στα καρδιαγγειακά νοσήματα και στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση*. 2008.
69. Ciccone, M.M., et al., *Task force on: 'Early markers of atherosclerosis: influence of age and sex'*. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2013. **14**(10): p. 757-66.
70. Ben-Shlomo, Y., et al., *Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(7): p. 636-46.
71. Μ.Π Κουκούλη, Α.Μ., Ε. Μπιλιανού, Ε. Αδαμοπούλου, Ι. Σκουλαρίγκης, Η. Ζιντζαράς, Φ. Τρυποσκιάδης, *Προγνωστικοί δείκτες και παράγοντες κινδύνου της αθηρωματικής νόσου σε διαβητικούς ασθενείς*. *Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης*, 2011. **2**(3): p. 196-203.
72. Θ. Παπαϊωάννου, Δ.Μ., Α. Πρωτογέρου, Χ. Στεφανάδης, *Κεντρικές αρτηριακές πιέσεις Μέθοδοι και τεχνολογίες για τη μη επεμβατική εκτίμησή τους*. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 2011. **28**(3): p. 351-364.
73. Reimann, M., N. Weiss, and T. Ziemssen, *Different responses of the retinal and cutaneous microcirculation to transient dysmetabolic conditions*. *Atheroscler Suppl*, 2015. **18**: p. 1-7.
74. Dashtbozorg, B., *Advanced Image Analysis for the Assessment of Retinal Vascular Changes*. 2015.
75. Dashtbozorg, B., et al., *RetinaCAD, a system for the assessment of retinal vascular changes*. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2014. **2014**: p. 6328-31.
76. Al-Fiadh, A.H., et al., *Retinal microvascular structure and function in patients with risk factors of atherosclerosis and coronary artery disease*. *Atherosclerosis*, 2014. **233**(2): p. 478-84.

77. Ogagarue, E.R., et al., *Association of ideal cardiovascular health metrics and retinal microvascular findings: the Atherosclerosis Risk in Communities Study*. J Am Heart Assoc, 2013. **2**(6): p. e000430.
78. Korte, S., et al., *Feedforward activation of endothelial ENaC by high sodium*. FASEB J, 2014. **28**(9): p. 4015-25.
79. Dickinson, K.M., et al., *Postprandial effects of a high salt meal on serum sodium, arterial stiffness, markers of nitric oxide production and markers of endothelial function*. Atherosclerosis, 2014. **232**(1): p. 211-6.
80. Nijst, P., et al., *The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(4): p. 378-88.
81. Zhu, J., T. Huang, and J.H. Lombard, *Effect of high-salt diet on vascular relaxation and oxidative stress in mesenteric resistance arteries*. J Vasc Res, 2007. **44**(5): p. 382-90.
82. Durand, M.J. and J.H. Lombard, *Low-dose angiotensin II infusion restores vascular function in cerebral arteries of high salt-fed rats by increasing copper/zinc superoxide dimutase expression*. Am J Hypertens, 2013. **26**(6): p. 739-47.
83. Lenda, D.M. and M.A. Boegehold, *Effect of a high salt diet on microvascular antioxidant enzymes*. J Vasc Res, 2002. **39**(1): p. 41-50.
84. Njoroge, J.N., et al., *High urinary sodium is associated with increased carotid intima-media thickness in normotensive overweight and obese adults*. Am J Hypertens, 2011. **24**(1): p. 70-6.
85. Dickinson, K.M., J.B. Keogh, and P.M. Clifton, *Effects of a low-salt diet on flow-mediated dilatation in humans*. Am J Clin Nutr, 2009. **89**(2): p. 485-90.
86. Safar, M.E., et al., *Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension*. Cardiovasc Res, 2000. **46**(2): p. 269-76.
87. Gates, P.E., et al., *Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension*. Hypertension, 2004. **44**(1): p. 35-41.
88. Todd, A.S., et al., *Dietary salt loading impairs arterial vascular reactivity*. Am J Clin Nutr, 2010. **91**(3): p. 557-64.
89. Avolio, A.P., et al., *Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China*. Circulation, 1985. **71**(2): p. 202-10.
90. Wilkinson, e.a., *ARTERY Society guidelines for validation of non-invasive haemodynamic measurement devices: Part 1, arterial pulse wave velocity*. Artery Research xx(1-7). 2010.
91. O'Rourke, M.F., et al., *Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values*. Am J Hypertens, 2002. **15**(5): p. 426-44.
92. Touboul, P.J., et al., *Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006*. Cerebrovasc Dis, 2007. **23**(1): p. 75-80.
93. Jurgens, C., et al., *Comparison of two non-mydratic fundus cameras to obtain retinal arterio-venous ratio*. Ophthalmic Epidemiol, 2014. **21**(5): p. 333-8.
94. Knudtson, M.D., et al., *Revised formulas for summarizing retinal vessel diameters*. Curr Eye Res, 2003. **27**(3): p. 143-9.
95. Aaron, K.J. and P.W. Sanders, *Role of dietary salt and potassium intake in cardiovascular health and disease: a review of the evidence*. Mayo Clin Proc, 2013. **88**(9): p. 987-95.
96. *Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion*. Intersalt Cooperative Research Group. BMJ, 1988. **297**(6644): p. 319-28.
97. Park, S., J.B. Park, and E.G. Lakatta, *Association of central hemodynamics with estimated 24-h urinary sodium in patients with hypertension*. J Hypertens, 2011. **29**(8): p. 1502-7.
98. Garcia-Ortiz, L., et al., *Sodium and potassium intake present a J-shaped relationship with arterial stiffness and carotid intima-media thickness*. Atherosclerosis, 2012. **225**(2): p. 497-503.

99. Hu, J., et al., *Effects of salt substitute on pulse wave analysis among individuals at high cardiovascular risk in rural China: a randomized controlled trial*. Hypertens Res, 2009. **32**(4): p. 282-8.
100. Triantafyllou, A., et al., *Association between retinal vessel caliber and arterial stiffness in a population comprised of normotensive to early-stage hypertensive individuals*. Am J Hypertens, 2014. **27**(12): p. 1472-8.