



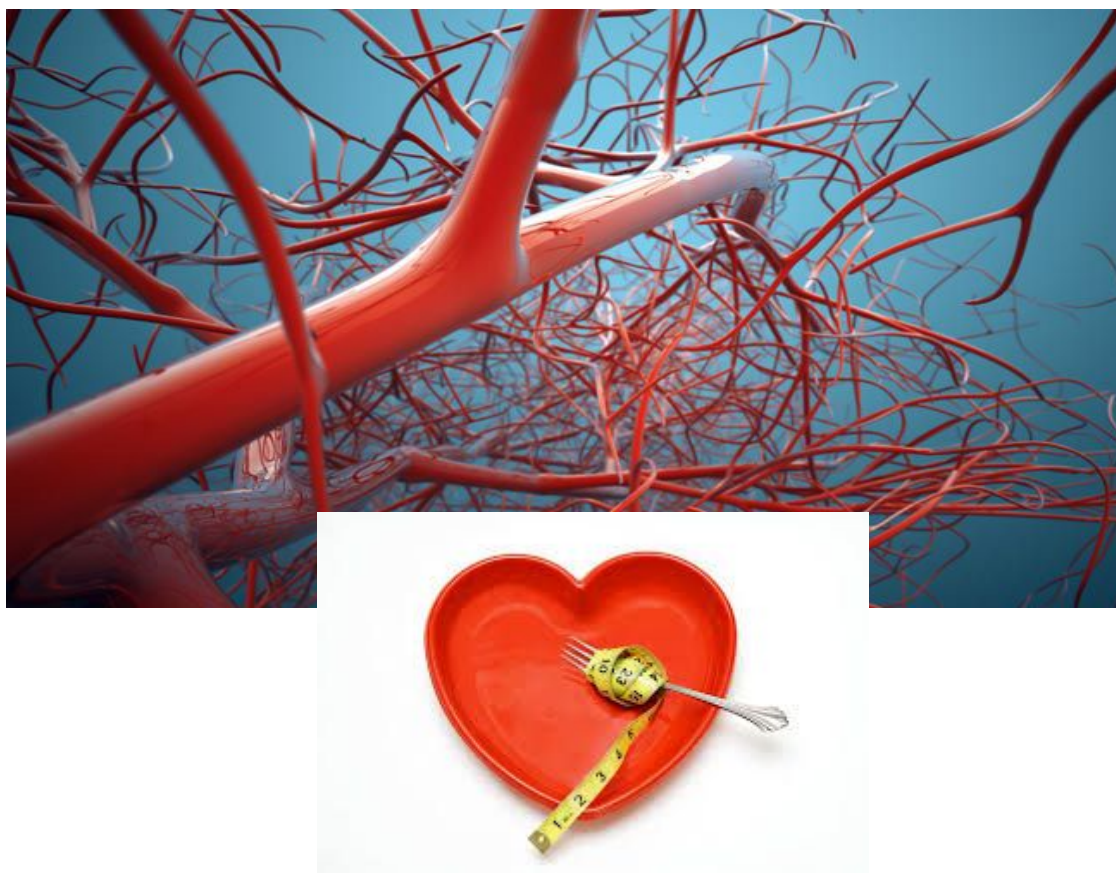
ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής

**«Διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης ανθρωπομετρικών δεικτών και πρώιμων
δεικτών αθηρωμάτωσης της μικροκυκλοφορίας σε άτομα με παράγοντες
κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα»**

Πτυχιακή εργασία

Καλλιόπη Γκούμα



ΑΘΗΝΑ, 2017



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Καράτση Καλλιόπη, Ειδικό Διδακτικό Προσωπικό, Τμήμα Επιστήμης

Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Γιαννακούλια Μαρία, Λέκτορας, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής,

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Πολυχρονόπουλος Ευάγγελος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης

Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η Γκούμα Καλλιόπη δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα μέσα από τα βάθη της καρδιάς μου να ευχαριστήσω την αγαπημένη μου καθηγήτρια, κυρία Καράτζη Πόπη για την υπομονή της, την πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφερε, τις γνώσεις που μου μεταλαμπάδευσε και την συνεχή στήριξή της κατά την διάρκεια της διεξαγωγής της πτυχιακής μου μελέτης.

Τέλος, αφιερώνω τη πτυχιακή μου εργασία στους γονείς μου, οι οποίοι με στηρίζουν μέσω της αγάπης, της αφοσίωσης και της εμπύχωσης που μου προσφέρουν σε κάθε βήμα της ζωής μου.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη στα ελληνικά.....	7
Περίληψη στα αγγλικά	9
Κατάλογος εικόνων.....	11
Κατάλογος πινάκων.....	12
1.Εισαγωγή.....	13
1.1.Αγγειακή λειτουργία.....	13
1.1.1. Καρδιαγγειακά νοσήματα.....	13
1.1.1.1 Ορισμός και επιδημιολογικά δεδομένα.....	13
1.1.1.2 Κλασικοί και νεότεροι παράγοντες κινδύνου.....	14
1.1.2 Δομή αρτηριακού τοιχώματος.....	16
1.1.2.1 Λειτουργία των αγγείων	19
1.1.3 Παθολογική αγγειακή λειτουργία.....	22
1.1.3.1 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.....	22
1.1.3.2 Αγγειακή αναδιαμόρφωση.....	23
1.1.3.3 Αρτηριακή σκληρία.....	25
1.1.3.4 Αθηροσκλήρωση.....	27
1.1.4 Υποκλινική αθηρωμάτωση-Δείκτες πρώιμης αθηρωμάτωσης.....	28
1.1.4.1 Πρώιμοι δείκτες αγγειακής δυσλειτουργίας.....	28
1.1.4.2 Μακροκυκλοφορία.....	29
1.1.4.3 Μικροκυκλοφορία.....	31
1.2 Ανθρωπομετρικοί δείκτες.....	32
1.2.1 Ανθρωπομετρικοί δείκτες και κίνδυνος καρδιαγγειακών νοσημάτων.....	34
1.3 Ανθρωπομετρικοί δείκτες και πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης.....	35
1.3.1 Ανθρωπομετρικοί δείκτες και πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης της	

μακροκυκλοφορίας.....	35
1.3.2. Ανθρωπομετρικοί δείκτες και πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης της μικροκυκλοφορίας.....	36
1.4 Σκοπός.....	37
2. Μεθοδολογία.....	37
2.1 Πειραματικό Πρωτόκολλο.....	37
2.2 Πληθυσμός Δείγματος.....	37
2.3 Μετρήσεις.....	38
2.3.1 Μέτρηση Ανθρωπομετρικών δεικτών.....	38
2.3.2 Αγγειακός Έλεγχος για την εκτίμηση της μικροκυκλοφορίας.....	39
2.4 Διατροφική Αξιολόγηση.....	40
2.5 Στατιστική Ανάλυση.....	49
3. Αποτελέσματα έρευνας.....	50
3.1 Χαρακτηριστικά του πληθυσμού.....	51
3.2 Συσχέτιση ανθρωπομετρικών δεικτών με πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης για την μικροκυκλοφορία.....	52
4. Συζήτηση.....	58
5. Αναφορές.....	62

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Τον πυρήνα της πλειοψηφίας των καρδιαγγειακών νοσημάτων αποτελεί η αγγειακή δυσλειτουργία. Η πρώτη κλινική εκδήλωση της ύπαρξης καρδιαγγειακής νόσου προκύπτει συνήθως σε προχωρημένο στάδιο της αγγειακής αλλοίωσης. Τα τελευταία χρόνια, όμως, έχουν αναδειχθεί δείκτες μέσω των οποίων εντοπίζονται αλλοιώσεις στην δομή και την λειτουργικότητα των αγγείων σε πολύ πρώιμα στάδια, πριν την κλινική εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου. Η υπερβαρότητα και η παχυσαρκία αποτελούν βασικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Η έγκαιρη ανίχνευση των αγγειακών αλλοιώσεων που επιφέρουν το υπερβάλλον βάρος και το σωματικό λίπος έχουν μελετηθεί κυρίως σε επίπεδο μακροκυκλοφορίας και ελάχιστα στην μικροκυκλοφορία ιδιαίτερα σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, όπως τα άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και τα άτομα με αυτοάνοσα/ φλεγμονώδη νοσήματα.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ ενός αριθμού ανθρωπομετρικών δεικτών και δεικτών πρώιμων αγγειακών αλλοιώσεων της μικροκυκλοφορίας, σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, όπως τα άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και τα άτομα με αυτοάνοσα/φλεγμονώδη νοσήματα.

Μεθοδολογία: Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 789 άτομα (491 άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και 298 άτομα με αυτοάνοσα/ φλεγμονώδη νοσήματα) που δεν πάσχουν από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα, αλλά έχουν έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου. Οι εθελοντές προσήλθαν στο εργαστήριο καρδιαγγειακής έρευνας της Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του γενικού νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό» πρωινές ώρες και υπεβλήθησαν σε ανθρωπομετρικές μετρήσεις (σωματικό βάρος, ύψος, Δείκτης μάζας σώματος, σωματικό λίπος, περιφέρεια μέσης, περιφέρεια μέσης προς περιφέρεια ισχίου, περιφέρεια μέσης προς ύψος, περιφέρεια μέσου βραχίονα) και σε πλήρη αγγειακό έλεγχο με μη παρεμβατικές μεθόδους. Επίσης, πραγματοποιήθηκε διατροφική αξιολόγηση με διπλές τηλεφωνικές ανακλήσεις εικοσιτετράωρου και η διατροφική πρόσληψη των συμμετεχόντων αναλύθηκε σε επίπεδο μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών με το πρόγραμμα nutritionist pro(Axxya Systems Nutritionist Pro™ 2011), καθώς και σε επίπεδο ομάδων τροφίμων. Για τον έλεγχο των πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των ανθρωπομετρικών δεικτών και των πρώιμων

δεικτών αθηρωμάτωσης για την μικροκυκλοφορία 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 παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του σωματικού βάρους, του δείκτη μάζας σώματος, του σωματικού λίπους, της περιφέρειας μέσης και της περιφέρειας μέσης προς ύψος με τη μέση διάμετρο του αρτηριδίου του αμφιβληστροειδούς (CRAE) και με το λόγο της μέσης διαμέτρου του αρτηριδίου προς του φλεβιδίου του αμφιβληστροειδούς (AVR) στην ομάδα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα μετά από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Επιπλέον, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του της περιφέρειας μέσου βραχίονα με το λόγο της μέσης διαμέτρου του αρτηριδίου προς του φλεβιδίου του αμφιβληστροειδούς (AVR) στα άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ κάποιου ανθρωπομετρικού δείκτη με τους δείκτες πρώιμης αθηρωμάτωσης του αμφιβληστροειδούς, στα άτομα με αυτοάνοσα/ φλεγμονώδη νοσήματα. Τέλος, σε καμία από τις δύο ομάδες δεν βρέθηκε κάποια σχέση μεταξύ κάποιου ανθρωπομετρικού δείκτη και της μέσης διαμέτρου του φλεβιδίου του αμφιβληστροειδούς (CRVE).

Συμπεράσματα: Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας, προκύπτει το συμπέρασμα ότι στα άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, χωρίς εγκατεστημένη νόσο, η υπερβαρότητα και η παχυσαρκία συσχετίζονται αρνητικά με τη λειτουργία των μικρών αγγείων. Ωστόσο, το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε στον πληθυσμό της ομάδας με αυτοάνοσα/ φλεγμονώδη νοσήματα, ίσως λόγω της ιδιαίτερης σύστασης σώματος (αυξημένο σωματικό λίπος και μειωμένη μυϊκή μάζα) που έχουν αυτοί οι ασθενείς. Επομένως, κρίνεται επιτακτική η ανάγκη διεξαγωγής περισσότερων μελετών που θα επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας και που θα αποκαλύπτουν πως επηρεάζει αυτή η ιδιόμορφη σύσταση σώματος των ατόμων με αυτοάνοσα/ φλεγμονώδη νοσήματα, την μικροαγγειακή λειτουργία.

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases constitutes the first cause of death globally. The basis of most cardiovascular diseases is vascular dysfunction. The first clinical manifestation of the presence of cardiovascular disease usually occurs at an advanced stage of vascular lesion. In recent years specific markers have been established, that detect alterations of structure and function of blood vessels in very early stages, before the onset of cardiovascular events. Overweight and obesity are principal factors of cardiovascular diseases. The early detection of vascular distortions, which are caused by excess weight and body fat, have mainly been studied at macrocirculation and least at microcirculation particularly in populations of high risk, like individuals with risk factors of cardiovascular diseases and those with autoimmune/ inflammatory diseases.

Purpose: The purpose of this study is to investigate the possible associations between a number of anthropometric indices and early atherosclerosis markers of microcirculation in high risk population , like individuals with risk factors of cardiovascular diseases and those with autoimmune/ inflammatory diseases.

Methods: The population of this study consists of 789 (491 individuals with risk factors of cardiovascular diseases and 298 individuals with autoimmune/ inflammatory diseases) CVD-free individuals with risk factors. 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, height, body mass index, mid arm circumference, body fat, waist circumference, waist to hip and waist to height ratio) as well as full vascular assessment with non-invasive methods. Also, participants underwent nutritional assessment with two 24hour recalls contacted by a trained researcher over the phone. Dietary intake was analyzed in macro and micronutrients with nutritionist pro (Axxya Systems Nutritionist Pro TM 2011) and in food groups. To examine the possible associations between anthropometric indices 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: Body weight, body mass index, body fat, waist circumference and waist to height ratio

were inversely associated with average diameter of retinal arteriole (CRAE) and with the ratio of the average diameter of retinal arteriole to retinal venule (AVR), in population with risk factors of cardiovascular diseases after adjustment for all potential confounders. Furthermore, we observed negative association of mid-upper arm circumference (MUAC) with the average diameter of retinal arteriole to retinal venule (AVR) in individuals with risk factors of cardiovascular diseases. No associations were observed in any of the tested groups between anthropometric indices and the average diameter of retinal venule (CRVE).

Conclusions: Overweight and obesity are inversely associated with microvascular function, in CVD-free individuals with risk factors. However, no such associations were found in individuals with autoimmune/ inflammatory diseases, maybe because of their particular body composition (high body fat and low muscle mass). It is essential that future studies would confirm the results of the present study and will investigate how altered body composition of individuals with autoimmune/ inflammatory disease affect microvascular function.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικ.1: Δομή αρτηρίας.....	σ.17
Εικ. 2: Τύποι αγγειακής αναδιαμόρφωσης.....	σ.23
Εικ. 3 : Περίληψη των πολλαπλών αιτιών και θέσεων της αρτηριακής ακαμψίας.....	σ.25
Εικ. 4: Απεικόνιση φυσιολογικής ανθρώπινης αρτηρίας και αρτηρίας που έχει υποστεί στένωση λόγω ύπαρξης αθηρωματικής πλάκας.....	σ.26
Εικ. 5: Η μελέτη των αγγείων του αμφιβληστροειδούς.....	σ.39
Εικ. 6: Φόρμα Ανάκλησης.....	σ.40

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίν. 1: Ομάδες τροφίμων, Τρόφιμα και μερίδες.....	σ.41
Πίν. 2: Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.....	σ.52
Πίν. 3:Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των διαφόρων ανθρωπομετρικών δεικτών (ανεξάρτητη μεταβλητή) με τους δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης (εξαρτημένη μεταβλητή) στο σύνολο του πληθυσμού.....	σ.53
Πίν. 4:Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις της αλληλεπίδρασης των διαφόρων ανθρωπομετρικών δεικτών με την ύπαρξη αυτοάνοσου/φλεγμονώδους νοσήματος (ανεξάρτητη μεταβλητή) με τους δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης (εξαρτημένη μεταβλητή) στο σύνολο του πληθυσμού.....	σ.55
Πίν. 5:Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των διαφόρων ανθρωπομετρικών δεικτών (ανεξάρτητη μεταβλητή) με τους δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης (εξαρτημένη μεταβλητή) στον πληθυσμό των ατόμων με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.....	σ.56
Πίν. 6:Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των διαφόρων ανθρωπομετρικών δεικτών (ανεξάρτητη μεταβλητή) με τους δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης (εξαρτημένη μεταβλητή) στον πληθυσμό των ατόμων με αυτοάνοσα/φλεγμονώδη νοσήματα.....	σ.57

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Αγγειακή λειτουργία

1.1.1 Καρδιαγγειακά νοσήματα

1.1.1.1 Ορισμός και επιδημιολογικά δεδομένα

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πιο κοινή αιτία θανάτου παγκοσμίως και περιλαμβάνουν παθήσεις της καρδιάς,αγγειακές παθήσεις του εγκεφάλου και παθήσεις των αιμοφόρων αγγείων. Σε αυτά περιλαμβάνονται η ισχαιμική καρδιοπάθεια ή στεφανιαία νόσος (π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου),η αγγειακή εγκεφαλική νόσος(π.χ. αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο),οι παθήσεις της αορτής και των αρτηριών συμπεριλαμβανομένης της υπέρτασης και της περιφερικής αγγειακής νόσου. Επίσης,η συγγενής καρδιοπάθεια,η ρευματική καρδιοπάθεια,η μυοκαρδιοπάθεια και οι καρδιακές αρρυθμίες αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι των καρδιαγγειακών νοσημάτων. [1]

Υπολογίζεται ότι 17,5 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν από καρδιαγγειακά νοσήματα το 2012,αντιπροσωπεύοντας το 31% όλων των θανάτων παγκοσμίως. Από αυτούς τους θανάτους,εκτιμάται ότι περίπου 7,4 εκατομμύρια προήλθαν από στεφανιαία νόσο και 6,7 εκατομμύρια από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα 3/4 των θανάτων που προέρχονταν από καρδιαγγειακά νοσήματα αφορούσαν χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι από τα 17 εκατομμύρια θανάτων που συμβαίνουν σε ηλικίες κάτω των 70 ετών εξαιτίας μη μεταδοτικών ασθενειών, το 37% προκαλείται από καρδιαγγειακά νοσήματα. [2]

Σύμφωνα με τα τελευταία διαθέσιμα δεδομένα,τα καρδιαγγειακά νοσήματα ευθύνονται για περισσότερους από 4 εκατομμύρια θανάτους ετησίως σε όλη την Ευρώπη,αντιπροσωπεύοντας το 45% του συνόλου των θανάτων. Η στεφανιαία νόσος και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο,ως οι κυριότερες αιτίες θανάτου από τα καρδιαγγειακά νοσήματα,ευθύνονται για 1,8 εκατομμύρια και 1 εκατομμύριο θανάτους, αντίστοιχα. Ο αριθμός των θανάτων που αφορά στις γυναίκες είναι μεγαλύτερος (2,2 εκατομμύρια) από αυτόν των ανδρών(1,8 εκατομμύρια).Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αντιπροσωπεύουν το 49% όλων των θανάτων στις γυναίκες και το 40% στους άνδρες. [3]

Όσον αφορά την Ελλάδα, παραδοσιακά, θεωρούνταν ως μια χώρα με χαμηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα. Όμως, πρόσφατες έρευνες αποκαλύπτουν την υιοθέτηση επιβλαβούς τρόπου ζωής από τους Έλληνες, που περιλαμβάνει την έλλειψη προσκόλλησης στην Μεσογειακή διαίτα, την αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας και του υπέρβαρου, κυρίως μεταξύ των νεαρών ατόμων, και το κάπνισμα στον γενικό πληθυσμό. Ως εκ τούτου, οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν ότι η επιβάρυνση από τους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο στην Ελλάδα, αυξάνεται με ανησυχητικούς ρυθμούς. [3] Δεδομένα από την μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, μέσω της οποίας εκτιμήθηκε ο δεκαετής (2002-2012) επιπολασμός των καρδιαγγειακών νοσημάτων στον ελληνικό χώρο, αποκαλύπτουν ότι το 19,7% των ανδρών και το 11,7% των γυναικών είχαν κάποιο θανατηφόρο ή μη καρδιαγγειακό νόσημα. [4] Επιπλέον, σύμφωνα με την επιδημιολογική ενημέρωση του European Heart Journal, η οποία δημοσιεύτηκε το 2016, στην Ελλάδα, το έτος 2012, ο ρυθμός θανάτου από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα ήταν 391,3/100.000 γυναίκες και 485/100.000 άνδρες. [3]

1.1.1.2 Κλασικοί και νεότεροι παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα διακρίνονται σε μη-τροποποιήσιμους και τροποποιήσιμους. Οι μη-τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν το φύλο, την ηλικία, την εθνικότητα και το γενετικό υπόβαθρο. Από την άλλη, οι πιο σημαντικοί κλασικοί συμπεριφοριστικοί παράγοντες κινδύνου είναι οι εξής:

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
1.ΚΑΠΝΙΣΜΑ
2.ΚΑΚΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗ
3.ΕΛΛΕΙΨΗ ΦΥΣΙΚΗΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ
4.ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛ

[5]

Όσον αφορά **το κάπνισμα** αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα, ειδικά στα άτομα που το ξεκινούν σε ηλικία μικρότερη των 16 ετών και στις γυναίκες, στις οποίες ο κίνδυνος για καρδιακή προσβολή είναι μεγαλύτερος σε σχέση με τους άνδρες καπνιστές. Ο

κίνδυνος για την υγεία δεν προέρχεται μόνο από το ενεργητικό κάπνισμα αλλά και από την παθητική κατανάλωση του τσιγάρου. Επιπρόσθετα, η **έλλειψη φυσικής δραστηριότητας** αποτελεί έναν ακόμα παράγοντα κινδύνου. Υπολογίζεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιακή νόσο και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 50%. [6] Η υψηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών και η χαμηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών μέσω **της διατροφής**, έχουν συσχετιστεί και με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Το 31% των συμβάντων στεφανιαίας νόσου και το 11% των συμβάντων αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου έχουν αποδοθεί στην χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών. Επιπλέον, η υψηλή πρόσληψη τροφίμων πλούσιων σε κορεσμένα λιπαρά αυξάνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. [6] Τέλος, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ της τάξεως ενός ποτού ή 12,5 γρ. αλκοόλ ανά ημέρα για τις γυναίκες και 2 ποτά ή 25 γρ αλκοόλ για τους άνδρες, [7] συμβάλλει στην μείωση του κινδύνου για καρδιακή νόσο κατά 30%. Όμως, η **υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ** έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί έναν ακόμα παράγοντα κινδύνου. [6]

ΑΛΛΟΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η παχυσαρκία είναι στενά συνδεδεμένη με αρκετούς σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Η παρουσία της αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης και τον κίνδυνο για υπετροφία της αριστερής κοιλίας. Επιπλέον αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης μεταβολικού σύνδρομου, αφού επιδρά δυσμενώς στα λιπίδια του αίματος, καθώς μειώνει τα επίπεδα της καρδιοπροστατευτικής χαμηλής-πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) και είναι υπεύθυνη για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη κατά την ενήλικη ζωή. Η παχυσαρκία, λοιπόν, συσχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα και έχει βρεθεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο στους άντρες και ιδιαίτερα στις γυναίκες. [8]

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ο διαβήτης αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Στα άτομα που πάσχουν από διαβήτη, η πρωταρχική αιτία θανάτου είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά συμβάντα είναι από 2 έως 4 φορές μεγαλύτερος σε ανθρώπους με διαβήτη σε σχέση με εκείνους που δεν είναι διαβητικοί. Επίσης, η ύπαρξη διαβήτη συνοδεύεται συνήθως από υπέρταση και δυσλιπιδαιμία, που αποτελούν βασικούς παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων. [9] Τέλος, έχει αποδειχθεί ότι ο

σακχαρώδης διαβήτης αυξάνει κατά πολύ τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.

[10]

ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Μέχρι την ηλικία των 50 ετών τόσο η συστολική όσο και η διαστολική πίεση σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πέρα από τα 50 έτη όμως,καλύτερος προγνώστης θεωρείται η συστολική πίεση.[11]Η αυξημένη πίεση αίματος αποτελεί ίσως τον πιο σημαντικό τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα και την θνησιμότητα από αυτά[12],καθώς η υπέρταση αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου,αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου,υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας,καρδιακής και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. [13]

ΜΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ

Τα αυξημένα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα αποτελούν ένα ακόμη σημαντικό παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Έχει αποδειχθεί ότι τα αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης,χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης(LDL) και τριγλυκεριδίων αλλά και η μειωμένη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη(HDL) στο αίμα αποτελούν παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο και ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. [10]

ΝΕΟΤΕΡΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Πέρα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου, έχουν αναδειχθεί και μια πληθώρα νεότερων παραγόντων. Τα αυτοάνοσα νοσήματα, η ύπαρξη των οποίων έχει συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, αποτελούν έναν από αυτούς,. [87] Ειδικότερα, σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, τα άτομα με κάποιο αυτοάνοσο νόσημα διατρέχουν πολύ μεγαλύτερο κίνδυνο ως προς την εμφάνιση κάποιου καρδιαγγειακού συμβάντος, σύμφωνα με αποτελέσματα διάφορων μελετών.[88][89] Τέλος, μερικοί ακόμα νεότεροι παράγοντες είναι η απολιποπρωτεΐνη Β, η λιποπρωτεΐνη α, η ομοκυστεΐνη, το ινοδογόνο, η C αντιδρώσα πρωτεΐνη και πολλοί άλλοι. [17]

1.1.2 Δομή αρτηριακού τοιχώματος

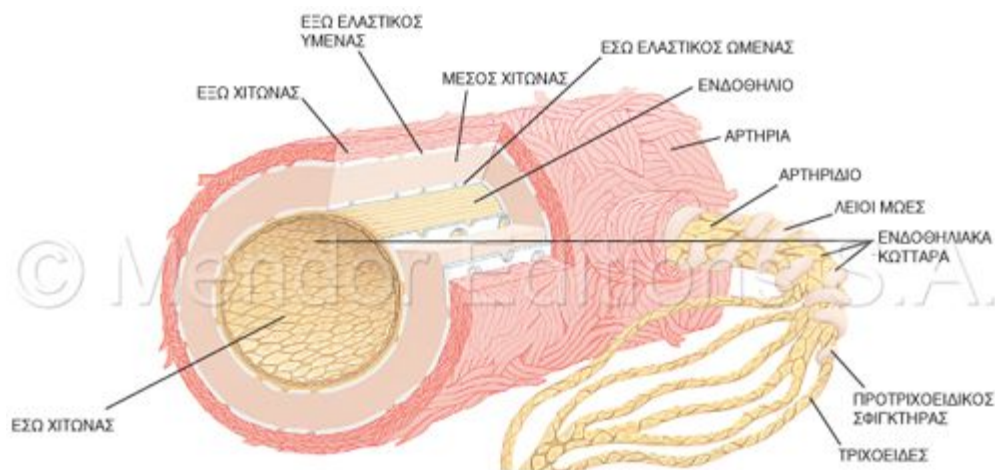
Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι αποτέλεσμα δυσλειτουργιών όχι μόνο στην ίδια την καρδιά αλλά και στο περιβάλλον της,δηλαδή στα αγγεία. Το σύστημα των αιμοφόρων αγγείων

είναι ένα σύστημα συνεχούς ροής που μεταφέρει το αίμα προς και από την καρδιά. Επομένως η φυσιολογική λειτουργία της εξαρτάται άμεσα από την φυσιολογική λειτουργία των αγγείων. Η εμφάνιση διαταραχών στο αγγειακό σύστημα μπορεί να οδηγήσει σε αγγειακές παθήσεις που κατατάσσονται στα καρδιαγγειακά νοσήματα και έχουν επιζήμιο αποτέλεσμα στην καρδιά βραχυπρόθεσμα ή μακροπρόθεσμα.

Το αγγειακό σύστημα του ανθρώπινου σώματος αποτελείται από ένα εκτεταμένο δίκτυο αρτηριών, τριχοειδών και φλεβών μέσω του οποίου διατηρείται η ομοιόσταση των κυττάρων. Το καρδιαγγειακό σύστημα σχηματίζει έναν κύκλο μέσω του οποίου το αίμα εξωθείται από την καρδιά, ρέει εντός μιας σειράς αγγείων και επιστρέφει σε αυτήν μέσω μια διαφορετικής διάταξης αγγείων. [15] Τα αγγεία που μεταφέρουν το οξυγονωμένο αίμα μακριά από την καρδιά στα τριχοειδή ονομάζονται αρτηρίες, ενώ τα αγγεία που μεταφέρουν το αποοξυγονωμένο αίμα από τα τριχοειδή πίσω στην καρδιά ονομάζονται φλέβες. [16] Κατά την διάρκεια του καρδιακού κύκλου, το αίμα φεύγει από την αριστερή κοιλία και διέρχεται διαμέσου της αορτής (μεγάλη αρτηρία), ταξιδεύει στις μικρότερες αρτηρίες στις οποίες διαιρείται η αορτή, έπειτα στα αρτηρίδια και καταλήγει στα τριχοειδή αγγεία, που είναι τα αγγεία ανταλλαγής. Σε αυτά το οξυγόνο εγκαταλείπει τα ερυθρά κύτταρα και διέρχεται στους ιστούς μέσω διάχυσης, μετατρέποντας το αίμα σε αποοξυγονωμένο. [16] Επίσης, θρεπτικά συστατικά όπως η γλυκόζη και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα μεταφέρονται από το αίμα στους ιστούς για την κάλυψη των ενεργειακών αναγκών στην περιοχή των τριχοειδών, ενώ προϊόντα του μεταβολισμού όπως το διοξείδιο του άνθρακα και κάποια απόβλητα αφήνουν τους ιστούς και εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος μέσω των τριχοειδών ώστε να αποβληθούν. Έτσι, τα τριχοειδή συνδέονται σημαντικά με τον μεταβολισμό όλων των οργάνων και των ιστών του σώματος. [16] Στη συνέχεια, το αποοξυγονωμένο αίμα εισέρχεται από τα τριχοειδή στις φλέβες. Οι τελευταίες χαρακτηρίζονται ως χαμηλής πίεσης και μεγάλου όγκου σύστημα, το οποίο περιέχει τον μεγαλύτερο όγκο αίματος και έτσι αποτελούν μια δεξαμενή του φλεβικού αίματος. Το αίμα καταλήγει στον δεξιό κόλπο επιτελώντας την διαδρομή από τα τριχοειδή στα φλεβίδια και από αυτά στις μεγάλες φλέβες ή στην κοίλη φλέβα. [16]

Τα βασικά συστατικά του τοιχώματος των αγγείων είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λεία μυϊκά κύτταρα και η εξωκυττάρια ουσία που περιλαμβάνει ελαστικές ίνες, κολλαγόνο και πρωτεογλυκάνες. Παρά τις όποιες διαφορές σε επίπεδο οργάνων και συστημάτων τα αγγεία εμφανίζουν μια κοινή ιστολογική οργάνωση, στην οποία κατανέμονται τα παραπάνω συστατικά. Σε γενικές γραμμές τα περισσότερα αγγεία αποτελούνται από τρεις διακριτές περιοχές:

Τον **έσω χιτώνα** που επενδύεται εσωτερικά από πλατιά, επίπεδα ενδοθηλιακά κύτταρα τα οποία είναι προσκολλημένα στην βασική μεμβράνη, και από λίγα υποστηρικτικά κύτταρα συνδετικού ιστού. Τον **μέσο χιτώνα** που περιέχει κυρίως λεία μυικά κύτταρα και ελαστικές ίνες. Η τελευταία και πιο εξωτερική στοιβάδα είναι ο **έξω χιτώνας** που συντίθεται από υποστηρικτικά κύτταρα συνδετικού ιστού. [17]



ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ

Εικόνα 1: Δομή αρτηρίας

Οι αρτηρίες χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες με βάση το μέγεθος και τα δομικά χαρακτηριστικά τους:

- Στις μεγάλες ή ελαστικές αρτηρίες, που περιλαμβάνουν την αορτή και τους μεγάλους κλάδους της (ανώνυμος, υποκλείδια, κοινή καρωτίδα, λαγόνια και πνευμονικές). Σε αυτές, ο μέσος χιτώνας είναι πλούσιος σε ελαστικές ίνες κατανομημένες σε συμπαγή στρώματα που εναλλάσσονται με στρώματα λείων μυικών κυττάρων. Το ελαστικό στοιχείο επιτρέπει στην αορτή να διαστέλλεται κατά τη διάρκεια της καρδιακής συστολής και να επανέρχεται κατά τη συστολική φάση του καρδιακού κύκλου για τη διατήρηση της αιμάτωσης στην περιφέρεια.
- Στις μέσου μεγέθους ή μυικές αρτηρίες, που περιλαμβάνουν άλλους κλάδους της αορτής, όπως στεφανιαίες και νεφρικές. Στις μέσου μεγέθους αρτηρίες, ο έσω χιτώνας είναι καλά αναπτυγμένος και ο μέσος χιτώνας αποτελείται κυρίως από λεία μυικά κύτταρα που

διατάσσονται σπειροειδώς ή κυκλικά. Η ελαστίνη περιορίζεται στην έσω και έξω ελαστική μεμβράνη. Ο εξωτερικός χιτώνας αποτελείται από κολλαγόνο και ελαστικές ίνες, ινοβλάστες και λιποκύτταρα.

- Στις μικρές αρτηρίες (διάμετρος $< 2\text{mm}$), που κατανέμονται στους ιστούς και τα όργανα. Τα αρτηρίδια είναι οι μικρότεροι κλάδοι των αρτηριών με διάμετρο $< 0,5\text{ mm}$. Η υποενδοθηλιακή στοιβάδα είναι πολύ λεπτή και με εξαίρεση τα μεγαλύτερα αρτηρίδια, λείπει η έσω ελαστική μεμβράνη. Ο μέσος χιτώνας αποτελείται από 1-5 στοιβάδες λείων μυικών κυττάρων ενώ ο εξωτερικός χιτώνας είναι λεπτός και δεν παρουσιάζει έξω ελαστική μεμβράνη. [18] [19]

1.1.2.1 Λειτουργία των αγγείων

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ολόκληρο το καρδιαγγειακό σύστημα, από την καρδιά ως το πιο μικρό τριχοειδές, έχουν ένα κοινό δομικό συστατικό, μια λεία μονοκυττάρια στιβάδα από ενδοθηλιακά κύτταρα, ή ενδοθήλιο, το οποίο καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια (εκείνη που έρχεται σε επαφή με το αίμα) των αγγείων. [20] Τα ενδοθηλιακά κύτταρα συμμετέχουν σε πολλές σημαντικές φυσιολογικές λειτουργίες, όπως την ρύθμιση του αγγειακού τόνου, την κυτταρική διακίνηση στο αίμα, την αιμοστατική ισορροπία, την διαπερατότητα, τον πολλαπλασιασμό, την επιβίωση καθώς και τις λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος. [21] Αναλυτικότερα, το ενδοθήλιο πέραν της βασικής ιδιότητας του ως φυσική επένδυση στην καρδιά και στα αιμοφόρα αγγεία, στην οποία τα κύτταρα του αίματος δεν προσκολλώνται υπό φυσιολογικές συνθήκες, εκκρίνει παράγοντες που επενεργούν σε κύτταρα του λείου μυός των αγγείων προκαλώντας αγγειοδιαστολή (προστακυκλίνη και μονοξειδίο του αζώτου) ή αγγειοσυστολή (ενδοθηλίνη-1). Με αυτόν τον τρόπο τα ενδοθηλιακά κύτταρα συμβάλλουν στην ρύθμιση του αγγειακού τόνου. [20] Όσον αφορά την διαπερατότητα, χρησιμεύουν ως φραγμός για την ανταλλαγή θρεπτικών συστατικών, τελικών παραπροϊόντων του μεταβολισμού και των υγρών ανάμεσα στο πλάσμα και το μεσοκυττάριο υγρό. [20] Επίσης κατέχουν ρυθμιστικό ρόλο στην μεταφορά των μακρομορίων και άλλων ουσιών. Το ενδοθήλιο παίζει μεσολαβητικό ρόλο στην παραγωγή νέων τριχοειδών (αγγειογένεση) και κεντρικό ρόλο στην αναδόμηση των αγγείων απελευθερώνοντας παράγοντες που επενεργούν σε κύτταρα του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων, όπως επίσης επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό του λείου μυός των αγγείων στην ασθένεια της αρτηριοσκλήρυνσης. [20] Αναλύοντας τις λειτουργίες των ενδοθηλιακών κυττάρων, αυτά συμμετέχουν επίσης στο σχηματισμό και τη διατήρηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Επιπρόσθετα, το ενδοθήλιο παράγει αυξητικούς παράγοντες σε περιπτώσεις τραυματισμών και

εκκρίνει ουσίες, οι οποίες δρουν ως πηκτικά και αντιπηκτικά του αίματος.[20] Η σύνθεση δραστικών ορμονών από ανενεργείς προδρομικές ουσίες καθώς και η εξαγωγή ή η αποδόμηση ορμονών και άλλων χημικών μεσολαβητών αποτελούν κάποιες ακόμη δράσεις των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τέλος, τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν κάποια πρωτεϊνικά μόρια (κυτοκίνες) που ρυθμίζουν τις ανοσολογικές αποκρίσεις κατά την διάρκεια ανοσοποιητικών αντιδράσεων.[20] Πιο αναλυτικά οι κύριες λειτουργίες των αγγείων παρατίθενται παρακάτω:

Ρύθμιση αγγειακού τόνου

Οι κυριότερες θέσεις αντίστασης στην πίεση του αίματος μέσα στο αγγειακό δένδρο είναι τα αρτηρίδια. Ο λείος μυς των αρτηριδίων κατέχει μεγάλο βαθμό αυτογενούς δραστηριότητας, δηλαδή επιδεικνύει συστολή ανεξάρτητα από οποιοδήποτε νευρικό, ορμονικό ή παρακρινικό ερέθισμα. Αυτή η αυτογενής συσταλτική δραστηριότητα καλείται ενδογενής τόνος (ή βασικός τόνος). Ο τόνος αυτός θέτει ένα βασικό επίπεδο συστολής το οποίο μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί από εξωτερικά σήματα, όπως είναι οι νευροδιαβιβαστές. Αύξηση στη συσταλτική δύναμη πάνω από τα επίπεδα του ενδογενούς τόνου του αγγείου προκαλεί αγγειοσυστολή, ενώ μείωση στη συσταλτική δύναμη προκαλεί αγγειοδιαστολή. [22]

Ένας μεγάλος αριθμός ουσιών μπορεί να επιφέρει συστολή ή χάλαση του λείου μυός των αγγείων. Πολλές από αυτές τις ουσίες το επιτυγχάνουν αυτό μέσω της άμεσης δράσης τους στον λείο μυ των αρτηριδίων, ενώ άλλες δρουν έμμεσα, δια μέσου ενδοθηλιακών κυττάρων που γειτονεύουν με τον λείο μυ.[22] Τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ανταποκρινόμενα σε αυτές τις τελευταίες ουσίες καθώς επίσης και σε ορισμένα μηχανικά ερεθίσματα, εκκρίνουν διάφορους αγγειοδραστικούς παράγοντες οι οποίοι προκαλούν είτε χάλαση είτε συστολή των αγγείων. [23] Το μονοξειδίο του αζώτου, που προέρχεται από το αμινοξύ L-αργινίνη, αποτελεί έναν ενδοθηλιοεξαρτώμενο αγγειοδιαστολέα του λείου μυός των αγγείων και συμβάλει στην διατήρηση του βασικού τόνου. Η προστακυκλίνη και η θρομβοξάνη, ουσίες που παράγονται από την ενζυμική μετατροπή του αραχιδονικού οξέος, συμμετέχουν στην ρύθμιση της αγγειακής λειτουργίας. Η προστακυκλίνη προκαλεί χάλαση των αγγείων όταν τα επίπεδα του μονοξειδίου του αζώτου είναι μειωμένα και η θρομβοξάνη επιφέρει αγγειοσυστολή. Για την διατήρηση της ομοιόστασης στα υγιή αγγεία πρέπει να υπάρχει ισορροπία στην δραστηριότητα των δύο αυτών αγγειοδραστικών παραγόντων.[23] Η ενδοθηλίνη-1 είναι ένας αγγειοσυστολέας που απελευθερώνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η απελευθέρωσή της διεγείρεται από την παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων, όπως οι ιντερλευκίνες, και τον παράγοντα νέκρωσης όγκου TNF-α και εμποδίζεται από την παρουσία του μονοξειδίου του αζώτου και της προστακυκλίνης.

[23] Τέλος, ο ενδοθηλιογενής παράγοντας υπερπόλωσης(EDRF) είναι μια ακόμα αγγειοδιασταλτική ουσία,η οποία υπερπολώνει τον λείο μυ των αγγείων. Ωστόσο,ο ακριβής μηχανισμός λειτουργίας αυτού του παράγοντα παραμένει αδιευκρίνιστος. [23]

Πήξη και θρόμβωση

Η πήξη του αίματος ή θρόμβωση είναι η μετατροπή του αίματος σε ένα κολλοειδές πήγμα που λέγεται θρόμβος και αποτελείται κυρίως από ένα πρωτεϊνικό πολυμερές που λέγεται ινώδες. [24] Η θρόμβωση συμβαίνει συνήθως γύρω από το αρχικό αιμοπεταλιακό βύσμα(προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο) και αποτελεί τον κυρίαρχο αιμοστατικό μηχανισμό.[25] Η λειτουργία του είναι η υποστήριξη και ενίσχυση του αιμοπεταλιακού βύσματος και η στερεοποίηση του αίματος που παραμένει στον αυλό της πληγής. Τα γεγονότα που οδηγούν στη δημιουργία ενός θρόμβου αρχίζουν όταν μια κάκωση του αγγείου διακόψει το ενδοθήλιο και επιτρέψει στο αίμα να έλθει σε επαφή με τον υποκείμενο ιστό. Ένας πολύπλοκος μηχανισμός αναπτύσσεται ώστε να περιοριστεί η απώλεια αίματος από το κατεστραμμένο αιμοφόρο αγγείο μέσω σχηματισμού θρόμβου,και να διατηρηθεί με αυτόν τον τρόπο η ακεραιότητα του κυκλοφορικού συστήματος.[25] Η θρομβίνη,ένα ένζυμο που αποτελεί το κλειδί αυτού του μηχανισμού της πήξης του αίματος,σχηματίζεται μέσω μιας σειράς αντιδράσεων στην οποία συμμετέχουν μια ομάδα πρωτεασών του πλάσματος και συμπαραγόντων. [25] Μόλις σχηματιστεί ο θρόμβος, απαιτείται η απομάκρυνσή του ώστε να επιδιορθωθεί ο ιστός.[25] Η παραπάνω διαδικασία,γνωστή ως αιμόσταση,είναι απαραίτητη για τον έλεγχο της αιμορραγίας,αλλά η αρρύθμιστη πήξη δεν είναι κατά τα άλλα επιθυμητή. Για αυτό τον λόγο,παράγονται διάφοροι παράγοντες που φαίνεται να προστατεύουν από τις καταστρεπτικές συνέπειες της ανεξέλεγκτης πήξης. Τέτοιοι παράγοντες είναι η προστακυκλίνη που παράγεται από το ενδοθήλιο και άλλα αντιθρομβωτικά μόρια όπως η αντιθρομβίνη και η πρωτεΐνη C, που ενεργοποιούνται την ίδια στιγμή με τους παράγοντες του μηχανισμού πήξης. Οποιαδήποτε μετατόπιση των επιπέδων των προ- και αντιπηκτικών ουσιών μπορεί να οδηγήσει σε εκτεταμένη πήξη, η οποία ονομάζεται θρόμβωση. Παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν τέτοια μετατόπιση είναι η αυξημένη πίεση αίματος,η τυρβώδης ροή αίματος στα αγγεία,διάφορες ουσίες στην κυκλοφορία,όπως η αυξημένη χοληστερίνη και άλλα. [26]

Η ανεξέλεγκτη θρόμβωση είναι παθογονική με διάφορους τρόπους. Όταν αυτή δημιουργείται σε μικρά αγγεία,στα οποία η αιματική ροή είναι κρίσιμα ή πλήρως αποφραγμένη,μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ισχαιμική βλάβη του ιστού που αιματώνει το αγγείο αυτό. Στο εγκεφαλικό επεισόδιο και στο έμφραγμα του μυοκαρδίου αυτός είναι ο μηχανισμός

βλάβης. Αντίθετα, οι θρόμβοι που σχηματίζονται στις μεγάλες αρτηρίες ή φλέβες συνήθως δεν προκαλούν απόφραξη των αγγείων αλλά είναι παθογονικοί διότι μπορούν να σπάσουν και τα κομμάτια τους να ταξιδέψουν σε άλλα μέρη του σώματος. Η πνευμονική εμβολή, για παράδειγμα, είναι αποτέλεσμα σχηματισμού θρόμβων στις φλέβες των ποδιών ή της πυέλου οι οποίοι σπάνε και ταξιδεύουν διαμέσου της δεξιάς πλευράς της καρδιάς στους πνεύμονες. [26]

Αγγειογένεση

Ο όρος "αγγειογένεση" περιγράφει την διαδικασία της δημιουργίας ή βλάστησης αγγείων από ήδη υπάρχοντα αγγεία.[27] Ένα πρωταρχικό ερέθισμα για να συμβεί αυτό είναι η έλλειψη οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών στον περιβάλλοντα ιστό. Με αυτόν τον τρόπο προκαλείται η παραγωγή προ-αγγειογενετικών παραγόντων όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), οι ινοβλαστικοί αυξητικοί παράγοντες (FGFs), και άλλοι προ-αγγειογενετικοί παράγοντες. Αυτοί προκαλούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα να γίνουν κινητικά, επεμβατικά και να αποκτήσουν φιλοπόδια (μακριά, λεπτά, κωνικά ψευδοπόδια). Τα διαφοροποιημένα αυτά κύτταρα που καλούνται "tip cells" συμβάλλουν στην εκκίνηση της βλάστησης των αγγείων και εξετάζουν το περιβάλλον για να δώσουν οδηγίες. Ακολουθώντας τα tip cells, τα stalk cells που έχουν λιγότερα φιλοπόδια, δημιουργούν έναν αυλό και στη συνέχεια πολλαπλασιάζονται προκειμένου να επιμηκυνθούν τα νέα αγγεία που βλασταίνουν. Η αναστόμωση των tip cells με τα κύτταρα των γειτονικών αγγείων που βλασταίνουν δημιουργεί καμπύλες αγγείων. Οι νέες συνδέσεις σταθεροποιούνται με την εκκίνηση της αιματικής ροής, την δημιουργία βασικής μεμβράνης και την στρατολόγηση των λείων μυικών και παρεγχυματικών κυττάρων.[27]

Η δημιουργία αγγείων συμβαίνει κατά την εμβρυική ζωή και είναι σπάνια μετά την γέννηση σε καταστάσεις όπου το άτομο είναι υγιές.[27] Η αγγειογένεση είναι κρίσιμη για την επούλωση πληγών και την αναγέννηση των ιστών. Επίσης μέσω αυτής, οι καρκινικοί όγκοι εξασφαλίζουν μεγάλα ποσά θρεπτικών ουσιών που χρειάζονται για την ανάπτυξή τους. Στην μη αναπτυξιακή αγγειογένεση συμπεριλαμβάνεται η ανάπτυξη των αγγείων κατά την διάρκεια της αναγέννησης των ιστών, όπως συμβαίνει στην επούλωση πληγών, στις αλλαγές του εμμηνορρυσιακού κύκλου των γυναικών στα αναπαραγωγικά όργανα και στην άσκηση. Όμως, η ενεργή μετά την γέννηση αγγειογένεση είναι κυρίως συνδεδεμένη με ανεξέλεγκτη αγγειακή ανάπτυξη και με αποκλίνουσες μικροαγγειακές συνδέσεις σε παθολογικές καταστάσεις, όπως η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, η φλεγμονή και η ογκογένεση.[27]

1.1.3 Παθολογική αγγειακή λειτουργία

1.1.3.1 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

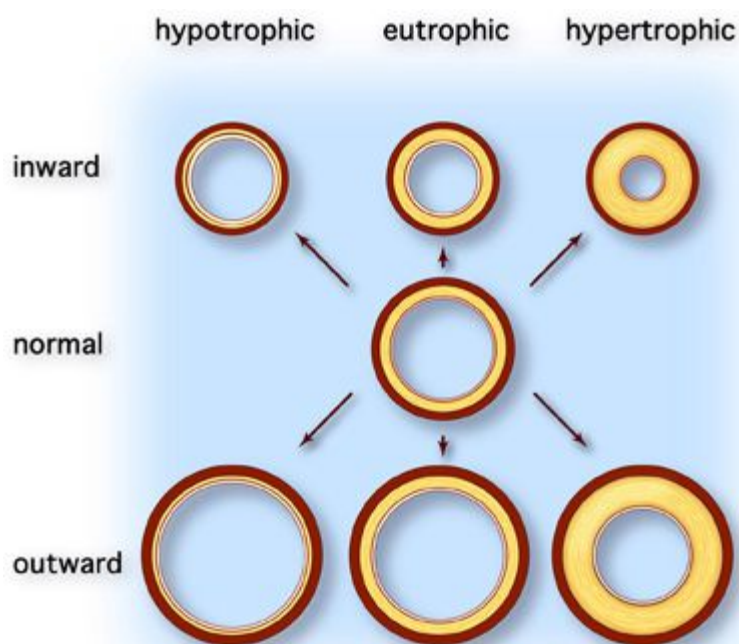
Τα ενδοθηλιακά κύτταρα συνθέτουν και απελευθερώνουν ποικίλους παράγοντες που ρυθμίζουν τον αγγειακό τόνο, την πήξη και τη θρόμβωση, την αγγειογένεση, τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις, την ομοιόσταση καθώς επίσης και την διαπερατότητα των αγγείων.[28] Έτσι, όταν το ενδοθήλιο λειτουργεί κανονικά, βοηθάει στην ρύθμιση της πήξης του αίματος και την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού, ελέγχει τον όγκο των υγρών και την ποσότητα των ηλεκτρολυτών καθώς και άλλων ουσιών που περνούν από το αίμα στους ιστούς και τέλος συμβάλλει στην συστολή και την διαστολή των αιμοφόρων αγγείων. Όταν όμως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι παρούσα, η ικανότητα του να εκτελεί μία ή περισσότερες από τις παραπάνω λειτουργίες είναι μειωμένη.[29] Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία έχει συσχετιστεί με πολυάριθμες φυσιολογικές και παθοφυσιολογικές διαδικασίες, όπως η γήρανση, η καρδιακή και νεφρική ανεπάρκεια, τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα, η αντίσταση στην ινσουλίνη, και πολλά άλλα. [28] [30]

Ποικίλοι παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα σε δυσλειτουργία. Μεταξύ άλλων, το οξειδωτικό στρες είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που προάγουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.[29] Κατά το οξειδωτικό στρες, οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να διαταράξουν την ισορροπία της φυσιολογικής παραγωγής και έκκρισης του μονοξειδίου του αζώτου, να αλλοιώσουν τη δομή και τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου και να το καταστήσουν διαπερατό σε τοξίνες και άλλους παράγοντες. Η μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου μπορεί να επιφέρει αγγειακή αναδιαμόρφωση, συσσωμάτωση αιμοπεταλίων, απώλεια της αγγειοδιαστολής, φλεγμονή και αύξηση των λειών μυϊκών κυττάρων. [30] Εκτός από το οξειδωτικό στρες, οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα φαίνεται ότι επίσης συμβάλλουν στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.[30]

1.1.3.2 Αγγειακή αναδιαμόρφωση

Η αγγειακή αναδιαμόρφωση είναι μια ενεργή διαδικασία δομικής αλλαγής των αγγείων που περιλαμβάνει αλλαγές σε τουλάχιστον τέσσερις κυτταρικές διαδικασίες: την κυτταρική ανάπτυξη, τον κυτταρικό θάνατο, την κυτταρική μετανάστευση και την σύνθεση ή την υποβάθμιση της εξωκυττάριας μήτρας. [31] Αυτή η διαδικασία, εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία των αγγειακών παθήσεων και των κυκλοφορικών διαταραχών. Η αγγειακή αναδιαμόρφωση είναι συσχετισμένη με αλλαγές στην διάμετρο του αυλού (προς τα έξω ή προς τα μέσα) και με αλλαγές στην μάζα του μέσου χιτώνα (υπερτροφισμός, ευτροφισμός, υποτροφισμός), εξαιτίας της αυξημένης διατοίχωματικής

πίεσης και της αιματικής ροής. Η διαδικασία αλλαγής του αγγειακού τοιχώματος, άνευ αλλαγών στην ποσότητα ή τα χαρακτηριστικά των συστατικών του, ορίζεται ως ευτροφική αναδιαμόρφωση. Όταν όμως ο αριθμός των συστατικών του αγγειακού τοιχώματος αυξάνεται, η διαδικασία καλείται υπερτροφική αναδιαμόρφωση, ενώ όταν μειώνεται υποτροφική. [31]



Εικόνα 2: Τύποι αγγειακής αναδιαμόρφωσης

hypotrophic = υποτροφικό, eutrophic = ευτροφικό, hypertrophic = υπερτροφικό

inward = προς τα μέσα, normal = κανονικός, outward = προς τα έξω

Η προσαρμογή αυτή των αγγείων συμβαίνει σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Οι χρόνιες αιμοδυναμικές αλλαγές [31], η φλεγμονώδης απάντηση και οι αλλαγές στα συστατικά της εξωκυττάριας ουσίας αποτελούν σημαντικούς μεσολαβητές για την πρόκληση της αγγειακής αναδιαμόρφωσης. Τα παραπάνω συναντώνται σε διάφορες αγγειακές παθήσεις και κυκλοφορικές διαταραχές, στην παθοφυσιολογία των οποίων συνεισφέρει η αγγειακή αναδιαμόρφωση. Για παράδειγμα, κατά την ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας, η προς τα έξω αναδιαμόρφωση του αγγειακού τοιχώματος καθυστερεί την εξέλιξη του περιορισμού της αιματικής ροής κατά την διάρκεια της στένωσης, ενώ στην περίπτωση επαναστένωσης η πάχυνση του έσω χιτώνα του αγγείου προκαλεί στένωση του αυλού. Κατά αυτόν τον τρόπο, η

αναδιαμόρφωση του αγγειακού τοιχώματος είναι το αποτέλεσμα των αλλαγών στα κυτταρικά και μη συστατικά του, οι οποίες εξαρτώνται από την νόσο που τις προκάλεσε.[32]

1.1.3.3 Αρτηριακή σκληρία

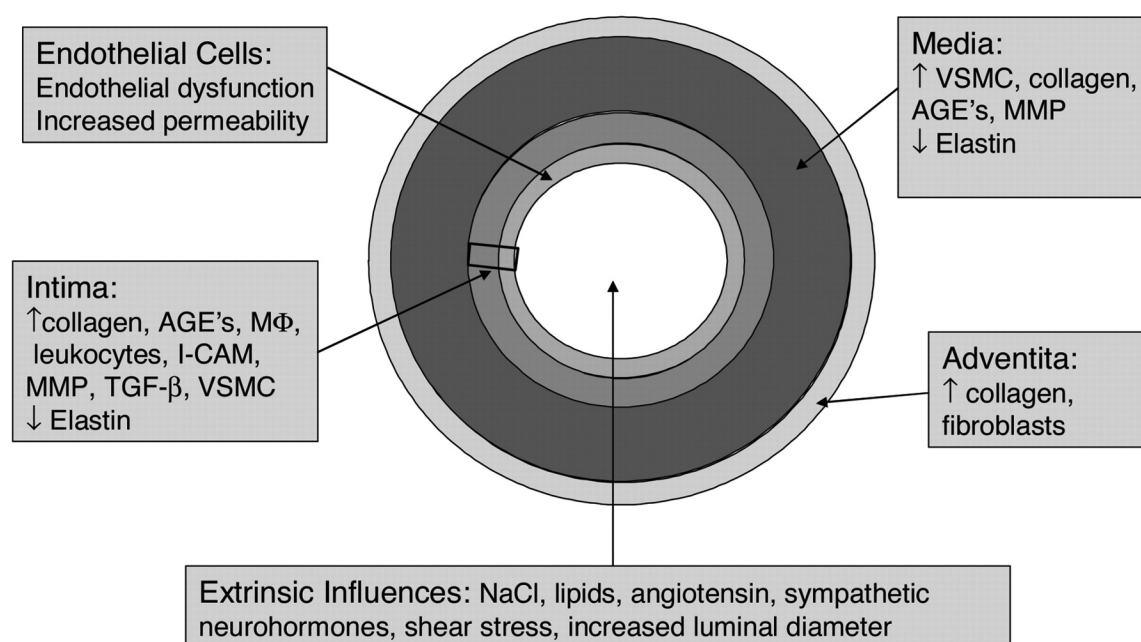
Η αρτηριακή σκληρία είναι μία έννοια που αναφέρεται στην αλλαγή των ιδιοτήτων του αρτηριακού τοιχώματος γεγονός το οποίο συμβάλλει στη μειωμένη ελαστικότητά του. [33] Οι αλλαγές που έχουν μελετηθεί περισσότερο είναι η πάχυνση του τοιχώματος και η μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων στις μεγάλες, ελαστικές αρτηρίες. (34) Οι αρτηρίες σκληραίνουν λόγω της δομικής αναπροσαρμογής της ελαστίνης και του κολλαγόνου. Η ελαστίνη, το ελαστικό στοιχείο του αγγείου μειώνεται και το κολλαγόνο υπερπαράγεται, με αποτέλεσμα την σκλήρυνση της αρτηρίας.[33] Σε σοβαρού βαθμού παθολογικά αγγειακά δείγματα, αυτές οι μοριακές αλλαγές εκδηλώνονται μέσω διπλασιασμού και τριπλασιασμού του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα και μέσω της υπερτροφίας του στρώματος των λείων μυικών κυττάρων. Ο έσω χιτώνας ενός άκαμπτου αγγείου αποτελείται από μη φυσιολογικά ενδοθηλιακά κύτταρα, αυξημένες ποσότητες κολλαγόνου, θραύσματα μορίων ελαστίνης, διηθημένα λεία μυικά κύτταρα, μακροφάγα και μονοκύτταρα κύτταρα, από αυξημένες ποσότητες μεταλλοπρωτεϊνών της εξωκυττάριας μήτρας, τον παράγοντα ανάπτυξης TGF- β , ενδοκυττάρια μόρια κυτταρικής προσκόλλησης και τέλος από κυτοκίνες.[81]

Η αρτηριακή σκληρία έχει λειτουργικές συνέπειες στην αρτηρία, καθώς επηρεάζει την πίεση, την αιματική ροή και την αρτηριακή διάμετρο σε κάθε χτύπο της καρδιάς. Έτσι, η συστολική πίεση αίματος αυξάνεται, αυξάνοντας το φορτίο αίματος που φτάνει στην αριστερή κοιλία και η διαστολική πίεση αίματος μειώνεται, οδηγώντας στην διαταραγμένη αιμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών. [33]

Διάφοροι παράγοντες συναινούν στην σκλήρυνση των αρτηριών. Διάφορες νοσηρές καταστάσεις όπως η υπέρταση, ο διαβήτης, η αθηροσκλήρωση και η χρόνια νεφρική νόσος αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι αυτών των παραγόντων. Κατά την διάρκεια της γήρανσης του ατόμου, επιπλέον, επιφέρεται μείωση της ελαστίνης και αύξηση του κολλαγόνου στο αγγειακό τοίχωμα. Στη συνέχεια, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου επηρεάζει την σκλήρυνση των αρτηριών μέσω της αύξησης του οξειδωτικού στρες και της μείωσης της αντιοξειδωτικής ικανότητας του ενδοθηλίου.[34] Η διαταραγμένη αγγειοκινητική λειτουργία που επιφέρει η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οδηγεί στην πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα και μπορεί να συνεισφέρει στην αύξηση της περιφερικής αντίστασης. [34] Η αύξηση του αγγειακού λείου μυός, στον οποίο μεγαλύτερος χρόνος ανάπαυσης συσχετίζεται με αύξηση στην σκλήρυνση της

αρτηρίας, συναινεί στην αρτηριακή ακαμψία. Επιπλέον, η φλεγμονή και οι αλλαγές στην εξωκυττάρια μήτρα των αρτηριών συνεισφέρουν στην σκληρότητα των αρτηριών. Σε κάποια αγγειακά στρώματα φαίνεται ότι και το συμπαθητικό σύστημα όπως και κάποιοι γενετικοί πολυμορφισμοί μπορούν να ρυθμίζουν την σκληρία του αρτηριακού τοιχώματος. [35]

Η εύρεση της αρτηριακής σκληρίας είναι πολύ σημαντική όπως αναφέρεται σε άλλο κεφάλαιο. Συνδέεται στενά με τον κίνδυνο για υπέρταση, στεφανιαία νόσο και με σύνθετα καρδιαγγειακά συμβάντα. Ο εντοπισμός της ύπαρξης της μπορεί να προβλέψει ή και να αποτρέψει τον κίνδυνο για κάποιες από τις παραπάνω καταστάσεις. [35]

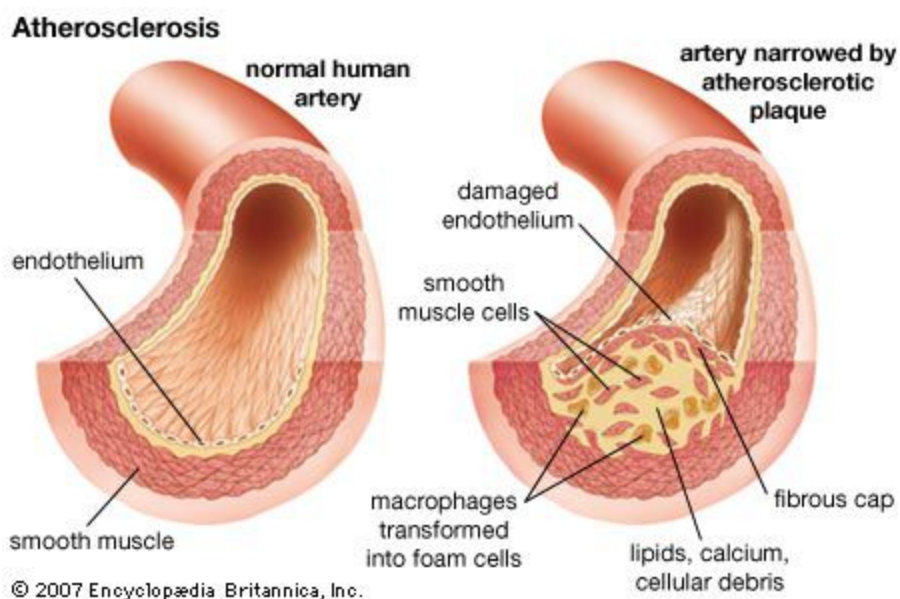


Εικόνα 3 : Περίληψη των πολλαπλών αιτιών και θέσεων της αρτηριακής ακαμψίας

Endothelial Cells: ενδοθηλιακά κύτταρα, endothelial dysfunction: ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, Increased permeability: αυξημένη διαπερατότητα, Intima: Έσω χιτώνας, collagen: κολλαγόνο, AGE's (Advanced Glycation End products): προχωρημένα τελικά προϊόντα γλυκοποίησης, MΦ: μακροφάγα, leukocytes: λευκοκύτταρα, I-CAM (intracellular cell adhesion molecules): ενδοκυττάρια μόρια κυτταρικής προσκόλλησης, TGF-β: παράγοντας ανάπτυξης-β, VSMC (vascular smooth muscle cells): κύτταρα αγγειακού λείου μυός, elastin: ελαστίνη, Extrinsic Influences: Εξωγενείς επιδράσεις, NaCl: χλωριούχο νάτριο, lipids: λιπίδια, angiotensin: αγγειοτενσίνη, sympathetic neurohormones: νευροορμόνες συμπαθητικού συστήματος, shear stress: διατμητική πίεση, increased luminal diameter: αυξημένη διάμετρος αυλού, Media: μέσος χιτώνας, fibroblasts: ινοβλάστες

1.1.3.4 Αθηροσκλήρωση

Όπως είναι ήδη γνωστό, η αθηροσκλήρωση είναι ίσως η κυριότερη υποκείμενη αιτία πρόκλησης καρδιαγγειακών νοσημάτων. [36] [37] Οι διάφοροι παράγοντες κινδύνου όπως η υπέρταση, ο διαβήτης, το κάπνισμα, το φύλο και η φλεγμονή δρουν συνεργικά, επιταχύνοντας τις αθηρωματικές διαδικασίες οι οποίες ξεκινούν ως επί το πλείστον από αθηρογενετικές λιποπρωτεΐνες, κυρίως την χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL). [36] Η αθηροσκληρωτική διαδικασία ξεκινά με την οξείδωση της LDL λιποπρωτεΐνης στον υπενδοθηλιακό χώρο. Στη συνέχεια, γίνεται η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και η μετανάστευση των μονοκυττάρων/μακροφάγων του αίματος, των δενδριτικών κυττάρων, των T- και μερικών B-κυττάρων στον έσω χιτώνα του αγγείου. [37] Τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα μαζί με την οξειδωμένη LDL δημιουργούν αφρώδη κύτταρα. [37] Λεία μυϊκά κύτταρα μεταναστεύουν στον έσω χιτώνα, παράγοντας συστατικά της εξωκυττάριας μήτρας. Η αθηρωματική πλάκα μεγαλώνει και ένα ινώδες κάλυμμα αναπτύσσεται για να την περιβάλλει. Επί πρόσθετα νεκρά κύτταρα που προέρχονται κυρίως από τα αφρώδη κύτταρα προκαλούν συσσωματώματα ενισχύοντας την αθηρωματική πλάκα, στην οποία κατόπιν αναπτύσσονται και μικροαγγεία. [37] Με την πάροδο του χρόνου το ινώδες κάλυμμα σπάει, οδηγώντας στην επαφή μεταξύ των παραγόντων της πήξης του αίματος και της πλάκας, γεγονός που προκαλεί την δημιουργία θρόμβου και οδηγεί στην απόφραξη του αγγείου. [37]



εικόνα 4: Απεικόνιση φυσιολογικής ανθρώπινης αρτηρίας και αρτηρίας που έχει υποστεί στένωση λόγω ύπαρξης αθηρωματικής πλάκας

* atherosclerosis = αθηροσκλήρωση, normal human artery = φυσιολογική ανθρώπινη αρτηρία, artery narrowed by atherosclerotic plaque = αρτηρία που έχει υποστεί στένωση από αθηροσκληρωτική πλάκα, endothelium = ενδοθήλιο, smooth muscle = λείος μυς, damaged endothelium = κατεστραμμένο ενδοθήλιο, smooth muscle cells = λεία μυϊκά κύτταρα, macrophages transformed into foam cells = μακροφάγα που μετασχηματίζονται σε αφρώδη κύτταρα, lipids, calcium, cellular debris = λιπίδια, ασβέστιο, κυτταρικά θραύσματα, fibrous cap = ινώδης κάψουλα

1.4 Υποκλινική αθηρωμάτωση-Δείκτες πρόωμης αθηρωμάτωσης

Η πρώτη κλινική εκδήλωση της ύπαρξης καρδιαγγειακής νόσου προκύπτει συνήθως σε προχωρημένο στάδιο της αθηροσκλήρωσης. Όμως, η λειτουργική και μορφολογική αλλοίωση του αγγειακού τοιχώματος συμβαίνει κατά την διάρκεια μιας πιθανώς μακράς υποκλινικής φάσης, η οποία πιθανώς ξεκινά από την παιδική ηλικία [38], και η εξέλιξη της διαρκεί συνήθως δεκαετίες. [39]

1.1.4.1 Πρώιμοι δείκτες αγγειακής δυσλειτουργίας

Η παρέμβαση σε πρώιμο στάδιο της νόσου μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη και την αναστρεψιμότητα της αθηροσκλήρωσης. [39] Εκτός από τον εντοπισμό των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου, η ανίχνευση των πρώιμων μορφολογικών και λειτουργικών αλλαγών του αρτηριακού τοιχώματος είναι σημαντική για την πρόληψη της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης και των καρδιαγγειακών συμβάντων. [39] [38] Η εκτίμηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα που βασίζεται στην παρουσία των κλασικών παραγόντων κινδύνου μπορεί να προσδιορίσει μόνο το 50%-70% των ατόμων με προχωρημένη αθηροσκλήρωση. [39] Πρέπει να σημειωθεί ότι το 50% των ανδρών και το 64% των γυναικών που εμφάνισαν αιφνίδιο θάνατο λόγω στεφανιαίας νόσου, στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, δεν είχαν κάποια κλινική εκδήλωση της ασθένειας και δεν είχαν θεωρηθεί ότι βρίσκονται σε κίνδυνο. [40] Επομένως, προσπάθειες έχουν γίνει για την εύρεση άλλων, μη κλασικών δεικτών της αθηροσκλήρωσης και την ανίχνευση των αθηροσκληρωτικών αλλαγών κατά την πρώιμη φάση. [39] Αυτοί οι πρώιμοι δείκτες αθηροσκλήρωσης δίνουν την δυνατότητα προσδιορισμού των ατόμων στους οποίους η αθηροσκληρωτική διαδικασία είναι ήδη παρούσα, ανεξαρτήτως από την παρουσία παραγόντων κινδύνου. [39] .Καθώς έχει βρεθεί σε διάφορες μελέτες, ότι άτομα που δεν είχαν εκδηλώσει κάποια καρδιαγγειακή νόσο βρέθηκαν να παρουσιάζουν υποκλινική αθηρωμάτωση. [40] Τα τελευταία χρόνια, έχει αυξηθεί η έρευνα που αφορά στον προσδιορισμό δεικτών ανίχνευσης των διαφόρων αγγειακών αλλοιώσεων σε υποκλινικό στάδιο. [39] Οι δείκτες που έχουν αναδειχθεί

μέχρι σήμερα αφορούν τόσο τη μακροκυκλοφορία και τα μεγαλύτερα αγγεία, όσο και τη μικροκυκλοφορία και τα μικρότερης διαμέτρου αγγεία.

1.1.4.2 Μακροκυκλοφορία

Οι σημαντικότεροι και ευρέως χρησιμοποιούμενοι πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης για την μακροκυκλοφορία είναι οι εξής:

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

Η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των μεγάλων αρτηριών , ειδικότερα των καρωτιδικών, χρησιμοποιώντας υψηλής ανάλυσης υπερηχογράφημα έχει αναδειχθεί ως μία από τις μεθόδους επιλογής για τον προσδιορισμό της έκτασης της αλλοίωσης του αρτηριακού τοιχώματος και για την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.[39] [41] Η μέτρηση αυτού του δείκτη είναι απλή και μη επεμβατική και μπορεί να προβλέψει τον μελλοντικό κίνδυνο κλινικών αγγειακών συμβάντων. [41] Σε μελέτη πληθυσμού στην οποία συμμετείχαν άτομα με σοβαρή αθηροσκλήρωση στην στεφανιαία αρτηρία αλλά και υγιή άτομα μέσης και μεγάλης ηλικίας έχειδειχθεί ότι υπάρχει μία ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ του IMT και των σοβαρών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Μία μετανάλυση οκτώ μελετών παρατήρησης, στις οποίες συμμετείχαν άτομα του γενικού πληθυσμού, έδειξε ότι η αύξηση του δείκτη IMT κατά 0,1 mm αυξάνει τον μελλοντικό κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου κατά 10-15% και για εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 13-18%. [82]

Το πάχος έσω-μέσου χιτώνα των καρωτιδικών αλλά και των μηριαίων αρτηριών αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία, και ο δείκτης αυτός φαίνεται να είναι μεγαλύτερος στους άνδρες από ότι στις γυναίκες. [39] Από όλους τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, η υπέρταση φαίνεται να έχει την σημαντικότερη επίδραση στο πάχος έσω-μέσου χιτώνα των καρωτιδικών αρτηριών. [39] Επιπλέον, αυτός ο πρώιμος δείκτης αθηρωμάτωσης επηρεάζεται από τον τρόπο ζωής.[39] Στην μελέτη MARS (Monitored Atherosclerosis Regression Study), η πρόσληψη χοληστερόλης, ο δείκτης μάζας σώματος και το κάπνισμα συσχετίζονταν σημαντικά με την ετήσια εξέλιξη του πάχους έσω-μέσου χιτώνα των καρωτιδικών αρτηριών.[39] Το κάπνισμα έχειδειχθεί επίσης ότι αυξάνει το πάχος έσω-μέσου χιτώνα τόσο στις καρωτιδικές όσο και στις μηριαίες αρτηρίες. [39] Τέλος, νέοι παράγοντες κινδύνου έχουν ελεγχθεί όσον αφορά την σχέση τους με τον δείκτη αυτό. Ένα παράδειγμα αποτελεί η συσχέτιση που βρέθηκε μεταξύ της λιποπρωτεΐνης-α με την αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα. [39]

Δείκτες εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας

Η αρτηριακή σκληρία κατέχει έναν σημαντικό προγνωστικό ρόλο. Η μέτρηση της μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο θανατηφόρων ή μη καρδιαγγειακών συμβαμάτων όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. [42] Η εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας μπορεί να πραγματοποιηθεί με χρήση μη επεμβατικών τεχνικών. [42] Μία από αυτές τις τεχνικές υπολογίζει την ταχύτητα του κύματος παλμού(pulse wave velocity) μεταξύ δύο σημείων στο αρτηριακό δένδρο. [33] Υψηλότερη ταχύτητα κύματος παλμού σημαίνει σκληρότερες αρτηρίες.[39] [33] Η μέτρηση του PWV μεταξύ καρωτίδας και μηριαίας αρτηρίας θεωρείται «gold standard» για την αξιολόγηση της κεντρικής αρτηριακής σκληρίας και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα της καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηρότητας. Επίσης, και η μέτρηση του PWV μεταξύ βραχίονα και αστραγάλου συνιστά ανεξάρτητο παράγοντα του καρδιαγγειακού θανάτου και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ο τελευταίος δείκτης δεν αντανakλά την αρτηριακή σκληρία μόνο στις κεντρικές ελαστικές αρτηρίες αλλά και στις περιφερικές μυικές αρτηρίες, γεγονός που αποδεικνύει την στενή του σχέση με τον δείκτη PWV μεταξύ αορτής ή καρωτίδας και μηριαίας αρτηρίας. [34] Σε μία πρόσφατη μετανάλυση αναφέρεται ότι αυτός ο δείκτης έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία όσον αφορά τον κίνδυνο σε νεαρά άτομα. Ωστόσο, η προγνωστική του αξία για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι σημαντική και όταν υπολογίζεται σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Συγκεκριμένα στην ίδια μετανάλυση βρέθηκε ότι η αύξηση του δείκτη PVW κατά 1 m/s συσχετίζεται με μία αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου της τάξεως 7% σε έναν άντρα ηλικίας 60 ετών. [83] Η ανίχνευση των αρτηριακών κυμάτων παλμού γίνεται είτε με την χρήση αισθητήρων πίεσης, είτε με υπέρηχο Doppler ή με την εφαρμογή της τονομετρίας. [43] Άλλος ένας δείκτης αρτηριακής σκληρίας είναι ο Δείκτης ενίσχυσης των κυμάτων ανάκλασης (Augmentation Index, AIX). Αυτός ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ της πρώτης και δεύτερης συστολικής κορυφής και εκφράζεται ως ποσοστό της πίεσης παλμού. Υπολογίζεται μέσω της εφαρμογής της τονομετρίας και μέσω της μεθόδου ανάλυσης του παλμικού περιγράμματος, που αποτελούν μη επεμβατικές μέθοδοι. [44] Έχει βρεθεί ότι αυξημένες τιμές αυτού του δείκτη συσχετίζονται με την ύπαρξη και την σοβαρότητα στεφανιαίας αρτηριακής νόσου κυρίως σε νεαρής και μέσης ηλικίας ασθενείς. [45]

Μέθοδος της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής - Flow mediated dilatation

Η μέθοδος της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής(Flow Mediated Dilatation, FMD) χρησιμοποιείται για την μέτρηση της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου. Κατά την εφαρμογή αυτή της μεθόδου προκαλείται ισχαιμία, δηλαδή σταματά η ροή του αίματος, στην βραχιόνια αρτηρία για πέντε λεπτά. Ύστερα διακόπτεται η ισχαιμία και παρακολουθείται ο τρόπος με τον

οποίο αντιδρά η διάμετρος της βραχιόνιου αρτηρία στην αντιδραστική υπεραιμία που επέρχεται. [46] [47] Η μέθοδος της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής είναι μια από τις περισσότερο ευρέως μη επεμβατικές χρησιμοποιούμενες μεθόδους αξιολόγησης της ενδοθηλιακής λειτουργίας και στενά συνδεδεμένη με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. [48] Χρησιμοποιείται ως πρώιμος δείκτης της αρτηριακής αλλοίωσης και έχει συσχετιστεί με τους περισσότερους αγγειακούς παράγοντες κινδύνου.[46] Η εύρεση διαταραγμένων τιμών του δείκτη αυτού μπορεί να συμβάλλει στην έγκαιρη διαχείριση και πιθανώς στην αναστρεψιμότητα της αγγειακής νόσου.[47]

1.1.4.3 Μικροκυκλοφορία

Τα προηγούμενα χρόνια υπήρχε η πεποίθηση ότι στην εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου εμπλέκονταν πρωτίστως οι μεγάλες αρτηρίες. Αργότερα, όμως, έγινε σαφές ότι και η μικροκυκλοφορία κατέχει κρίσιμο ρόλο στην αιτιοπαθογένεση της καρδιαγγειακής νόσου. [49]

Σήμερα η μικροκυκλοφορία που αφορά στα μικρότερης διαμέτρου αγγεία θεωρείται ως η περιοχή που συμβαίνουν οι πρώτες αλλοιώσεις οι οποίες αργότερα μπορεί να οδηγήσουν σε κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα. [50] Έτσι, οι λειτουργικές και δομικές αλλαγές στη μικροκυκλοφορία είναι πιθανόν να προηγηθούν και να προβλέψουν την εξέλιξη των αγγειακών αλλοιώσεων και στα μεγαλύτερα αγγεία και κατά συνέπεια την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου. [50]

Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι μέσω των οποίων μετρώνται δείκτες της υποκλινικής αθηρωμάτωσης στην μικροκυκλοφορία. Κάποιες από τις τεχνικές που αφορούν στην αξιολόγηση της μικροαγγειακής λειτουργίας εφαρμόζονται στο δέρμα, καθώς η κυκλοφορία του δέρματος μπορεί να αποτελέσει αντιπροσωπευτικό δείκτη της συστηματικής μικροαγγειακής λειτουργίας. [51] Τουλάχιστον για δύο δεκαετίες, η αξιολόγηση της μικροκυκλοφορίας του δέρματος πραγματοποιείται μέσω τεχνικών στις οποίες χρησιμοποιούνται το οπτικό μικροσκόπιο και το λέιζερ Doppler. Οι τεχνικές που χρησιμοποιούν το οπτικό μικροσκόπιο προσφέρουν άμεση οπτικοποίηση των επιφανειακών μικροαγγείων του δέρματος. [51] Η μέθοδος που χρησιμοποιεί το λέιζερ Doppler παρέχει έναν δείκτη αιματικής ροής μέσα στα μικρότερα αγγεία του δέρματος ο οποίος στηρίζεται στις αλλαγές στο μήκος κύματος του φωτός που εκπέμπεται από το λέιζερ όταν αυτό έρχεται σε επαφή με τα κινούμενα ερυθρά αιμοσφαίρια. Τέλος, μία ακόμη μη επεμβατική μέθοδος αξιολόγησης της μικροκυκλοφορίας του δέρματος, στην οποία χρησιμοποιείται το λέιζερ Doppler, είναι εκείνη της ιοντοφόρισης. Η τεχνική αυτή που βασίζεται στην διαδερμική μεταφορά φορτισμένων μορίων με την χρήση χαμηλής έντασης ρεύματος

αξιολογεί την μικροαγγειακή ενδοθηλιοεξαρτώμενη και μη - ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή. [51]

Μία ακόμα περιοχή, που είναι διαθέσιμη για την αξιολόγηση της μικροαγγειακής λειτουργίας είναι ο αμφιβληστροειδής των ματιών, ο οποίος αποτελεί ένα εύκολα προσβάσιμο σημείο. [52] Αλλαγές στο αγγειακό δένδρο του αμφιβληστροειδούς μπορεί να αντικατοπτρίζουν πρώιμες δομικές αλλαγές στην μικροκυκλοφορία σε άλλα μέρη του σώματος. Ο εντοπισμός αυτών των αλλαγών, ωστόσο, μπορεί να είναι χρήσιμος για την πρόβλεψη και την πρόληψη διάφορων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. [52] Οι δείκτες που υπολογίζονται για την αξιολόγηση της μικροκυκλοφορίας του αμφιβληστροειδούς είναι η μέση διάμετρος των αρτηριδίων, η μέση διάμετρος των φλεβιδίων και ο λόγος αυτών (arteriolar - venular caliber ratio, AVR). Η διάμετρος των αγγείων μπορεί να υπολογιστεί μη επεμβατικά μέσω φωτογραφιών του αμφιβληστροειδούς με την χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή. [53] Από μεγάλες μελέτες πληθυσμού έχει αποδειχθεί ότι οι διάμετροι των αγγείων του αμφιβληστροειδούς συσχετίζονται με μία μεγάλη ποικιλία υποκλινικών και κλινικών καρδιαγγειακών παθήσεων. [54] Αρχικά, ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει αποδείξει ότι η αρτηριακή στένωση του αμφιβληστροειδούς αποτελεί μια από τις πρωιμότερες ενδείξεις για υπέρταση και συσχετίζεται αντίστροφα με υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης. Επίσης, και μία μετανάλυση 5 συγχρονικών μελετών επιβεβαίωσε την αντίστροφη αυτή σχέση. [54] Στην μελέτη Rotterdam βρέθηκε ότι η διάταση των φλεβιδίων του αμφιβληστροειδούς συσχετίζεται με υψηλό κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [84] ενώ στην αυστραλιανή μελέτη Blue Mountains Eye αποδείχθηκε ότι η αύξηση στην διάμετρο των φλεβιδίων του αμφιβληστροειδούς συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο στους άνδρες και στις γυναίκες με ηλικία μικρότερη των 75 ετών. [85] Επίσης είναι γνωστό ότι και ο χαμηλότερος AVR προβλέπει τον κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης. Παρόλο που αυτός ο δείκτης θεωρείται ότι εκφράζει την στένωση των αρτηριδίων του αμφιβληστροειδούς, επηρεάζεται και από την διάμετρο των φλεβιδίων, η οποία κατέχει προγνωστικό ρόλο σε διάφορες καρδιαγγειακές παθήσεις. Ίσως, λοιπόν, είναι πιο χρήσιμο οι διάμετροι των αρτηριδίων και των φλεβιδίων να εξετάζονται ξεχωριστά. [50]

1.2 Ανθρωπομετρικοί δείκτες

Η ανθρωπομετρική αξιολόγηση μπορεί να διακριθεί σε δύο κατηγορίες, στην αξιολόγηση των διαστάσεων του σώματος και στην αντίστοιχη της σύστασης του σώματος στην οποία περιλαμβάνονται δείκτες που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της μυικής μάζας (αποθήκες σωματικής πρωτεΐνης), των αποθηκών λίπους και της οστικής μάζας. [56].

Το ύψος, το βάρος και ο δείκτης μάζας σώματος είναι ίσως οι σημαντικότεροι δείκτες των διαστάσεων του σώματος. Σε ότι αφορά το ΔΜΣ, πρόκειται για έναν δείκτη που χρησιμοποιείται ευρέως για την αξιολόγηση της παχυσαρκίας. Ο δείκτης μάζας σώματος έχει χρησιμοποιηθεί σε πολυάριθμες μελέτες και έχει χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη ως οδηγός για την απώλεια και διαχείριση του βάρους. [55] Ωστόσο ο δείκτης αυτός παρουσιάζει κάποιους περιορισμούς. Κατά τον υπολογισμό του δεν λαμβάνονται υπόψη το ποσοστό σωματικού λίπους, που αποτελεί ένα επιβαρυντικό παράγοντα για την υγεία, και το ποσοστό άλιπης μάζας σώματος, η οποία συνδέεται με την φυσική κατάσταση. Έτσι ένα άτομο με αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους και μειωμένη μυϊκή μάζα μπορεί να έχει τον ίδιο δείκτη μάζας σώματος με ένα άτομο του οποίου το ποσοστό λίπους βρίσκεται σε μειωμένα ή φυσιολογικά επίπεδα και το αντίστοιχο της άλιπης μάζας να είναι αυξημένο. [55] Επίσης ο δείκτης μάζας σώματος δεν είναι αντιπροσωπευτικός σε άτομα με διαταραγμένο ισοζύγιο υγρών (οίδημα, ασκίτης, αφυδάτωση) και στους ηλικιωμένους στους οποίους πρέπει να ληφθεί υπόψη και η απώλεια μυϊκής μάζας. [56]. Τέλος ο δείκτης μάζας σώματος δεν παρέχει καμία πληροφορία για τον εντοπισμό του λίπους στο σώμα, δηλαδή αν υπάρχει κεντρικού τύπου παχυσαρκία. Τέτοια πληροφορία είναι δυνατό να λάβουμε από έναν άλλο δείκτη ο οποίος είναι η περιφέρεια μέσης. Η μέτρηση της περιφέρειας μέσης αντανακλά την κεντρική παχυσαρκία, που σχετίζεται με διάφορες μεταβολικές ανωμαλίες και μαζί με άλλους δείκτες, που θα αναφερθούν παρακάτω, είναι καλύτεροι από τον δείκτη μάζας σώματος στην πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) όταν η περιφέρεια μέσης ξεπερνά τα 94 cm στους άνδρες και τα 80 cm στις γυναίκες ο κίνδυνος για πιθανές μεταβολικές επιπλοκές είναι αυξημένος ενώ όταν ξεπερνά τα 102 cm στους άνδρες και τα 88 cm στις γυναίκες, είναι σημαντικά αυξημένος. [57] Ένας άλλος σημαντικός δείκτης είναι ο λόγος της περιφέρειας μέσης προς την περιφέρεια των ισχίων. Ο λόγος αυτός εκτιμά την κατανομή του λίπους στην κοιλιακή χώρα και είναι προγνωστική του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. [56] [58] Ο κίνδυνος για μεταβολικές επιπλοκές αυξάνεται σημαντικά όταν η αναλογία αυτή είναι ίση ή μεγαλύτερη από 0,9 για τους άνδρες και 0,85 για τις γυναίκες, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. [57]

Άλλοι σημαντικοί δείκτες είναι η ο λόγος της Περιφέρειας Μέσης προς Ύψος, η περιφέρεια του μέσου-άνω-βραχίονα (ΠΜΒ), αλλά και το πάχος των διαφόρων δερματικών πτυχών. Το πάχος των δερματικών πτυχών εκτιμά την ποσότητα του υποδόριου λίπους στο σώμα. [56] Αυτή η μέθοδος βασίζεται σε δύο προϋποθέσεις ότι το πάχος του λιπώδους ιστού σε κάποιο σημείο αντικατοπτρίζει το ολικό πάχος και ότι οι περιοχές που μετριοούνται

αντικατοπτρίζουν το μέσο πάχος του ολικού υποδόριου λίπους. [56]

Άλλες μέθοδοι για την εκτίμηση της σύστασης του σώματος είναι η Ανάλυση Βιοηλεκτρικής Εμπέδησης(BIA) και η διπλής ενέργειας ακτίνας X απορροφησιομετρία(Dual energy X-ray absorptiometry,DEXA). [59] Μέσω της πρώτης μεθόδου προσδιορίζεται η άλιπη μάζα σώματος και η σύσταση του σώματος σε νερό,με την εφαρμογή χαμηλής έντασης ρεύματος. [59] , ενώ μέσω της δεύτερης μπορούν να προσδιοριστούν η σύσταση του μαλακού ιστού,το ολικό και τοπικό λίπος καθώς και η σύσταση των οστών. [59]

1.2.1 Ανθρωπομετρικοί δείκτες και κίνδυνος καρδιαγγειακών νοσημάτων

Πολυάριθμες μελέτες έχουν αποδείξει ότι αρκετοί ανθρωπομετρικοί δείκτες, συσχετίζονται με τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα. Ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα αυξάνεται με την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος ενώ παράλληλα η συσσώρευση λίπους στην κοιλιακή χώρα,η οποία μετριέται μέσω υπολογισμού της περιφέρειας μέσης,του λόγου της περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων και άλλων δεικτών,αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. [60] Έχει προταθεί ότι η περιφέρεια μέσης διαθέτει μεγαλύτερη προγνωστική ικανότητα όσον αφορά τις καρδιαγγειακές επιπλοκές από τον δείκτη μάζας σώματος.[60] Επίσης,έχει αναφερθεί ότι ο λόγος της περιφέρειας μέσης προς το ύψος είναι καλύτερος προγνωστικός παράγοντας του καρδιαγγειακού κινδύνου,της θνησιμότητας και του προσδιορισμού του ενδοκοιλιακού λίπους από την περιφέρεια μέσης. [60] Επιπρόσθετα,όπως αναφέρθηκε η μέτρηση του πάχους των δερματοπτυχών χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση του ποσοστού λιπώδους μάζας του σώματος. Οι δερματοπτυχές που μετريούνται στην κεντρική περιοχή του σώματος και κυρίως η δερματοπτυχή στην υποωμοπλατιαία περιοχή συσχετίζονται θετικά με τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου,ενώ οι περιφερικές δερματοπτυχές αρνητικά. [61] Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών υποστηρίζουν ότι οι μετρήσεις του πάχους των δερματοπτυχών παρέχουν μεγαλύτερη ακρίβεια όσον αφορά την εκτίμηση του σωματικού λίπους από τον δείκτη μάζας σώματος,χωρίς αυτό να σημαίνει ότι διαθέτουν μεγαλύτερη προγνωστική αξία όσον αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.[62] Επίσης,προοπτικές μελέτες,στις οποίες συμμετείχαν ηλικιωμένα άτομα, έχουν δείξει ότι η χαμηλή μάζα σώματος,η οποία μετρήθηκε μέσω της μεθόδου DXA ή BIA ή μέσω της περιφέρειας του μυός στο μέσο του βραχίονα,συσχετίζεται θετικά με παράγοντες για καρδιαγγειακό κίνδυνο,όπως η αρτηριακή σκληρία και η αυξημένη πίεση αίματος. [63] [64] Από τα προαναφερθέντα είναι φανερό ότι πληθώρα ανθρωπομετρικών δεικτών συσχετίζονται με παράγοντες κινδύνου ή και με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

1.3 Ανθρωπομετρικοί δείκτες και πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης

1.3.1 Ανθρωπομετρικοί δείκτες και πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης της μακροκυκλοφορίας

Σύμφωνα με ανασκόπηση στην ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία, υπάρχουν μελέτες που φανερώνουν ότι η σχέση μεταξύ ανθρωπομετρικών δεικτών και πρώιμων δεικτών αθηρωμάτωσης της μακροκυκλοφορίας είναι υπαρκτή. Σε μια επιδημιολογική μελέτη, που διεξήχθη ανάμεσα σε 3.173 άτομα, φάνηκε ότι ο μέσος όρος του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτιδικών αρτηριών αυξανόταν από το χαμηλότερο προς το υψηλότερο τεταρτημόριο του δείκτη μάζας σώματος. Επίσης, ο δείκτης αυτός ήταν σημαντικά υψηλότερος σε παχύσαρκα άτομα, σε σχέση με νορμοβαρή ή και ελλιποβαρή άτομα. [65] Επίσης, συγχρονικές μελέτες, που έχουν διεξαχθεί σε παιδιά και ενήλικες, έχουν αποδείξει ότι το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτιδικών αρτηριών συσχετίζεται θετικά με τα επίπεδα του δείκτη μάζας σώματος τόσο στην παιδική ηλικία [66] [67], όσο και στην ενήλικη ζωή [68] [69]. Έχει βρεθεί, επιπλέον, ότι τα επίπεδα του δείκτη μάζας σώματος και του πάχους της δερματικής πτυχής του τρικέφαλου, κατά την διάρκεια της παιδικής ηλικίας, συσχετίζονται με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτιδικών αρτηριών στην ενήλικη ζωή. Αυτό το εύρημα δίνει έμφαση στις μακροχρόνιες συσσωρευτικές επιδράσεις που θεωρείται ότι επιφέρει η παιδική παχυσαρκία. [70] Σε μια άλλη μελέτη παρατήρησης, που πραγματοποιήθηκε σε άντρες και γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας 36,5 έτη, αναφέρθηκε ότι το λίπος του κορμού το οποίο εκτιμήθηκε με την μέθοδο των δερματοπτυχών και με την μέτρηση της περιφέρειας της μέσης είχε θετική σχέση με την αρτηριακή σκληρία. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι το ολικό λίπος κορμού συσχετίζεται αντιστρόφως με τον δείκτη PWV. Στην ίδια μελέτη, επισημάνθηκε ότι το υπερβάλλον βάρος έχει βραχυχρόνιες και μακροχρόνιες επιδράσεις στο αγγειακό σύστημα, και ίσως αυτός είναι ένας μηχανισμός μέσω του οποίου η παχυσαρκία συσχετίζεται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. [71] Όσον αφορά τον δείκτη πρώιμης αθηρωμάτωσης FMD, έχει αποδειχθεί η αντίστροφη σχέση του με τον δείκτη μάζας σώματος και την περιφέρεια μέσης, σε συγχρονικές μελέτες με συμμετέχοντες υπέρβαροι [72], παχύσαρκα [73] και νοσηρά παχύσαρκα άτομα. [74] Τέλος, είναι χαρακτηριστικό το γεγονός ότι δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία μελέτες που να διερευνούν τη σχέση των διαφόρων ανθρωπομετρικών δεικτών με τους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης της μακροκυκλοφορίας σε άτομα υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα όπως αυτά με αυτοάνοσα/ φλεγμονώδη νοσήματα.

1.3.2. Ανθρωπομετρικοί δείκτες και πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης της μικροκυκλοφορίας

Η υπερβαρότητα και η παχυσαρκία έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα και αυτό πιθανόν να συσχετίζεται με την ανάπτυξη αθηροσκληρώσεως στα στρώματα των καρωτιδικών και μηριαίων αρτηριών. [75] Όμως, η επίδραση του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας στην μικροκυκλοφορία έχει περιγραφεί λιγότερο. Μεγαλύτερος δείκτης μάζας συσχετίζεται με μειωμένη πυκνότητα των τριχοειδών του δέρματος, γεγονός που επιφέρει μείωση στην αιματική ροή του ιστού. [75] Η παρατήρηση αυτή αποτελεί μια από τις πρώτες αλλαγές που ανιχνεύθηκαν στην μικροαγγειακή λειτουργία σε μια συγχρονική μελέτη, που πραγματοποιήθηκε σε νορμοτασικά και μη διαβητικά υπέρβαρα άτομα. [86] Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι υπάρχει σχέση μεταξύ του αυξημένου δείκτη μάζας σώματος και της διαμέτρου των αγγείων του αμφιβληστροειδούς. [75] Κάποιες από αυτές υποστηρίζουν ότι το υψηλότερο BMI συσχετίζεται με μεγαλύτερη διάμετρο των φλεβιδίων του αμφιβληστροειδούς, ενώ άλλες αναφέρουν ότι συνδέεται και με την στενότερη διάμετρο των αρτηριδίων. Όσον αφορά άλλους ανθρωπομετρικούς δείκτες δύο συγχρονικές μελέτες που διεξήχθησαν μεταξύ ατόμων τυχαίου δείγματος ηλικίας 50 χρονών και άνω έδειξαν ότι αυξημένη περιφέρεια μέσης και λόγου περιφέρειας μέσης προς περιφέρειας ισχίων συσχετίζονται με μεγαλύτερη διάμετρο των φλεβιδίων του αμφιβληστροειδούς. [76] [77] Μεγαλύτερη διάμετρος στα φλεβίδια του αμφιβληστροειδούς βρέθηκε και σε παιδιά με αυξημένη περιφέρεια μέσης [78] και αυξημένο πάχος δερματικής πτυχής τρικέφαλου σε άλλες δύο επιδημιολογικές έρευνες, όπου το δείγμα του πληθυσμού ήταν τυχαίο. [78] [79] Ακόμη, έχει παρατηρηθεί ότι η αύξηση του δείκτη της συνολικής λιπώδους μάζας του σώματος συσχετίζεται με στενότερη διάμετρο των αρτηριδίων του αμφιβληστροειδούς. [80]. Τέλος, όπως στη μακροκυκλοφορία, έτσι και στη μικροκυκλοφορία, δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με τη σχέση των διαφόρων ανθρωπομετρικών δεικτών και δεικτών πρώιμης αθηρωμάτωσης της μικροκυκλοφορίας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως στους ασθενείς με αυτοάνοσα/φλεγμονώδη νοσήματα.

Μετά από ανασκόπηση της ήδη υπάρχουσας βιβλιογραφίας, προκύπτει το συμπέρασμα ότι οι περισσότερες μελέτες που αφορούν στην παχυσαρκία εστιάζουν κυρίως στην σχέση της με τα μεγάλα αγγεία, ενώ είναι σαφέστατα λιγότερα τα διαθέσιμα δεδομένα όσον αφορά την πιθανή σχέση της με την μικροκυκλοφορία. Επίσης, οι περισσότερες αναφέρονται στην σχέση της παχυσαρκίας και των πρώιμων αγγειακών αλλοιώσεων, μέσω πληθυσμών που βρίσκονται στην παιδική και εφηβική ηλικία, θέλοντας ίσως να τονίσουν τις πρώιμες αλλοιώσεις που επιφέρει το υπέρβαρο και η παχυσαρκία με σαφή έλλειψη μεγάλου αριθμού αντίστοιχων μελετών σε ενήλικο

πληθυσμό και σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, όπως είναι τα άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα ή/και με αυτοάνοσα/φλεγμονώδη νοσήματα. Τέλος, η πλειονότητα των ερευνών που μελετούν την σχέση του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας με τους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης για την μικροκυκλοφορία, χρησιμοποιούν ως μοναδικό δείκτη, τον δείκτη μάζας σώματος με αποτέλεσμα να είναι ελλιπή τα δεδομένα για την πιθανή σχέση άλλων ανθρωπομετρικών δεικτών με τους δείκτες πρώιμων αγγειακών αλλοιώσεων της μικροκυκλοφορίας.

1.4 Σκοπός

Επομένως, ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ ενός αριθμού ανθρωπομετρικών δεικτών και δεικτών πρώιμων αγγειακών αλλοιώσεων της μικροκυκλοφορίας, σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, όπως τα άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και τα άτομα με αυτοάνοσα/φλεγμονώδη νοσήματα.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Πειραματικό πρωτόκολλο

Η παρούσα πτυχιακή εργασία αποτελεί ένα μέρος μιας μεγάλης συγχρονικής μελέτης που πραγματοποιείται στο εργαστήριο καρδιαγγειακής έρευνας της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό». Η έρευνα αυτή βρίσκεται σε εξέλιξη και στοχεύει στη συλλογή δεδομένων από 2000 άτομα. Το χρονικό διάστημα στο οποίο αναφέρεται η δοθείσα μελέτη είναι από τον Οκτώβριο του 2013 μέχρι τον Ιούνιο του 2015. Όλοι οι εθελοντές κλήθηκαν να προσέλθουν στο εργαστήριο νωρίς το πρωί και μετά από 30 λεπτά εγκλιματισμό στο περιβάλλον του χώρου, υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών και σε πλήρη αγγειολογικό έλεγχο. Απαραίτητη προϋπόθεση για την επίσκεψη των εθελοντών στο εργαστήριο και την πραγματοποίηση όλων των εξετάσεων ήταν η οκτάωρη νηστεία από οποιοδήποτε τρόφιμο και ρόφημα, η αποχή από το κάπνισμα και από τη λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων. 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 789 ατόμων (491 άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και 298 άτομα με αυτοάνοσα/ φλεγμονώδη νοσήματα. Τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά του πληθυσμού αναφέρονται στον πίνακα 2 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 ανθρωπομετρικών δεικτών

Η αξιολόγηση του σωματικού βάρους και του ποσοστού λιπώδους μάζας σώματος πραγματοποιήθηκε με την μέθοδο της βιοηλεκτρικής εμπέδησης με τη χρήση της συσκευής Tanita TBF-300 (Tanita Corp., Tokyo, Japan) από εξειδικευμένους ερευνητές. Τα άτομα ζυγίστηκαν χωρίς υποδήματα και με όσο δυνατόν λιγότερα ενδύματα, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Οι συμμετέχοντες είχαν εντολή να απέχουν από οποιαδήποτε κατανάλωση τροφίμων και υγρών και από οποιαδήποτε έντονη δραστηριότητα, τέσσερις ώρες πριν την μέτρηση. Επίσης τους δόθηκε οδηγία να μην φοράνε οποιοδήποτε μεταλλικό αντικείμενο κατά την διάρκεια της μέτρησης. Ο υπολογισμός του ύψους έγινε με τη χρήση ενός αναστημομέτρου που είχε ακρίβεια $\pm 0,5$ cm, με τα άτομα να βρίσκονται σε όρθια στάση, κρατώντας τους ώμους σε χαλαρή θέση, με τα χέρια τους να κρέμονται ελεύθερα και με το κεφάλι προσανατολισμένο σε οριζόντιο επίπεδο (Frankfurt plane). Ο Δείκτης Μάζας Σώματος υπολογίστηκε

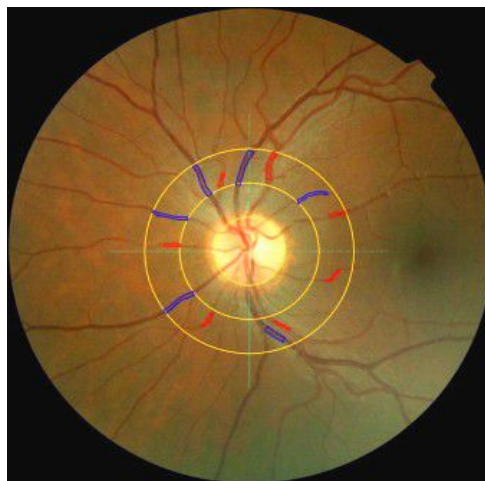
χρησιμοποιώντας την εξίσωση του Quetelet : $\text{βάρος (kg)}/\text{ύψος}^2 \text{ (m}^2\text{)}$. Η περιφέρεια μέσης μετρήθηκε με μία μη-εκτατή ταινία με ακρίβεια 0,1 cm με το υποκείμενο σε όρθια θέση, έχοντας τα χέρια του να κρέμονται ελεύθερα στο πλάι του σώματος από τους ώμους, τα πόδια του ενωμένα, με τη κοιλιά χαλαρή στο τέλος μίας ελαφριάς εκπνοής. Έχοντας αυτήν την στάση το άτομο, του τοποθετήθηκε η ταινία σε οριζόντιο επίπεδο γύρω από την πιο στενή περιοχή της μέσης και παράλληλα με το δάπεδο, στο επίπεδο του ομφαλού και στο μέσο της απόστασης μεταξύ της τελευταίας νόθας πλευράς και της υπερλαγώνιας ακρολοφίας. Η περίμετρος του ισχίου μετρήθηκε μετά την τοποθέτηση της ταινίας σε οριζόντιο επίπεδο γύρω από τους γοφούς παράλληλα με το δάπεδο στο σημείο της μέγιστης περιφέρειας γύρω από το ισχίο. Ο λόγος Περιφέρεια μέσης προς Περιφέρεια ισχίου και Περιφέρεια μέσης προς Ύψος υπολογίστηκαν με την χρήση των εξισώσεων: $\text{Περιφέρεια μέσης (cm)}/\text{Περιφέρεια ισχίου (cm)}$ και $\text{Περιφέρεια μέσης (cm)}/\text{Ύψος (cm)}$, αντίστοιχα. Η περιφέρεια στο μέσο του βραχίονα μετρήθηκε με μία μη-εκτατή ταινία στο μέσο της απόστασης μεταξύ του ακρωμίου της αριστερής ωμοπλάτης και του

ωλέκρανου της αριστερής ωλένης.

2.3.2 Αγγειακός Έλεγχος για την εκτίμηση της μικροκυκλοφορίας

Μέτρηση της διαμέτρου των αγγείων του αμφιβληστροειδή

Και 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. Στη συνέχεια, όλες οι εικόνες βαθμολογήθηκαν ποσοτικά από έναν παθολόγο χωρίς να γνωρίζει 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 (εικόνα 6) μετρήθηκαν και αναλύθηκαν με τη χρήση ενός στατικού αναλυτή των αγγείων του αμφιβληστροειδούς και του λογισμικού Vesselmap 2 (Visualis, Imedos Systems UG).[81] Οι μετρήσεις αυτές στη συνέχεια συνοψίστηκαν με τη χρήση ειδικών τύπων [82] 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.



Εικόνα 5: Η μελέτη των αγγείων του αμφιβληστροειδούς

2.4 Διατροφική Αξιολόγηση

Η αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης των εθελοντών πραγματοποιήθηκε με διπλές τηλεφωνικές ανακλήσεις εικοσιτετραώρου. Η μία εκ των δύο ανακλήσεων εικοσιτετραώρου αναφερόταν σε καθημερινή ημέρα (Δευτέρα – Παρασκευή) και η άλλη στο Σάββατο ή την Κυριακή. Από τους συμμετέχοντες ζητήθηκε να περιγράψουν λεπτομερώς το είδος και την ποσότητα των τροφίμων και των ροφημάτων που κατανάλωσαν την προηγούμενη μέρα, καθώς επίσης και να δώσουν επιπλέον πληροφορίες που αφορούν στις 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 κρινόταν σημαντικό να καταγραφεί. Επίσης, σε περίπτωση που κάποια ανάκληση 24ωρου δεν ήταν αντιπροσωπευτική και απείχε κατά πολύ από την πραγματική διατροφική πρόσληψη του ατόμου εξαιτίας ειδικών περιστάσεων, δεν λαμβανόταν υπόψη και επαναλαμβανόταν η τηλεφωνική ανάκληση. Η φόρμα της ανάκλησης 24ωρου που χρησιμοποιήθηκε παρουσιάζεται στην εικόνα 6.

ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24ΩΡΟΥ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗΣ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

UNIQUE NUMBER:

ΝΟΣΟΣ:

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

εικόνα 6: Φόρμα Ανάκλησης

Ύστερα από την καταγραφή στη φόρμα ανάκλησης, έγινε ανάλυση της διατροφικής πρόσληψης σε επίπεδο ομάδων τροφίμων. Οι ομάδες αυτές διαχωρίστηκαν με βάση τα ισοδύναμα των τροφίμων αλλά πραγματοποιήθηκε και περαιτέρω διαχωρισμός, όπου κρίθηκε απαραίτητο. Επίσης για τα τρόφιμα της κάθε ομάδας, ορίστηκε η ποσότητα τροφής που αντιστοιχεί σε μία μερίδα. Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται οι ομάδες τροφίμων, τα τρόφιμα που αυτές περιλαμβάνουν και οι ποσότητες που ορίστηκαν ως μερίδες. Έχοντας ως βάση αυτόν τον πίνακα επιτελέστηκε η καταχώρηση των διατροφικών δεδομένων σε υπολογιστικό φύλλο excel, συγκεντρωτικά για όλους τους συμμετέχοντες.

Πίνακας 1: Ομάδες τροφίμων, Τρόφιμα και μερίδες

	ΟΜΑΔΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ	ΤΡΟΦΙΜΟ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΜΕΡΙΔΑΣ
ΟΜΑΔΑ ΓΑΛΑΚΤΟΣ	Γαλακτοκομικά χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος	αποβουτυρωμένο γάλα, γάλα από 0 έως 2%, γάλα εβαπορέ light, Γάλα σόγιας	1 ποτήρι (250 ml)
		γιαούρτι 0-2%	1 κεσεδάκι
		γιαούρτι από 0 έως 2%	1 κεσεδάκι
	Γάλα πλήρες	γάλα πλήρες, γάλα εβαπορέ πλήρες, γάλα κατσίκας, κεφίρ	1 ποτήρι (250ml)
		γιαούρτι πλήρες	1 κεσεδάκι
ΟΜΑΔΑ ΛΑΧΑΝΙΚΩΝ	Διάφορα λαχανικά	Αγγούρι	½ μέτριο
		αγκινάρα, μελιτζάνες, πιπεριές	1 μέτρια
		αντίδια, βρούβες, βλίτα, πράσα, σπαράγγια, γογγύλια, κουνουπίδι, λάχανο, λάχανο κατσαρό, λαχανάκια Βρυξελλών, λάχανο τουρσί, χυμός τομάτας ή λαχανικών χωρίς αλάτι, μαρούλι, μπρόκολο, μπάμιες, ραδίκια, σέλινο, σπανάκι, αρακάς, φασολάκια πράσινα με καρπό, καλαμπόκι βραστό	½ φλιτζάνι
		Καρότα	1 μέτριο
		Κολοκυθάκια	2 μέτρια
		Κρεμμύδια	1 μικρό
		Μανιτάρια	5 τεμάχια
		Παντζάρια	2 μέτρια
		Ραπανάκια	2 μικρά
		Τομάτες	1 μέτρια
		καλαμπόκι ολόκληρο	1 μέτριο

	ΟΜΑΔΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ	ΤΡΟΦΙΜΟ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΜΕΡΙΔΑΣ
ΟΜΑΔΑ ΟΣΠΡΙΑ	Μαγειρευμένα και στραγγισμένα	φασόλια μαυρομάτικα, κουκιά, φασόλια, φακές, φάβα, ρεβίθια	½ φλιτζάνι
ΟΜΑΔΑ ΠΑΤΑΤΑΣ	Μαγειρεμένες	πατάτες βραστές	1 μικρή
		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, νεκταρίνι, πορτοκάλι, γκρέιπ φρουτ, ροδάκινο, μήλο	1 μέτριο
		Βερίκοκα	2 μικρά
		πεπόνι, φράουλες	1 φλιτζάνι
		Δαμάσκηνα	2 μέτρια
		Καρπούζι	1 φέτα
		Σταφύλια	10 μικρά
		Κεράσια	½ φλιτζάνι (~10 μικρά)
		Σταφίδες	1 κουτ. σούπας
		Μάνγκο	½ μικρό
		Μπανάνα	1 μικρή
		Αβοκάντο	1 μικρό
		Μούρα	½ φλιτζάνι
		χυμός ανανά, μήλου, πορτοκαλιού, σταφυλιού,	½ φλιτζάνι

		δαμάσκηνου, γκρέιπφρουτ	
	Επεξεργασμένοι Χυμοί	όλοι οι τυποποιημένοι χυμοί του εμπορίου	½ φλιτζάνι

	ΟΜΑΔΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ	ΤΡΟΦΙΜΟ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΜΕΡΙΔΑΣ
ΟΜΑΔΑ ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΩΝ	Δημητριακά Επεξεργασμένα	ψωμί του τοστ ατομικά	1 φέτα
		φρατζολάκια, 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	1/2 φλιτζάνι
	Δημητριακά άλεσης ολικής	ψωμί του τοστ	1 φέτα
		Φρυγανιές	2 τμχ
		πίτα για σουβλάκι	½ τμχ
		κουλούρι Θεσσαλονίκης	½ τμχ
		Αλεύρι	½ φλιτζάνι
		ρύζι καστανό	½ φλιτζάνι
		μαγειρεμένο μακαρόνια ολικής άλεσης όλων των τύπων	1 τμχ
		βρώμη, κορν φλέικς	½ φλιτζάνι

ΟΜΑΔΑ ΣΦΟΛΙΑΤΟΕΙΔΗ		Μούσλι	½ φλιτζανιού
		πίτουρο σιταριού	1/2 φλιτζάνι
		κασερόπιτα, τυρόπιτα, ζαμπονοτυρόπιτα, κρουασάν ζαμπόν τυρί	1 μέτριο

	ΟΜΑΔΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ	ΤΡΟΦΙΜΟ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΜΕΡΙΔΑΣ
ΟΜΑΔΑ ΚΡΕΑΤΟΣ	Κρέας λευκό	κοτόπουλο, γαλοπούλα, πάπια, κουνέλι	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, μετσοβόνε, 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, μουστάρδα	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 καφέ	1 φλιτζάνι	
	Αναψυκτικά τύπου	1 ποτήρι (250 ml)	

	light		
	Αναψυκτικά με ζάχαρη	1 ποτήρι (250 ml)	
ΟΜΑΔΑ ΓΛΥΚΩΝ	Γλυκά άπαχα	παγωτό ξυλάκι 0%, γρανίτα	1 τμχ
ΟΜΑΔΑ ΓΛΥΚΩΝ			

--	--	--	--

	Ζάχαρη	1 κ. Γλυκού
	Φρουκτόζη +	
	Υποκατάστατα Ζάχαρης, μαρμελάδα, μέλι	1 κ. Γλυκού
	ΟΜΑΔΑ SNACKS	Πατατάκια Γαριδάκια Κρακεράκια Ποπ κορν έτοιμο

	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	

Τέλος, εισήχθησαν τα στοιχεία των ασθενών, τα γεύματα και τα τρόφιμα που κατανάλωσαν σύμφωνα με τις δύο εικοσιτετράωρες ανακλήσεις που είχαν καταγραφεί, στο πρόγραμμα nutritionist pro (Axxya Systems Nutritionist Pro TM 2011). Με τη χρήση αυτού, πραγματοποιήθηκε διατροφική ανάλυση σε μακρο- και μικροθρεπτικά συστατικά. Συγκεκριμένα, το πρόγραμμα ανέλυσε και παρουσίασε τη συνολική ενεργειακή πρόσληψη και τις μέσες προσλήψεις όλων των μικρο- και μακροθρεπτικών συστατικών, όπως αυτές προέκυψαν από τις δύο εικοσιτετράωρες 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 διαφόρων ανθρωπομετρικών δεικτών και την αγγειακών δεικτών της μικροκυκλοφορίας με διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, τα φάρμακα για την δυσλιπιδαιμία, τα φάρμακα για την υπέρταση, την ενεργειακή πρόσληψη και την ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος. Στη συνέχεια έγινε διερεύνηση της πιθανής διαμεσολάβησης της ύπαρξης φλεγμονής στη σχέση ανάμεση στους ανθρωπομετρικούς δείκτες και στους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης της μικροκυκλοφορίας. Για το λόγο αυτό εφαρμόστηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση η οποία εξέταζε την συσχέτιση της αλληλεπίδρασης των ανθρωπομετρικών δεικτών με την ύπαρξη αυτοάνοσου/φλεγμονώδους νοσήματος σε σχέση με τους δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης του αμφιβληστροειδούς μετά από διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, τα φάρμακα για την δυσλιπιδαιμία, τα φάρμακα για την υπέρταση, και την ενεργειακή πρόσληψη. Στη συνέχεια, εφαρμόστηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για την εκτίμηση των συσχετίσεων μεταξύ των διαφόρων ανθρωπομετρικών δεικτών και την αγγειακών δεικτών της μικροκυκλοφορίας χωριστά για τον πληθυσμό των ατόμων με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και χωριστά για τον πληθυσμό των ατόμων με αυτοάνοσα/φλεγμονώδη νοσήματα. Στην ανάλυση αυτή έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, τα φάρμακα για την δυσλιπιδαιμία, τα φάρμακα για την υπέρταση, και την ενεργειακή πρόσληψη. Τα αποτελέσματα από τα μοντέλα της γραμμικής παλινδρόμησης παρουσιάζονται ως σταθμισμένοι συντελεστές b (standardized beta coefficients) και διαστήματα εμπιστοσύνης ($\Delta.E$).

3. Αποτελέσματα

3.1 Χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 2), γίνεται η περιγραφή των χαρακτηριστικών των δύο ομάδων πληθυσμού της μελέτης.

Πίνακας 2:

Χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Μεταβλητή	Πληθυσμός με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα (μέσος $\pm$ τ.α.)	Πληθυσμός αυτοάνοσα/φλεγμονώδη νοσήματα (μέσος $\pm$ τ.α.)	με
Αριθμός ατόμων (N)	491	298	
Ηλικία (έτη)	51.9 $\pm$ 11.6	49.7 $\pm$ 13.3	
Φύλο-άνδρες (%)	55.8	30.5	
Κάπνισμα (%)	54.4	58.4	
Υπέρταση (%)	62.5	27.9	
Δυσλιπιδαιμία (%)	26.5	20.5	
Αντιϋπερτασική αγωγή (%)	45.4	36.7	
Υπολιπιδαιμική αγωγή (%)	22.6	15.8	
Βάρος σώματος (kg)	82.7 $\pm$ 18.2	70.4 $\pm$ 14.2	
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m²)	28.2 $\pm$ 5.1	25.5 $\pm$ 4.6	
Ολικό σωματικό λίπος (%)	29.2 $\pm$ 8.3	29.2 $\pm$ 10.3	
Περιφέρεια μέσου βραχίονα (cm)	29.7 $\pm$ 3.5	27.3 $\pm$ 3.3	
Περιφέρεια μέσης (cm)	96.5 $\pm$ 14.5	87.0 $\pm$ 12.8	
Λόγος περιφέρειας μέσης	0.9 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.1	
προς περιφέρεια ισχίων			
Λόγος περιφέρειας μέσης προς ύψος	56.5 $\pm$ 7.7	52.3 $\pm$ 7.4	
CRAE μm	170.1 $\pm$ 17.2	179.1 $\pm$ 17.6	
CRVE μm	207.8 $\pm$ 18.7	212.3 $\pm$ 18.9	
AVR (CRAE/CRVE)	0.8 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.1	
Ειδική νόσος			
<i>Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (%)</i>	-	23.5	
<i>Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος (%)</i>	-	21.8	
<i>Συστηματική σκλήρυνση (%)</i>	-	30.2	
<i>HIV (%)</i>	-	11.4	
<i>Ψωριασική Αρθρίτιδα</i>	-	13.1	
<i>και Αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα (%)</i>			

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση και οι κατηγορικές μεταβλητές ως ποσοστό, τ.α.: τυπική απόκλιση

CRAE: central retinal arteriolar equivalent (ισοδύναμο κεντρικού αρτηριδίου του αμφιβληστροειδούς), CRVE: central retinal venular equivalent (ισοδύναμο κεντρικού φλεβιδίου του αμφιβληστροειδούς), AVR: arteriolar to venular ratio (λόγος της διαμέτρου του αρτηριδίου προς την διάμετρο του φλεβιδίου), HIV: human immunodeficiency virus (σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας)

3.2 Συσχέτιση ανθρωπομετρικών δεικτών με πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης για την μικροκυκλοφορία

Εφαρμόστηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για τη διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης ανάμεσα στους ανθρωπομετρικούς δείκτες (Βάρος Σώματος, Δείκτης Μάζας Σώματος, Ποσοστό Σωματικού Λίπους, Περιφέρεια Μέσου Βραχίονα, Περιφέρεια μέσης, Λόγος Περιφέρειας Μέσης προς Περιφέρεια ισχίου, Λόγος Περιφέρειας Μέσης προς Ύψος) με δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης της μικροκυκλοφορίας (CRAE, CRVE, AVR),στο σύνολο του πληθυσμού της μελέτης μετά από διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 3.

Πίνακας 3

Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των διαφόρων ανθρωπομετρικών δεικτών (ανεξάρτητη μεταβλητή) με τους δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης (εξαρτημένη μεταβλητή) στο σύνολο του πληθυσμού

Ανθρωπομετρικοί δείκτες	CRAE		CRVE		AVR	
	<i>b</i>	(95% Δ.Ε.)	<i>b</i>	(95% Δ.Ε.)	<i>b</i>	(95% Δ.Ε.)
Βάρος σώματος (kg)	-0.01	-0.03-0.02	0.04	-0.01-0.08	-0.03	-0.11-0.06
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	-0.06	-0.01-0.05	0.05	-0.02-0.05	-0.04	-0.02-0.02
Σωματικό λίπος (%)	-0.04	-0.01-0.03	0.03	-0.11-0.05	-0.02	-0.03-0.02
Περιφέρεια μέσου βραχίονα(cm)						
Περιφέρεια μέσης (cm)	-0.03	- 0.11-0.06	0.01	-0.03-0.02	-0.0	-0.01-0.05
Λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίου	-0.07	-0.03-0.02	0.03	-0.04-0.01	6 -0.0	-0.01-0.03
Λόγος περιφέρειας μέσης προς ύψος	-0.05	-0.02-0.05	0.02	-0.02-0.02	4 -0.0	-0.03-0.02
					1	

Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, τα φάρμακα για την δυσλιπιδαιμία, τα φάρμακα για την υπέρταση, την ενεργειακή πρόσληψη και την ύπαρξη αυτοάνοσου νοσήματος.

b : β σταθμισμένος συντελεστής, Δ.Ε. : διαστήματα εμπιστοσύνης, CRAE: central retinal arteriolar

equivalent (ισοδύναμο κεντρικού αρτηριδίου του αμφιβληστροειδούς), AVR: arteriolar to venular ratio (λόγος της διαμέτρου του αρτηριδίου προς την διάμετρο του φλεβιδίου),

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση η οποία εξέταζε την συσχέτιση της αλληλεπίδρασης των ανθρωπομετρικών δεικτών με την ύπαρξη αυτοάνοσου/φλεγμονώδους νοσήματος σε σχέση με τους δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης του αμφιβληστροειδούς. Τα αποτελέσματα της εν λόγω συσχέτισης φαίνονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4

Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις της αλληλεπίδρασης των διαφόρων ανθρωπομετρικών δεικτών με την ύπαρξη αυτοάνοσου/φλεγμονώδους νοσήματος (ανεξάρτητη μεταβλητή) με τους δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης (εξαρτημένη μεταβλητή) στο σύνολο του πληθυσμού

	Βάρος σώματος		Δείκτης μάζας σώματος		Σωματικό λίπος		Περιφέρεια βραχίονα		μέσου Περιφέρεια μέσης		Λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίου		Λόγος περιφέρειας μέσης προς ύψος	
	b	(95% Δ.Ε.)	b	(95% Δ.Ε.)	b	(95% Δ.Ε.)	b	(95% Δ.Ε.)	b	(95% Δ.Ε.)	b	(95% Δ.Ε.)	b	(95% Δ.Ε.)
CRAE	0.03	0.001-	0.09	0.01-0.17	0.08	0.02-0.15	0.09	0.02-0.16	0.03	0.003-	2.61	0.28-4.93	0.04	0.01-0.08
CRVE	0.06								0.05					
	-0.01	-0.04-	-0.03	- 0.11-0.06	-0.03	-0.11-0.05	-0.03	-0.12-0.05	-0.01	- 0.03-	-0.83	-3.49-	-0.01	-0.06-0.03
AVR	0.02								0.02		1.83			
	0.00	0.00-	0.00	0.00-	0.00	0.00-	0.00	0.00-0.001	0.00	0.00-	0.01	-0.002-	0.00	0.00-0.00
	0.00		0.001		0.001				0.00		0.02			

Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, τα φάρμακα για την δυσλιπιδαιμία, τα φάρμακα για την υπέρταση, και την ενεργειακή πρόσληψη

b : β σταθμισμένος συντελεστής, Δ.Ε. : διαστήματα εμπιστοσύνης, CRAE: central retinal arteriolar equivalent (ισοδύναμο κεντρικού αρτηριδίου του αμφιβληστροειδούς), CRVE: central retinal venular equivalent (ισοδύναμο κεντρικού φλεβιδίου του αμφιβληστροειδούς), AVR: arteriolar to venular ratio (λόγος της διαμέτρου του αρτηριδίου προς την διάμετρο του φλεβιδίου),

Η ύπαρξη στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων στην τελευταία ανάλυση, οδήγησε σε εφαρμογή πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης η οποία εξέταζε την συσχέτιση των ανθρωπομετρικών δεικτών σε σχέση με τους δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης του αμφιβληστροειδούς χωριστά στον πληθυσμό των ατόμων με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και χωριστά στον πληθυσμό των ατόμων με αυτοάνοσα/φλεγμονώδη νοσήματα. Τα αποτελέσματα φαίνονται στους πίνακες 5 και 6.

Πίνακας 5

Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των διαφόρων ανθρωπομετρικών δεικτών (ανεξάρτητη μεταβλητή) με τους δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης (εξαρτημένη μεταβλητή) στον πληθυσμό των ατόμων με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα

Ανθρωπομετρικοί δείκτες	Άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα			
	CRAE		AVR	
	b	(95% CI)	b	(95% CI)
Βάρος σώματος (kg)	-0.09	-0.15- -0.01	-0.00	-0.001-0.00
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	-0.26	-0.48- -0.04	-0.001	-0.003-0.00
Σωματικό λίπος (%)	-0.27	-0.44- -0.11	-0.001	-0.002- -0.001
Περιφέρεια μέσου βραχίονα (cm)	-0.30	-0.63-0.03	-0.002	-0.004-0.00
Περιφέρεια μέσης (cm)	-0.10	-0.19- -0.01	-0.001	-0.001-0.00

Λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίου	-12.95	-30.49-4.58	-0.08	-0.17-0.01
Λόγος περιφέρειας μέσης προς ύψος	-0.16	-0.32- -0.003	-0.01	-0.002-0.00

Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, τα φάρμακα για την δυσλιπιδαιμία, τα φάρμακα για την υπέρταση, και την ενεργειακή πρόσληψη

b : β σταθμισμένος συντελεστής, Δ.Ε. : διαστήματα εμπιστοσύνης, CRAE: central retinal arteriolar equivalent (ισοδύναμο κεντρικού αρτηριδίου του αμφιβληστροειδούς), AVR: arteriolar to venular ratio (λόγος της διαμέτρου του αρτηριδίου προς την διάμετρο του φλεβιδίου),

Πίνακας 6

Γραμμική πολλαπλή παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις των διαφόρων ανθρωπομετρικών δεικτών (ανεξάρτητη μεταβλητή) με τους δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης (εξαρτημένη μεταβλητή) στον πληθυσμό των ατόμων με αυτοάνοσα/φλεβμονώδη νοσήματα

Ανθρωπομετρικοί δείκτες	Άτομα με χρόνια συστηματική φλεγμονώδη νόσο			
	CRAE		AVR	
	b	(95% Δ.Ε.)	b	(95% Δ.Ε.)
Βάρος σώματος (kg)	-0.02	-0.14-0.09	0.00	-0.001-0.001
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	-0.15	-0.48-0.19	-0.001	-0.003-0.001
Σωματικό λίπος (%)	-0.05	-0.23-0.14	0.00	-0.001-0.001
Περιφέρεια μέσου βραχίονα (cm)	-0.03	-0.49-0.43	-0.001	-0.003-0.001

Περιφέρεια μέσης (cm)	-0.04	-0.18-0.09	0.00	-0.001-0.001
Λόγος περιφέρειας μέσης	-13.26	-34.98-8.46	-0.07	-0.18-0.04
προς περιφέρεια ισχίου				
Λόγος περιφέρειας μέσης προς ύψος	-0.12	-0.34-0.11	-0.01	-0.002-0.01

Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, τα φάρμακα για την δυσλιπιδαιμία, τα φάρμακα για την υπέρταση, και την ενεργειακή πρόσληψη

b : β σταθμισμένος συντελεστής, Δ.Ε. : διαστήματα εμπιστοσύνης, CRAE: central retinal arteriolar equivalent (ισοδύναμο κεντρικού αρτηριδίου του αμφιβληστροειδούς), AVR: arteriolar to venular ratio (λόγος της διαμέτρου του αρτηριδίου προς την διάμετρο του φλεβιδίου),

4.Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ διάφορων ανθρωπομετρικών δεικτών αξιολόγησης των διαστάσεων και της σύστασης του σώματος με δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης της μικροκυκλοφορίας . Η σχέση αυτή μελετήθηκε σε άτομα με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο όπως σε άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και σε άτομα με αυτοάνοσα/ φλεγμονώδη νοσήματα. Τα αποτελέσματα της πρώτης ανάλυσης έδειξαν πως δεν υπήρχε κάποια συσχέτιση μεταξύ των ανθρωπομετρικών δεικτών και των δεικτών πρώιμης αθηρωμάτωσης του αμφιβληστροειδούς. Το γεγονός αυτό ήταν πιθανόν απόρροια της διόρθωσης της συσχέτισης αυτής για την ύπαρξη αυτοάνοσων/ φλεγμονωδών νοσημάτων. Για τον λόγο αυτό, εφαρμόστηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση, η οποία εξέτασε την συσχέτιση των ανθρωπομετρικών δεικτών με του δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης του αμφιβληστροειδούς, χωριστά στον πληθυσμό των ατόμων με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και χωριστά στον πληθυσμό των ατόμων με αυτοάνοσα/ φλεγμονώδη νοσήματα. Σχεδόν όλοι οι ανθρωπομετρικοί δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη φανέρωσαν ότι η ολική ή τοπική παχυσαρκία όπως και γενικότερα το υπερβάλλον σωματικό λίπος συσχετίζονται με πρώιμες αγγειακές αλλοιώσεις στην περιοχή του αμφιβληστροειδούς στην ομάδα των ατόμων με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, δεν βρέθηκαν όμως τα ίδια αποτελέσματα στα άτομα με αυτοάνοσα/ φλεγμονώδη νοσήματα.

Οι επιδράσεις του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας στην μικροκυκλοφορία έχουν μελετηθεί σε μικρό βαθμό. [75] Οι περισσότερες μελέτες που υπάρχουν στην έως τώρα βιβλιογραφία έχουν εστιάσει στο αντίκτυπο που έχει σχεδόν αποκλειστικά ο Δείκτης Μάζας Σώματος στα αγγεία της μικροκυκλοφορίας. Σε μια μετανάλυση, στην οποία συμμετείχαν πάνω από 44.000 άτομα, εξάχθηκε το συμπέρασμα ότι ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος σχετίζεται με στενότερη αρτηριακή και αμβλύτερη φλεβική διάμετρο, ανεξάρτητα από την ύπαρξη παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. [75] Στην δική μας μελέτη επιβεβαιώθηκε ότι ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος επιφέρει μείωση στην διάμετρο των αρτηριδίων σε άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, αλλά δεν βρέθηκε κάποια σχέση μεταξύ του συγκεκριμένου ανθρωπομετρικού δείκτη και του διαμετρήματος των φλεβιδίων. Όσον αφορά άλλους ανθρωπομετρικούς δείκτες και την σχέση τους με τους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης για την μικροκυκλοφορία τα δεδομένα είναι πολύ λίγα και αφορούν κυρίως παιδιά και ηλικιωμένα άτομα. Σε δύο συγχρονικές μελέτες που διεξήχθησαν μεταξύ ατόμων τυχαίου δείγματος ηλικίας 50 χρονών και άνω έδειξαν ότι αυξημένη περιφέρεια μέσης και λόγου

περιφέρειας μέσης προς περιφέρειας ισχίων συσχετίζονται με μεγαλύτερη διάμετρο των φλεβιδίων του αμφιβληστροειδούς [76] [77], κάτι που δεν επιβεβαιώθηκε στην παρούσα έρευνα. Μεγαλύτερη διάμετρος στα φλεβίδια του αμφιβληστροειδούς βρέθηκε και σε παιδιά με αυξημένη περιφέρεια μέσης [78] και αυξημένο πάχος δερματικής πτυχής τρικέφαλου σε άλλες δύο επιδημιολογικές έρευνες, όπου το δείγμα του πληθυσμού ήταν τυχαίο. Ούτε αυτή η σχέση, όμως, επαληθεύτηκε από την μελέτη μας. Σε μια άλλη μελέτη κοορτής αποδείχθηκε το αυξημένο ολικό σωματικό λίπος προκαλούν στένωση της αρτηδιακής διαμέτρου του αμφιβληστροειδούς, σε παιδιά με μέσο όρο ηλικίας τα έξι έτη. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε και από την δική μας μελέτη.

Η συγκεκριμένη μελέτη, ωστόσο, είναι η πρώτη που αναδεικνύει ότι και άλλοι ανθρωπομετρικοί δείκτες, πέραν του Δείκτη Μάζας Σώματος, όπως το βάρος σώματος, το σωματικό λίπος, η περιφέρεια μέσης, η περιφέρεια μέσου βραχίονα, και ο λόγος περιφέρειας μέσης προς ύψος σχετίζονται με τις αγγειακές αλλοιώσεις στον αμφιβληστροειδή σε ενήλικα άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Σχεδόν όλοι οι ανθρωπομετρικοί δείκτες που αξιολογήθηκαν βρέθηκαν να συσχετίζονται αρνητικά με τον δείκτη CRAE: (ισοδύναμο κεντρικού αρτηριδίου του αμφιβληστροειδούς) και με τον δείκτη AVR: (λόγος της διαμέτρου του αρτηριδίου προς την διάμετρο του φλεβιδίου). Αναλυτικότερα, βρέθηκε ότι το βάρος του σώματος, το σωματικό λίπος, ο Δείκτης Μάζας Σώματος, η περιφέρεια μέσου βραχίονα, η περιφέρεια μέσης και ο λόγος περιφέρειας μέσης προς ύψος συσχετίζονται αρνητικά με τον δείκτη CRAE στην ομάδα των ασθενών με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Αυτό σημαίνει ότι η αύξηση των παραπάνω ανθρωπομετρικών δεικτών έχει ως επακόλουθο την μείωση της διαμέτρου των αρτηριδίων του αμφιβληστροειδούς. Καμία συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε μεταξύ του λόγου της περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίου και της περιφέρειας μέσου βραχίονα με τον δείκτη CRAE, στα άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Επίσης, όλοι οι ανθρωπομετρικοί δείκτες που αξιολογήθηκαν συσχετίστηκαν αρνητικά με τον δείκτη AVR, εκτός από τον λόγο περιφέρεια μέσης προς περιφέρεια ισχίου, με τον οποίο δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση. Στην έως τώρα βιβλιογραφία, δεν υπάρχει μελέτη που να επιβεβαιώνει την αντίστροφη αυτή σχέση μεταξύ του δείκτη πρόωμης αθηρωμάτωσης AVR και ανθρωπομετρικών δεικτών, σε άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Επιπλέον, καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ κάποιου από τους ανθρωπομετρικούς δείκτες της μελέτης και του δείκτη CRVE: (ισοδύναμο κεντρικού φλεβιδίου του αμφιβληστροειδούς), στον πληθυσμό με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα.

Είναι γνωστό ότι τα αυτοάνοσα νοσήματα συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και με αγγειακές αλλοιώσεις στην μικροκυκλοφορία, οι οποίες οφείλονται εν μέρει στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που προκαλείται. [90] Η πρόωπη αντιμετώπιση της νόσου σε συνδυασμό με την εξάλειψη των κλασικών παραγόντων για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως η παχυσαρκία, μπορεί να έχει θετική επίδραση όσον αφορά την μείωση της φλεγμονής που προκαλεί η νόσος, τις μικροαγγειακές αλλαγές και την μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου γενικότερα. [91] Επομένως, η αξιολόγηση της ύπαρξης παχυσαρκίας η οποία επιδεινώνει με πολλούς τρόπους την πρόγνωση στα άτομα αυτά είναι ύψιστης σημασίας. Μέχρι σήμερα δεν έχει υλοποιηθεί κάποια μελέτη που να διερευνά την επίδραση της παχυσαρκίας στην μικροκυκλοφορία σε άτομα με αυτοάνοσα/ φλεγμονώδη νοσήματα. Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε η σχέση αυτή για πρώτη φορά, αλλά φάνηκε ότι δεν υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ κάποιου από τους ανθρωπομετρικούς δείκτες και των πρώιμων δεικτών αθηρωμάτωσης CRAE, CRVE και AVR στον πληθυσμό με αυτοάνοσα/ φλεγμονώδη νοσήματα. Τα άτομα αυτά συχνά παρουσιάζουν μια διαφορετική σύσταση σώματος, έχοντας κανονικά ή υψηλά επίπεδα Δείκτη Μάζας Σώματος και μεγάλες απώλειες μυϊκής μάζας, η οποία αποδίδεται κυρίως στην ύπαρξη φλεγμονής λόγω νόσου που σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. [92] Μία πιθανή εξήγηση του παραπάνω ευρήματος είναι ότι οι ανθρωπομετρικοί δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτήν την μελέτη εκτιμούν κυρίως την ύπαρξη του υπερβάλλοντος βάρους και του συσσωρευμένου λίπους και όχι τόσο της μυϊκής μάζας γεγονός το οποίο μπορεί να είναι σημαντικότερο στον πληθυσμό αυτό. Σε μία πρόσφατη μελέτη αποδείχθηκε ότι στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα η απώλεια μυϊκής μάζας είναι αυτή που σχετίζεται με την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, παρά το υπερβάλλον λίπος. [93] Επομένως, είναι πιθανόν στους ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα να είναι πιο σημαντικές οι αλλαγές στην μυϊκή μάζα. Όμως, η μυϊκή μάζα δεν αξιολογήθηκε στην παρούσα μελέτη.

Η μελέτη μας έχει πλεονεκτήματα, αλλά και κάποιους περιορισμούς. Είναι η πρώτη μελέτη που διερευνά την σχέση ανάμεσα σε άλλους ανθρωπομετρικούς δείκτες, εκτός του Δείκτη μάζας σώματος, με δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης του αμφιβληστροειδούς σε ενήλικα άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα αλλά και σε μεγάλο πληθυσμό από άτομα με αυτοάνοσα/ φλεγμονώδη νοσήματα. Από την άλλη πλευρά, πρόκειται για μία συγχρονική μελέτη, συνεπώς δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για τη σχέση αιτίου αποτελέσματος μεταξύ των ανθρωπομετρικών δεικτών, που αξιολογήθηκαν στην μελέτη, σε σχέση με την μικροαγγειακή λειτουργία.

Γενικά Συμπεράσματα

Σύμφωνα με τα δεδομένα της συγκεκριμένης έρευνας προκύπτει το συμπέρασμα ότι η παχυσαρκία και το υπερβάλλον ολικό ή τοπικό σωματικό λίπος, τα οποία εκτιμήθηκαν μέσω της αξιολόγησης και άλλων ανθρωπομετρικών δεικτών, πέραν του Δείκτη μάζας σώματος, μπορεί να συμβάλλουν στην δημιουργία πρώιμων αγγειακών αλλοιώσεων σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας στα άτομα με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Ωστόσο, η σχέση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε στον πληθυσμό της μελέτης που έπασχε από αυτοάνοσα/ φλεγμονώδη νοσήματα, καθώς στα άτομα αυτά δεν βρέθηκε κάποια σχέση μεταξύ των ανθρωπομετρικών δεικτών, που αξιολογούσαν την παχυσαρκία, και των δεικτών υποκλινικής αθηρωμάτωσης του αμφιβληστροειδούς. Αυτό οφείλεται, πιθανόν, στην ιδιαίτερη σύσταση σώματος που παρουσιάζουν τα άτομα αυτά εξαιτίας της φλεγμονής που υπάρχει. Από τα παραπάνω καθίσταται σαφές ότι απαιτείται η διεξαγωγή περισσότερων μελετών που θα επιβεβαιώνουν την επιβλαβή επίδραση της παχυσαρκίας στην λειτουργία των αγγείων της μικροκυκλοφορίας, ο εντοπισμός της οποίας μπορεί να συμβάλλει στην πολύ έγκαιρη εφαρμογή παρεμβάσεων πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Επιπλέον, είναι σημαντικό να διερευνηθούν περαιτέρω οι πιθανές επιπτώσεις τόσο του σωματικού λίπους, όσο και της άλιπης μάζας σώματος στα αγγεία της μικροκυκλοφορίας παρουσία αυτοάνοσου/ φλεγμονώδους νοσήματος, καθώς και οι υποκείμενοι μηχανισμοί που διέπουν αυτές τις σχέσεις..

5. Αναφορές

1. WHO, *Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control*. 2011.
2. WHO, *Cardiovascular diseases (CVDs)*. 2017.
3. Nick Townsend, L.W., Prachi Bhatnagar, Kremlin Wickramasinghe, Mike Rayner, Melanie Nichols, *Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016*. European Heart Journal, 2016. **37**(42): p. 3232-3245.
4. Elisaf, M., E. Tzouveleakis, and N. Nikas, *Primary prevention of cardiovascular disease in Greece: Greek results of the EURIKA study*. Hellenic J Cardiol, 2014. **55**(3): p. 217-26.
5. Younge, J.O., *Lifestyle in cardiovascular disease*. 2015. p. 12-13.
6. Dr Judith Mackay, D.G.A.M., *The Atlas of heart disease and stroke*. 2004, World Health Organization. p. 24-25.
7. Ronksley, P.E., et al., *Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2011. **342**: p. d671.
8. Lavie, C.J. and R.V. Milani, *Obesity and cardiovascular disease: the hippocrates paradox?* J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(4): p. 677-9.
9. Eckel, R.H., et al., *Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association*. Circulation, 2006. **113**(25): p. 2943-6.
10. Dr Judith Mackay, D.G.A.M., *The Atlas of heart disease and stroke*, W.H. Organization, Editor. 2004. p. 25.
11. Dr Judith Mackay, D.G.A.M., *The Atlas of heart disease and stroke*. 2004, World Health Organization. p. 28.
12. Franco, O.H., et al., *Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis*. Hypertension, 2005. **46**(2): p. 280-6.
13. Grundy, S.M., *Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2595-600.
14. Herath, H., *Novel risk factors in Cardiovascular disease*. Galle Medical Journal, 2006. **11**(1).
15. Vender A., S.J., Luciano D., Τσακόπουλος Μ., *Φυσιολογία του Ανθρώπου*. 2011. p. 522-523.
16. Opie, L.H., *Heart Physiology From Cell to Circulation*. 2004.
17. Michael N.Hart, A.G.L., ed. *Παθοφυσιολογία Νόσων*. Vol. 1. 2014, Broken hill Publishers

LTD. 139.

18. Clowes A , K.T., *Anatomy , physiology and pharmacology of the vascular wall*, ed. 5. 1998, Philadelphia. Saunders W. 35-43.
19. T., E., *Vascular biology : integrative molecular cell biology*, F. J, Editor. 1995. p. 841-843.
20. Vender A., S.J., Luciano D., Τσακόπουλος Μ., *Φυσιολογία του ανθρώπου*, B.h.P. LTD, Editor. 2011. p. 551.
21. Aird, W.C., *Endothelium in health and disease*. Pharmacol Rep, 2008. **60**(1): p. 139-43.
22. Vender A., S.J., Luciano D., Τσακόπουλος Μ., *Φυσιολογία του ανθρώπου*, ed. 8. Vol. 2. 2011: Broken Hill Publisher LTD.
23. Sandoo, A., et al., *The endothelium and its role in regulating vascular tone*. Open Cardiovasc Med J, 2010. **4**: p. 302-12.
24. Vender A., S.J., Luciano D., Τσακόπουλος Μ., *Φυσιολογία του ανθρώπου*, ed. 8. Vol. 2. 2011: Broken hill Publishers LTD. 610.
25. Gailani, D. and T. Renne, *Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007. **27**(12): p. 2507-13.
26. Michael N.Hart, A.G.L., *Παθοφυσιολογία των νόσων*. Vol. 1. 2014. 202-203,210-211.
27. Potente, M., H. Gerhardt, and P. Carmeliet, *Basic and therapeutic aspects of angiogenesis*. Cell, 2011. **146**(6): p. 873-87.
28. Feletou, M. and P.M. Vanhoutte, *Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture)*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006. **291**(3): p. H985-1002.
29. Matsuzawa, Y. and A. Lerman, *Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment*. Coron Artery Dis, 2014. **25**(8): p. 713-24.
30. Cai, H. and D.G. Harrison, *Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress*. Circ Res, 2000. **87**(10): p. 840-4.
31. Renna, N.F., N. de Las Heras, and R.M. Miatello, *Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension*. Int J Hypertens, 2013. **2013**: p. 808353.
32. Touyz, R.M., *Intracellular mechanisms involved in vascular remodelling of resistance arteries in hypertension: role of angiotensin II*. Exp Physiol, 2005. **90**(4): p. 449-55.
33. Mattace-Raso, F.U., et al., *Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study*. Circulation, 2006. **113**(5): p. 657-63.
34. Hae-Young Lee, B.-H.O., *Aging and Arterial Stiffness*. Circulation Journal, 2010. **74**: p. 2257-2262.
35. Townsend, R.R., et al., *Recommendations for Improving and Standardizing Vascular*

- Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Hypertension, 2015. **66**(3): p. 698-722.
36. Falk, E., *Pathogenesis of atherosclerosis*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(8 Suppl): p. C7-12.
 37. Raines, E.W., *The extracellular matrix can regulate vascular cell migration, proliferation, and survival: relationships to vascular disease*. International Journal of Experimental Pathology, 2000. **81**(3): p. 173–182.
 38. Urbina, E.M., et al., *Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association*. Hypertension, 2009. **54**(5): p. 919-50.
 39. Pavel Poredoš, M.K.J., *Markers of preclinical atherosclerosis and their clinical relevance*. Vasa, 2015. **44**: p. 247-256.
 40. Toth, P.P., *Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it*. Int J Clin Pract, 2008. **62**(8): p. 1246-54.
 41. 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.
 42. Vlachopoulos, C., K. Aznaouridis, and C. Stefanadis, *Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(13): p. 1318-27.
 43. 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.
 44. Mackenzie, I.S., I.B. Wilkinson, and J.R. Cockcroft, *Assessment of arterial stiffness in clinical practice*. QJM, 2002. **95**(2): p. 67-74.
 45. Matsui, Y., et al., *Reproducibility of arterial stiffness indices (pulse wave velocity and augmentation index) simultaneously assessed by automated pulse wave analysis and their associated risk factors in essential hypertensive patients*. Hypertens Res, 2004. **27**(11): p. 851-7.
 46. Veglia, F., et al., *Potentially spurious correlations between arterial size, flow-mediated dilation, and shear rate*. Hypertension, 2014. **64**(6): p. 1328-33.
 47. Yeboah, J., et al., *Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis*. Circulation, 2009. **120**(6): p. 502-9.

48. 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.
49. Struijker-Boudier, H.A., et al., *Evaluation of the microcirculation in hypertension and cardiovascular disease*. Eur Heart J, 2007. **28**(23): p. 2834-40.
50. Lockhart, C.J., et al., *End-organ dysfunction and cardiovascular outcomes: the role of the microcirculation*. Clin Sci (Lond), 2009. **116**(3): p. 175-90.
51. Roustit, M. and J.L. Cracowski, *Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods*. Microcirculation, 2012. **19**(1): p. 47-64.
52. Wang, J.J., et al., *Retinal vessel diameter and cardiovascular mortality: pooled data analysis from two older populations*. Eur Heart J, 2007. **28**(16): p. 1984-92.
53. Ding, J., et al., *Retinal vascular caliber and the development of hypertension: a meta-analysis of individual participant data*. J Hypertens, 2014. **32**(2): p. 207-15.
54. Ikram, M.K., et al., *Retinal vascular caliber measurements: clinical significance, current knowledge and future perspectives*. Ophthalmologica, 2013. **229**(3): p. 125-36.
55. A Romero-Corral, V.K.S., J Sierra-Johnson, R J Thomas, M L Collazo-Clavell, J Korinek1, T G Allison, J A Batsis, F H Sert-Kuniyoshi and F Lopez-Jimenez, *Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population*. International Journal of Obesity, 2008. **32**: p. 959-966.
56. Αντώνιος, Ζ., *Κλινική διαιτολογία και διατροφή με στοιχεία παθολογίας*. 2011. 29-44.
57. m Professor Shiriki Kumanyika, P.S.L., Professor Thorkild Sørensen, Professor Paul Zimmet, Dr and D.F.B. Chizuru Nishida, *Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation*. 2008. p. 20.
58. R Huxley, S.M., E Zheleznyakov, S Reddy, J Chan *Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk—a review of the literature* European Journal of Clinical Nutrition 2010. **64**: p. 16-22.
59. Michael J Gibney, M.E., Olle Ljungqvist, Julia Dowsett, *Clinical Nutrition*. 2005.
60. Schneider, H.J., et al., *Accuracy of anthropometric indicators of obesity to predict cardiovascular risk*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(2): p. 589-94.
61. Ketel, I.J., et al., *Superiority of skinfold measurements and waist over waist-to-hip ratio for determination of body fat distribution in a population-based cohort of Caucasian Dutch adults*. Eur J Endocrinol, 2007. **156**(6): p. 655-61.
62. David S. FreedmanEmail author, C.L.O.a.B.K.K., *Interrelationships between BMI, skinfold thicknesses, percent body fat, and cardiovascular disease risk factors among U.S. children and adolescents*. BMC Pediatrics, 2015. **15**: p. 188.

63. Snijder, M.B., Henry, Ronald MA, Visser, Marjoleina, Dekker, Jacqueline M, Seidell, Jacob C, Ferreira, Isabel, Bouter, Lex M, Yudkin, John S, Westerhof, Nicob, Stehouwer, Coen DA, *Regional body composition as a determinant of arterial stiffness in the elderly: The Hoorn Study*. Journal of Hypertension, 2004. **22**(12): p. 2339-2347.
64. Atkins, J.L., et al., *Sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality: a population-based cohort study of older men*. J Am Geriatr Soc, 2014. **62**(2): p. 253-60.
65. Kotsis, V.T., et al., *Impact of obesity in intima media thickness of carotid arteries*. Obesity (Silver Spring), 2006. **14**(10): p. 1708-15.
66. Lavrencic, A., et al., *Carotid intima-media thickness in young patients with familial hypercholesterolaemia*. Heart, 1996. **76**(4): p. 321-5.
67. Jarvisalo, M.J., et al., *Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes*. Diabetes, 2002. **51**(2): p. 493-8.
68. Heiss, G., et al., *Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study*. Am J Epidemiol, 1991. **134**(3): p. 250-6.
69. Urbina, E.M., et al., *Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study)*. Am J Cardiol, 2002. **90**(9): p. 953-8.
70. Freedman, D.S., et al., *The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2004. **28**(1): p. 159-66.
71. Ferreira, I., et al., *Central fat mass versus peripheral fat and lean mass: opposite (adverse versus favorable) associations with arterial stiffness? The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2632-9.
72. Brook, R.D., et al., *Usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults*. Am J Cardiol, 2001. **88**(11): p. 1264-9.
73. Hashimoto, M., et al., *The impairment of flow-mediated vasodilatation in obese men with visceral fat accumulation*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1998. **22**(5): p. 477-84.
74. Arkin, J.M., et al., *Relation of cumulative weight burden to vascular endothelial dysfunction in obesity*. Am J Cardiol, 2008. **101**(1): p. 98-101.
75. Boillot, A., et al., *Obesity and the microvasculature: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2013. **8**(2): p. e52708.
76. Tien Yin Wong, B.B.D., Sherita Hill Golden, Ronald Klein, David J. Couper, Barbara E. K. Klein, Larry D. Hubbard, A. Richey Sharrett, Maria I. Schmidt, *Associations between*

- the Metabolic Syndrome and Retinal Microvascular Signs: The Atherosclerosis Risk in Communities Study*. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2004. **45**: p. 2949-2954.
77. Ikram, M.K., et al., *Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004. **45**(7): p. 2129-34.
 78. Gopinath, B., et al., *Effect of obesity on retinal vascular structure in pre-adolescent children*. Int J Pediatr Obes, 2011. **6**(2-2): p. e353-9.
 79. Li, L.J., et al., *The relationship of body fatness indices and retinal vascular caliber in children*. Int J Pediatr Obes, 2011. **6**(3-4): p. 267-74.
 80. Olta Gishti, V.W.V.J., Albert Hofman, Tien Y. Wong, Mohammad Kamran Ikram, Romy Gaillard (2015) *Body fat distribution, metabolic and inflammatory markers and childhood retinal microvasculature*. 166-167.
 81. 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.
 82. 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.
 83. 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.
 84. Ikram, M.K., et al., *Retinal vessel diameters and risk of stroke: the Rotterdam Study*. Neurology, 2006. **66**(9): p. 1339-43.
 85. Wang, J.J., et al., *Retinal vascular calibre and the risk of coronary heart disease-related death*. Heart, 2006. **92**(11): p. 1583-7.
 81. 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.
 82. 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.
 83. 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.
 84. Ikram, M.K., et al., *Retinal vessel diameters and risk of stroke: the Rotterdam Study*.

- Neurology, 2006. **66**(9): p. 1339-43.
85. Wang, J.J., et al., *Retinal vascular calibre and the risk of coronary heart disease-related death*. Heart, 2006. **92**(11): p. 1583-7.
 86. Czernichow, S., et al., *Microvascular dysfunction in healthy insulin-sensitive overweight individuals*. J Hypertens, 2010. **28**(2): p. 325-32.
 87. Durante, A. and S. Bronzato, The increased cardiovascular risk in patients affected by autoimmune diseases: review of the various manifestations. J Clin Med Res, 2015 7(6): p. 379-84.
 88. del Rincon, I.D., et al., *High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(12): p. 2737-45.
 89. Peters, M.J., et al., *Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study*. Arthritis Rheum, 2009. **61**(11): p. 1571-9..
 90. Gianturco, L., et al., Cardiovascular and autoimmune diseases in females: The role of microvasculature and dysfunctional endothelium. Atherosclerosis, 2015. 241(1): p. 259-63.
 91. Boillot, A., et al., Obesity and the microvasculature: a systematic review and meta-analysis. PLoS One, 2013. 8(2): p. e52708.
 92. Stavropoulos-Kalinoglou, A., et al., Obesity in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford), 2011. 50(3): p. 450-62.
 93. Delgado-Frias, E., et al., Relationship of abdominal adiposity and body composition with endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol, 2015.33(4): p. 516-23