



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

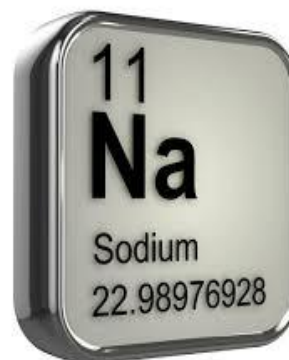
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**«Σχέση μεταξύ προσλαμβανόμενου νατρίου από τα τρόφιμα και
ρευματοειδούς αρθρίτιδας»**

Πτυχιακή Εργασία

Νίκη Κουτσίκου



Αθήνα, 2017



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Επιβλέπουσα: Καράτζη Καλλιόπη-Ζαφειρένια

Ειδικό Διδακτικό Προσωπικό (ΕΔΙΠ)

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Γιαννακούλια Μαρία

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Κοντογιάννη Μερόπη

Επίκουρη Καθηγήτρια

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η Νίκη Κουτσίκου,

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.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να πω ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ στην κυρία Καράτση Καλλιόπη για την πολύτιμη και ουσιαστική βοήθειά της κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της πτυχιακής μου μελέτης, καθώς και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, αναθέτοντάς μου το συγκεκριμένο θέμα. Χωρίς τη συνδρομή της δεν θα είχε βγει ένα τόσο καλό αποτέλεσμα.

Θα ήθελα ιδιαιτέρως να ευχαριστήσω όλη την τριμελή επιτροπή, την κυρία Γιαννακούλια Μαρία, την κυρία Κοντογιάννη Μερόπη και την κυρία Καράτση Καλλιόπη για τη βοήθεια και υποστήριξή τους όλα τα χρόνια των σπουδών μου στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, για τη μετάδοση τόσων σημαντικών και χρήσιμων γνώσεων, καθώς και επειδή συνέβαλαν στο να αγαπήσω την Κλινική Διατροφή ακόμη περισσότερο.

Τέλος, οφείλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και ιδιαιτέρως τον Παναγιώτη για τη συμπαράσταση και κατανόηση προς εμένα όλα αυτά τα χρόνια σπουδών. Χωρίς αυτούς δεν θα είχα φτάσει έως εδώ και δεν θα είχα τη δύναμη να συνεχίσω ακόμη παραπέρα.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	7
ABSTRACT.....	9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ.....	11
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ.....	12
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	13
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	15
1.1 Ρευματοειδής αρθρίτιδα	15
1.1.1 Ορισμός	15
1.1.2 Επιδημιολογία	16
1.1.3 Παθογένεια και προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου	17
1.1.3.1 Γενετικοί παράγοντες κινδύνου	17
1.1.3.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου	18
1.1.3.2.1 Κάπνισμα.....	19
1.1.3.2.2 Περιοδοντίτιδα.....	19
1.1.3.2.3 Παχυσαρκία.....	20
1.1.3.2.4 Αλκοόλ.....	20
1.1.3.2.5 Θηλασμός και χρήση αντισυλληπτικών δισκίων	20
1.1.4 Παθοφυσιολογία της φλεγμονής στη ρευματοειδή αρθρίτιδα	21
1.1.5 Διάγνωση και εργαστηριακά ευρήματα	24
1.1.6 Κλινικές εκδηλώσεις.....	26
1.1.6.1 Αρθρικές	26
1.1.6.2 Εξωαρθρικές.....	27
1.1.7 Καρδιαγγειακός κίνδυνος	28
1.1.8 Πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης	29
1.1.9 Θνησιμότητα	32
1.1.10 Φαρμακευτική αγωγή	33
1.2 Νάτριο	35
1.2.1 Απορρόφηση και μεταφορά	35
1.2.2 Ομοιόσταση.....	36
1.2.3 Βασικές λειτουργίες	37
1.2.4 Διατροφική πρόσληψη νατρίου.....	37
1.2.5 Επιπτώσεις υψηλής διατροφικής πρόσληψης νατρίου στην υγεία	38
1.3 Νάτριο και ρευματοειδής αρθρίτιδα	41
1.3.1 Νάτριο και πρόκληση ανοσολογικής απάντησης	41
1.3.2 Διατροφική πρόσληψη νατρίου και εκδήλωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....	44
1.3.3 Διατροφική πρόσληψη νατρίου και πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα	47
1.4 Σκοπός	49
2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	51
2.1 Πειραματικό πρωτόκολλο	51
2.2 Πληθυσμός δείγματος.....	51
2.3 Μετρήσεις	52
2.3.1 Μέτρηση σωματικού βάρους και ύψους.....	52

2.3.2 Αγγειακός έλεγχος.....	53
2.4 Κλινική και εργαστηριακή εκτίμηση της ΡΑ.....	56
2.4.1 Κλινική εκτίμηση ΡΑ	56
2.4.2 Εργαστηριακή εκτίμηση ΡΑ.....	57
2.5 Διατροφική αξιολόγηση	57
2.6 Στατιστική ανάλυση	65
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	67
3.1 Χαρακτηριστικά του πληθυσμού	67
3.2 Συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου με τη CRP	68
3.3 Συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου με τη χρήση βιολογικού παράγοντα στη φαρμακευτική αγωγή	69
3.4 Συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου με τους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης	70
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	75
4.1 Σχολιασμός αποτελεσμάτων.....	76
4.2 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της μελέτης	81
4.3 Γενικά συμπεράσματα	82
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	84

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Είναι πολύ λίγες μελέτες, οι οποίες έχουν αναδείξει τη θετική συσχέτιση μεταξύ του διατροφικά προσλαμβανόμενου νατρίου και της διάγνωσης ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ), ενώ δεν υπάρχει καμία μελέτη που να έχει διερευνήσει τη σχέση μεταξύ του νατρίου και της βαρύτητας της νόσου. Από την άλλη, είναι γνωστός ο υψηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος που διατρέχουν τα άτομα με ΡΑ. Ωστόσο, η πλειοψηφία των μελετών που έχει διερευνήσει τη συσχέτιση του νατρίου με πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης επικεντρώνεται στο γενικό πληθυσμό, με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τους ασθενείς με ΡΑ.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής σχέσης μεταξύ της πρόσληψης νατρίου που υπάρχει στα τρόφιμα και της βαρύτητας της ΡΑ σε ενήλικες ασθενείς με ΡΑ. Επίσης, σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση, για πρώτη φορά, της σχέσης μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης νατρίου και των πρώιμων δεικτών αθηρωμάτωσης, στους ασθενείς με ΡΑ.

Μεθοδολογία: Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 95 άτομα με κλινική διάγνωση ΡΑ, εκ των οποίων το 35,6% είναι άνδρες και το 64,4% γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας τα $48,2 \pm 11,3$ έτη και μέσο ΔΜΣ τα $25,4 \pm 4,2$ Kg/m². Οι εθελοντές προσήλθαν στο Εργαστήριο Καρδιαγγειακής Έρευνας της Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό», από το οποίο παρακολουθούνταν ήδη, πρωινές ώρες, και υποβλήθηκαν σε ανθρωπομετρικές μετρήσεις, πλήρη αγγειολογικό έλεγχο και κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση της ΡΑ. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε διατροφική αξιολόγηση με διπλές τηλεφωνικές ανακλήσεις 24ώρου, εκ των οποίων η πρώτη αφορούσε σε καθημερινή και η δεύτερη σε Σάββατο ή Κυριακή. Η διατροφική πρόσληψη των συμμετεχόντων αναλύθηκε σε επίπεδο μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών με το πρόγραμμα Nutritionist Pro, καθώς και σε επίπεδο ομάδων τροφίμων. Για τον έλεγχο των πιθανών συσχετίσεων πραγματοποιήθηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση με το στατιστικό λογισμικό SPSS 21.0, με επίπεδο σημαντικότητας $p < 0,05$.

Αποτελέσματα: Παρατηρήθηκε οριακά στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα και της συγκέντρωσης της CRP στον όρο, τόσο στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης (**$b=0,22$ & $p=0,055$**), όσο και στους καπνιστές (**$b=0,23$ & $p=0,051$**). Στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα και της κεντρικής συστολικής αρτηριακής πίεσης (**$b=0,12$ & $p=0,04$**), καθώς και μεταξύ

του νατρίου των τροφίμων και του δείκτη IMT της δεξιάς καρωτίδας (**b=0,07 & p=0,05**). Οι παραπάνω συσχετίσεις παρέμειναν στατιστικά σημαντικές μετά τη διόρθωση για όλους τους συγχυτικούς παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν.

Συμπεράσματα: Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, συμπεραίνουμε ότι η υψηλή διατροφική πρόσληψη νατρίου ίσως επιβαρύνει την κλινική εικόνα της ΡΑ και αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών αυτών. Καθώς πρόκειται για την πρώτη σχετική μελέτη, είναι απαραίτητο να διεξαχθούν περισσότερες αντίστοιχες μελέτες, προκειμένου να διερευνηθεί σε βάθος η σχέση αυτή, αλλά και οι πιθανοί μηχανισμοί που τη διέπουν.

Λέξεις κλειδιά: ρευματοειδής αρθρίτιδα, νάτριο, υποκλινική αθηρωμάτωση, πρώιμοι δείκτες, καρδιαγγειακά

ABSTRACT

Introduction: There are very few studies that have pointed out the positive association between dietary sodium intake and rheumatoid arthritis (RA)' diagnosis, while there is no study that has examined the relationship between sodium intake and RA's severity. On the other hand, it is already known that RA patients are at high cardiovascular risk. However, the majority of studies that has examined the association between sodium intake and subclinical atherosclerosis markers, have focused mainly on low risk populations and, as a result, there are few available data regarding RA patients.

Purpose: The purpose of this study is to examine the possible association between dietary sodium intake and RA's severity, in adult RA patients. Also, the purpose of this study is to examine, for the first time, the relationship between dietary sodium intake and subclinical atherosclerosis markers in RA patients.

Methods: The population of this study consists of 95 individuals with clinical diagnosis of RA, 35,6% men, with an average age of $48,2 \pm 11,3$ years and an average BMI of $25,4 \pm 4,2$ Kg/m². The volunteers attended the Cardiovascular Research Laboratory, First Department of Propaedeutic and Internal Medicine, Athens University Medical School, at "Laiko" General Hospital, early in the morning, and underwent anthropometric measures, full vascular assessment and clinical and laboratory assessment of RA. Then, the volunteers underwent nutritional assessment with dual telephone 24-hour recalls, one referring to a week-day and the other one to a weekend-day. The participants' dietary intake was analyzed in food groups and also in total energy intake and macro- and micronutrients content with Nutritionist Pro software. To examine the possible associations, a multiple linear regression analysis was performed with the statistical software SPSS 21.0 and $p < 0,05$ level of significance.

Results: A borderline statistically significant positive association between sodium contained in foods and CRP in the total sample (**$b=0,22$ & $p=0,055$**), as well as in smokers (**$b=0,23$ & $p=0,051$**), was observed. Statistically significant positive association was also observed between sodium contained in foods and central systolic blood pressure (**$b=0,12$ & $p=0,004$**), as well as between sodium and right carotid IMT (**$b=0,07$ & $p=0,05$**). These associations remained statistically significant after adjustment for potential confounders.

Conclusions: According to this study's results, high dietary sodium intake may deteriorate RA's clinical picture and increase these patients' cardiovascular risk. Since this is the first study to examine these associations, more studies are needed in order to fully investigate this relationship, as long as the underlying mechanisms.

Key words: rheumatoid arthritis, sodium, subclinical atherosclerosis, subclinical markers, cardiovascular

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Ενεργοποίηση οστεοκλαστών από τα ACPAs.....	22
Εικόνα 1. Φλεγμονή του αρθρικού υμένα και της άρθρωσης.....	23
Εικόνα 2. Α. Ωλένια απόκλιση μετακαρπιοφαλαγγικών αρθρώσεων, Β. Παραμορφώσεις άκρων ποδιών.....	27
Εικόνα 3. Α. Παραμόρφωση τύπου «λαιμού κύκνου», Β. Παραμόρφωση τύπου Z στον αντίχειρα, Γ. Παραμόρφωση τύπου «μπουτονιέρας».....	27
Εικόνα 4. Μηχανισμοί απορρόφησης νατρίου.....	35
Εικόνα 5. Απάντηση των Th17 λεμφοκυττάρων στην υψηλή συγκέντρωση νατρίου.....	42
Εικόνα 6. Λιπομετρητής Tanita Body Composition Analyzer BC-418.....	52
Εικόνα 7. Αναστημόμετρο SECA 213.....	52
Εικόνα 8. Microlife WatchBP Pro.....	53
Εικόνα 9. Sphygmocor Atcor (Australia).....	54
Εικόνα 11. Μέθοδος τονομετρίας.....	54
Εικόνα 12. Vivid 7 Pro, General Electric.....	55
Εικόνα 13. Φόρμα ανάκλησης 24ώρου.....	58

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Ομάδες τροφίμων.....	59
Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού.....	67
Πίνακας 3. Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα και των αλατισμένων τροφίμων (ανεξάρτητες μεταβλητές) με τη CRP (εξαρτημένη μεταβλητή) στο σύνολο του πληθυσμού.....	68
Πίνακας 4. Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα (ανεξάρτητη μεταβλητή) με τη CRP (εξαρτημένη μεταβλητή) στους καπνιστές και στους μη καπνιστές.....	69
Πίνακας 5. Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα και των αλατισμένων τροφίμων (ανεξάρτητες μεταβλητές) με τη χρήση βιολογικού παράγοντα στη φαρμακευτική αγωγή (εξαρτημένη μεταβλητή) στο σύνολο του πληθυσμού.....	70
Πίνακας 6. Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα και των αλατισμένων τροφίμων (ανεξάρτητες μεταβλητές) με την περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση (εξαρτημένη μεταβλητή) στο σύνολο του πληθυσμού....	71
Πίνακας 7. Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα και των αλατισμένων τροφίμων (ανεξάρτητες μεταβλητές) με την περιφερική διαστολική αρτηριακή πίεση (εξαρτημένη μεταβλητή) στο σύνολο του πληθυσμού...	71
Πίνακας 8. Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα και των αλατισμένων τροφίμων (ανεξάρτητες μεταβλητές) με την κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση (εξαρτημένη μεταβλητή) στο σύνολο του πληθυσμού.....	72
Πίνακας 9. Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα και των αλατισμένων τροφίμων (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το δείκτη ΡWV (εξαρτημένη μεταβλητή) στο σύνολο του πληθυσμού.....	72
Πίνακας 10. Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα και των αλατισμένων τροφίμων (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το δείκτη AI (εξαρτημένη μεταβλητή) στο σύνολο του πληθυσμού.....	73
Πίνακας 11. Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα και των αλατισμένων τροφίμων (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το IMT της δεξιάς καρωτίδας (εξαρτημένη μεταβλητή) στο σύνολο του πληθυσμού.....	73
Πίνακας 12. Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα και των αλατισμένων τροφίμων (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το IMT της αριστερής καρωτίδας (εξαρτημένη μεταβλητή) στο σύνολο του πληθυσμού.....	74

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

PA/RA	Ρευματοειδής Αρθρίτιδα/Rheumatoid Arthritis
RF	Rheumatoid Factor=Ρευματοειδής παράγοντας
ACPA	Anti-Citrullinated Protein Antibodies=Αντισώματα έναντι κιτρουλλινοποιημένων πρωτεϊνών ή Αντικιτρουλλινικά αντισώματα
MHC	Major Histocompatibility Complex=Μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας
HLA complex	Human Leukocyte Antigen complex=Ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα
PTPN22	Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor 22=Πρωτεϊνική τυροσινική φωσφατάση μη-υποδοχέα τύπου 22
PADI4	Peptidyl Arginine Deiminase 4 gene= γονίδιο Απαμινάσης της πεπτιδυλ-αργινίνης 4
PAD-4	Peptidyl Arginine Deiminase 4=Απαμινάση της πεπτιδυλ-αργινίνης 4
IRF5	Interferon Regulatory Factor 5
IFN-α	Interferon-α=Ιντερφερόνη-α
LtxA	Leukotoxin A=Λευκοτοξίνη Α
TNFα	Tumor Necrosis Factor α=Παράγοντας νέκρωσης του όγκου α
TGF-β	Transforming Growth Factor-β=Μεταμορφωτικός αυξητικός παράγοντας β
CRP	C-Reactive Protein=C-Αντιδρώσα πρωτεΐνη
TKE	Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών
MSUS	Musculoskeletal Ultrasound=Υπέρηχος μυοσκελετικού
IgG	Immunoglobulin G=Ανοσοσφαιρίνη G
IL-	Interleukin-=Ιντερλευκίνη-
CXCR1	Chemokin Receptor 1=Υποδοχέας χημειοκινών 2
CXCR2	Chemokin Receptor 2=Υποδοχέας χημειοκινών 2
anti-CCP	Cyclic Citrullinated Peptide antibodies=Αντισώματα έναντι του κυκλικού κιτρουλλινοποιημένου πεπτιδίου
LDL	Low Density Lipoprotein=Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
NO	Nitric Oxide=Μονοξείδιο του αζώτου
HDL	High Density Lipoprotein=Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
IMT	Intima-Media Thickness=Πάχος του έσω-μέσου χιτώνα
FMD	Flow Mediated Dilation=Ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή
PWV	Pulse Wave Velocity=Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος
PWA	Pulse Wave Analysis=Ανάλυση σφυγμικού κύματος
AI	Augmentation Index=Δείκτης ενίσχυσης κυμάτων ανάκλασης
PP	Pulse Pressure=Πίεση σφυγμού
AP	Augmentation Pressure=Πίεση ενίσχυσης
DMARD	Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs=Τροποποιητικοί της νόσου παράγοντες
EULAR	EUropean League Against Rheumatism=Ευρωπαϊκός Σύνδεσμος έναντι των Ρευματοπαθειών
JAK	Janus Kinase=Κινάση Janus
ATP	Adenosine TriPhosphate=Τριφωσφορική αδενοσίνη
ADH	AntiDiuretic Hormone=Αντιδιουρητική ορμόνη

ACE	Angiotensin-Converting Enzyme=Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης
WHO	World Health Organization=Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
USDA	United States Department of Agriculture=
AHA	American Heart Association=Αμερικάνικος Σύλλογος Καρδιολογίας
ΑΝΣ	Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα
OEM	Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου
Th17	T helper 17 cell=T βοηθητικό κύτταρο 17
Treg	T regulatory cell=T ρυθμιστικό κύτταρο
Th1, Th2	T helper 1, T helper 2 cells=T βοηθητικό κύτταρο 1, T βοηθητικό κύτταρο 2
IL23-R	Interleukin 23 Receptor=Υποδοχέας της Ιντερλευκίνης 23
SGK1	Serum/Glucocorticoid regulated Kinase 1
NFAT5	Nuclear Factor of Activated T-cells 5=Πυρηνικός παράγοντας ενεργοποιημένος T-κυττάρων 5
IFN-γ	Interferon-γ
NaCl	Sodium Chloride=Χλωριούχο νάτριο
FFQ	Food Frequency Questionnaire=Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων
SS	Salt Sensitive=Ευαίσθητος στο αλάτι
SR	Salt Resistant=Ανθεκτικός στο αλάτι

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Ρευματοειδής αρθρίτιδα

1.1.1 Ορισμός

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μία χρόνια συστηματική αυτοάνοση φλεγμονώδης νόσος, η οποία εκδηλώνεται κατά κύριο λόγο στον αρθρικό υμένα. Οι κυρίαρχες διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στον αρθρικό υμένα των προσβεβλημένων αρθρώσεων είναι η υπερπλασία των ινοβλαστών, ως αποτέλεσμα αλλαγών στη γονιδιακή έκφραση και την κυτταρική σύνθεση, και η πρόκληση δομικών βλαβών στον παρακείμενο χόνδρο, στο οστό και στους συνδέσμους (Klippel, 2005). Η ΡΑ κλινικά εκδηλώνεται ως μία συμμετρική παραμορφωτική πολυαρθρίτιδα, δηλαδή εμφανίζεται στις ίδιες αρθρώσεις στις δύο πλευρές του σώματος, τόσο των μικρών, όσο και των μεγάλων αρθρώσεων, η οποία συχνά συνοδεύεται και από εξωαρθρικές εκδηλώσεις (Haslett et al., 2005), όπως ρευματοειδή οζίδια, αγγειίτιδα και συστηματικά συνοδά νοσήματα (Smolen et al., 2016).

Η ΡΑ είναι μία χρόνια πάθηση που επιβαρύνει τόσο το άτομο όσο και την κοινωνία. Το ατομικό φορτίο της νόσου προκύπτει από τη δυσλειτουργία του μυοσκελετικού συστήματος, η οποία οδηγεί σε φτωχή λειτουργική ικανότητα, κακή ποιότητα ζωής και αθροιστικό κίνδυνο συννοσηρότητας. Το κοινωνικό φορτίο, εκτός από τα μεγάλα άμεσα ιατρικά κόστη, περιλαμβάνει τη μειωμένη λειτουργικότητα, τη μειωμένη ικανότητα για εργασία και τη μειωμένη συμμετοχή στην κοινωνική ζωή (Smolen et al., 2016). Οι ασθενείς με ΡΑ παρουσιάζουν νωρίς στη ζωή τους αυξημένη θνησιμότητα (Listing et al., 2015). Η θνησιμότητα, η θνητότητα, καθώς και η οικονομική επιβάρυνση των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, εκδηλωνόταν σε μεγαλύτερο βαθμό πριν από την έλευση των τροποποιητών της νόσου και των στοχευμένων βιολογικών παραγόντων. Σήμερα, η πρώιμη και επιθετική θεραπεία καταστέλλει τη φλεγμονώδη διαδικασία και παρεμποδίζει την καταστροφή των αρθρώσεων (McCann, 2007).

1.1.2 Επιδημιολογία

Η ΡΑ εμφανίζεται παγκόσμια, ανεξαρτήτου εθνικότητας. Ο επιπολασμός της αυξάνεται με την ηλικία, με τη μεγαλύτερη συχνότητα να εμφανίζεται μεταξύ της τέταρτης και της έκτης δεκαετίας της ζωής (Klippel, 2005). Στις ηλικίες άνω των 55 ετών, πάσχει το 5% των γυναικών και το 2% των ανδρών, ενώ στις ηλικίες κάτω των 45 ετών υπάρχει σαφής υπεροχή των γυναικών, με αναλογία πασχόντων γυναικών προς πάσχοντες άνδρες 6:1 (Haslett et al., 2005).

Ο επιπολασμός της ΡΑ παγκοσμίως κυμαίνεται από 0,5% έως 1%, εμφανίζοντας μείωση από το βορρά στο νότο και από τις αστικές στις αγροτικές περιοχές. Ορισμένες φυλές της Λατινικής Αμερικής εμφανίζουν μία πολύ υψηλή επίπτωση (Smolen et al., 2016), ενώ πολύ μικρή συχνότητα εμφάνισης της ΡΑ παρατηρείται σε ορισμένες αγροτικές περιοχές της Αφρικής (Alamanos and Drosos, 2005). Σύμφωνα με την πλειοψηφία των μελετών επιπολασμού που διεξήχθησαν στη Βόρεια Ευρώπη και στη Βόρεια Αμερική, ο επιπολασμός της ΡΑ είναι 0,5-1,1%, ενώ αντίστοιχα η ετήσια επίπτωση της ΡΑ κυμαίνεται ανάμεσα σε 20 και 50 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους. Μελέτες επιπολασμού που διεξήχθησαν σε χώρες της Νότιας Ευρώπης, αναφέρουν τον επιπολασμό της ΡΑ στο 0,3-0,7%. Μελέτες από αναπτυσσόμενες χώρες αναφέρουν επίσης έναν σχετικά χαμηλό επιπολασμό της νόσου (0,1-0,5%) (Alamanos and Drosos, 2005).

Στα πλαίσια της μελέτης ESORDIG, η οποία διεξήχθη από το 1966 έως το 1999 στο συνολικό ενήλικο πληθυσμό (8547 ενήλικες) δύο αστικών, μίας ημιαστικής και τεσσάρων αγροτικών περιοχών της Βόρειας, Κεντρικής και Νότιας ηπειρωτικής Ελλάδας, και σε 2100 ενήλικες επιλεγμένους κατά τυχαίο τρόπο από μία επιπλέον αγροτική και μία ημιαστική περιοχή στην Ελλάδα, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της ΡΑ είναι 0,68%. Οι γυναίκες υπερτερούσαν έναντι των ανδρών, ενώ ο επιπολασμός αυξανόταν με την ηλικία, έως τα 50-59 έτη, και στη συνέχεια μειωνόταν ελαφρώς (Andrianakos et al., 2006). Σε μία μελέτη επιπολασμού, η οποία διεξήχθη από τον Απρίλιο του 2007 έως τον Ιούνιο του 2008 στην περιφέρεια της Μαγνησίας στην Κεντρική Ελλάδα και η οποία αφορούσε σε 3528 ενήλικες, υπολογίστηκε ο επιπολασμός στο 0,57%, με αναλογία γυναίκες προς άνδρες 2,3:1 (Anagnostopoulos et al., 2010).

1.1.3 Παθογένεια και προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου

Τόσο γενετικοί, όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΡΑ. Σε γενετικώς προδιατεθειμένα άτομα, περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως ρύποι ή μικροοργανισμοί στους βλεννογόνους (πνεύμονες, στοματική κοιλότητα, γαστρεντερικός σωλήνας), μπορούν να οδηγήσουν σε τοπικές φλεγμονώδεις εξεργασίες και ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, έχοντας ως αποτέλεσμα τη δημιουργία αυτοαντισωμάτων (Catrina et al., 2017). Οι γενετικοί και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και πυροδοτούν διαταραχές στο ανοσοποιητικό σύστημα, όπως η παραγωγή αυτοαντισωμάτων (ρευματοειδής παράγοντας (RF) και αντικιτρουλλινικά αντισώματα (ACPA)), η οποία ακολουθείται από την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και τελικά τη φλεγμονώδη αρθρίτιδα (Scott et al., 2011).

1.1.3.1 Γενετικοί παράγοντες κινδύνου

Στην παθογένεια της ΡΑ συμμετέχουν πολλαπλά αλληλόμορφα γονίδια, τα οποία όταν εμφανίζονται συγκεντρωτικά αυξάνουν κατά πολύ τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. Το μεγαλύτερο μέρος της γενετικής συνεισφοράς στην παθογένεια της ACPA+ ΡΑ, δηλαδή σε εκείνη τη μορφή της ΡΑ στην οποία ανευρίσκονται αντικιτρουλλινικά αντισώματα στον ορό του ασθενούς, οφείλεται στα γονίδια του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (MHC) τάξης II. Πιο συγκεκριμένα, οφείλεται στην ομάδα γονιδίων της περιοχής HLA-DRB1, τα οποία κωδικοποιούν την αλυσίδα HLA-DRβ, η οποία παίζει ρόλο στην αντιγονοπαρουσίαση αρθριτογενών πεπτιδίων στα CD4+ Τ-λεμφοκύτταρα (Scott et al., 2011). Όλα τα γονίδια αυτής της περιοχής κωδικοποιούν μία κοινή αλληλουχία 5 αμινοξέων στις θέσεις 70-74 της HLA-DRβ αλυσίδας, η οποία ονομάζεται “κοινός επίτοπος”. Ο κοινός επίτοπος του HLA-DRB1 είναι ο πιο σημαντικός γενετικός παράγοντας κινδύνου για την ACPA+ ΡΑ (Holoshitz, 2010). Έχουν επίσης αναγνωριστεί περίπου 30 γονίδια, τα οποία δεν ανήκουν στο μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας και αυξάνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση της ACPA+ ΡΑ. Ένα από τα σημαντικότερα είναι το PTPN22, το οποίο κωδικοποιεί την ανθρώπινη πρωτεϊνική φωσφατάση της τυροσίνης, η οποία ρυθμίζει, μεταξύ άλλων, τον ουδό ενεργοποίησης του υποδοχέα των Τ λεμφοκυττάρων (T-cell receptor, TCR) (Scott et al., 2011). Επίσης σημαντικό στην παθογένεια της ΡΑ είναι το γονίδιο PADI4, το οποίο κωδικοποιεί το ένζυμο

απαμίνωση της πεπτιδυλ-αργινίνης τύπου 4 (PAD-4). Το ένζυμο αυτό μετατρέπει μεταμεταφραστικά την αργινίνη σε κιτρουλλίνη κι επομένως έχει σημαντικό ρόλο στην επαγωγή των αντισωμάτων ACPA, μέσω της κιτρουλλινοποίησης των πρωτεϊνών (Scott et al., 2011). Μελέτη που διεξήχθη από τους Chang et al., τεκμηρίωσε μία μοριακή σχέση μεταξύ των δύο αυτών γονιδίων (PTPN22 και PADI4), η οποία έχει ως αποτέλεσμα την παρεμπόδιση του ενζύμου PAD-4 από το PTPN22 κι επομένως την παρεμπόδιση της κιτρουλλινοποίησης των πρωτεϊνών (Chang et al., 2015).

Σε αντίθεση με την ACPA+ PA, υπάρχουν λίγες μελέτες σχετικά με την γενετική βάση της ACPA- PA, δηλαδή τη μορφή εκείνη της PA στην οποία δεν ανευρίσκονται αντικιτρουλλινικά αντισώματα στον ορό του ασθενούς. Το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας φαίνεται ότι παίζει και σε αυτή την περίπτωση έναν ρόλο, με τα γονίδια HLA-DRB1*13 και HLA-BRB1*03 του γενετικού τύπου HLA-DRB1 να σχετίζονται περισσότερο με την εμφάνιση της ACPA- PA (Scott et al., 2011). Επί προσθέτως, ο μεταγραφικός παράγοντας IRF5 (Interferon Regulatory Factor 5) επάγει τη μεταγραφή της ιντερφερόνης-α (IFN-α), έχοντας πιθανότατα ρόλο στην επαγωγή της ACPA- PA (Scott et al., 2011). Γενικά, ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης PA σε ασθενείς με τον κοινό επίτοπο, σχετίζεται με την ύπαρξη αυτοαντισωμάτων έναντι κιτρουλλινοποιημένων πεπτιδίων (ACPAs) και έναντι των IgG ανοσοσφαιρινών (ρευματοειδής παράγοντας, RF). Αυτά τα χαρακτηριστικά αντισώματα είναι παρόντα στο 50-70% των ασθενών κατά τη διάγνωση. Αντιθέτως, ο κοινός επίτοπος έχει μικρή μόνο συσχέτιση με την ACPA- PA και την RF- PA, δηλαδή τη μορφή εκείνη της PA στην οποία δεν εμφανίζεται ο ρευματοειδής παράγοντας στον ορό του ασθενούς (Smolen et al., 2016).

1.1.3.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου

Έχουν αναγνωριστεί αρκετοί περιβαλλοντικοί παράγοντες, οι οποίοι σχετίζονται είτε θετικά, είτε αρνητικά με την εμφάνιση της PA. Οι Scott et al. εξέτασαν διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η παχυσαρκία, η περιοδοντίτιδα, το υψηλό βάρος γέννησης, ο μητρικός θηλασμός και η κοινωνικο-οικονομική κατάσταση. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες αυτοί, όπως ακριβώς και οι γενετικοί παράγοντες, διαφέρουν μεταξύ της ACPA+ και ACPA- PA (Scott et al., 2011).

1.1.3.2.1 Κάπνισμα

Το κάπνισμα είναι ένας από τους σημαντικότερους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ΡΑ. Αρχικά συσχετίστηκε με την εμφάνιση της ACPA+ ΡΑ και σχηματίστηκε ένα θεωρητικό παθοφυσιολογικό μοντέλο, σύμφωνα με το οποίο το κάπνισμα ασκεί την επιρροή του χρόνια πριν την εκδήλωση της νόσου, επάγοντας την κιτρουλλινοποίηση των πρωτεϊνών στους πνεύμονες. Μία αυτοάνοση απάντηση έναντι των πρωτεϊνών αυτών, οδηγεί στο σχηματισμό των ACPA στα άτομα που φέρουν τον κοινό επίτοπο στο HLA. Ωστόσο, πρόσφατα, οι van Wesemael et al. διαπίστωσαν ότι το κάπνισμα προδιαθέτει στη δημιουργία διάφορων αυτοαντισωμάτων, όπως ο RF, τα ACPAs και αντισώματα έναντι καρβαμυλο-πρωτεϊνών (anti-carP), ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζει τόσο τη συνολική ποσότητα των παραγόμενων αυτοαντισωμάτων (συνολική IgG ανοσοσφαιρίνη) όσο την ποικιλία. Επιπλέον, η αλληλεπίδραση μεταξύ του καπνίσματος και του κοινού επίτοπου ήταν παρούσα μόνο στους ασθενείς με πολλαπλά αυτοαντισώματα. Επομένως, το κάπνισμα φαίνεται να συνεισφέρει στην ανάπτυξη μιας αυτοάνοσης απάντησης έναντι πολλαπλών αντιγόνων που σχετίζονται με τη ΡΑ (van Wesemael et al., 2016).

1.1.3.2.2 Περιοδοντίτιδα

Το παθογόνο *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), το οποίο ανήκει στα παθογόνα που ενέχονται στην περιοδοντίτιδα, βρέθηκε ότι μπορεί να ενεργοποιήσει τη ΡΑ, παρέχοντας έτσι μία σχέση μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και της αυτοανοσίας. Η κιτρουλλινοποίηση των πρωτεϊνών που συμβαίνει στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής των ασθενών με περιοδοντίτιδα, παρομοιάζεται με αυτή που λαμβάνει χώρα στο αρθρικό υγρό των ασθενών με ΡΑ. Η κιτρουλλινοποίηση επάγεται από το ένζυμο απαμινάση της πεπτιδυλ-αργινίνης (PAD) των κυττάρων του ανοσοποιητικού. Από όλα τα παθογόνα της περιοδοντίτιδας μόνο το Aa επάγει την κιτρουλλινοποίηση πρωτεϊνών, μέσω της έκκρισης της λευκοτοξίνης A (LtxA), η οποία ενεργοποιεί τα ένζυμα PAD των ουδετερόφιλων (Konig et al., 2016).

1.1.3.2.3 Παχυσαρκία

Η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος στην παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ. Η διήθηση του λιπώδους ιστού από μακροφάγα στην παχυσαρκία εξηγεί εν μέρη την αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών και χημειοκινών. Τα μόρια αυτά εκκρίνονται επίσης από κύτταρα του ανοσοποιητικού (μονοκύτταρα, μακροφάγα, Τ-λεμφοκύτταρα), καθώς και από μαστοκύτταρα, ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα, νευρώνες και λιποκύτταρα. Τα λιποκύτταρα των παχύσαρκων εκκρίνουν, μεταξύ άλλων, TNF α , IL-6, TGF- β , τον χημειοτακτικό παράγοντα 1 των μονοκυττάρων και πρωτεΐνες οξείας φάσης. Συνεπώς, η μετατροπή της λειτουργίας του λιπώδους ιστού έχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της φλεγμονώδους απάντησης που παρατηρείται στην παχυσαρκία (de Heredia et al., 2012). Πρόσφατα, οι Ljung και Rantapää-Dahlqvist βρήκαν ότι η παχυσαρκία και η κοιλιακή παχυσαρκία σχετίζονται ανεξάρτητα με μέτρια αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση ΡΑ. Η συσχέτιση αυτή βρέθηκε κυρίως στην πρόωρη εμφάνιση ΡΑ στους άνδρες (Ljung and Rantapää-Dahlqvist, 2016).

1.1.3.2.4 Αλκοόλ

Σε 2 σκανδιναβικές μελέτες, την EIRA (Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis) και την CACORA (Case-Control study in Rheumatoid Arthritis), βρέθηκε ότι αυτοί που κατανάλωναν υψηλότερα επίπεδα αλκοόλης (≥ 5 ποτά/εβδομάδα), είχαν τις μισές πιθανότητες, σε σχέση με αυτούς που κατανάλωναν λίγο ή καθόλου αλκοόλ, να αναπτύξουν ΡΑ. Η μείωση του κινδύνου ήταν μεγαλύτερη σε αυτούς με ACPA+ ΡΑ και σε αυτούς με τον κοινό επίτοπο SE και η προστατευτική δράση του αλκοόλ ήταν δόσοεξαρτώμενη (Kallberg et al., 2009).

1.1.3.2.5 Θηλασμός και χρήση αντισυλληπτικών δισκίων

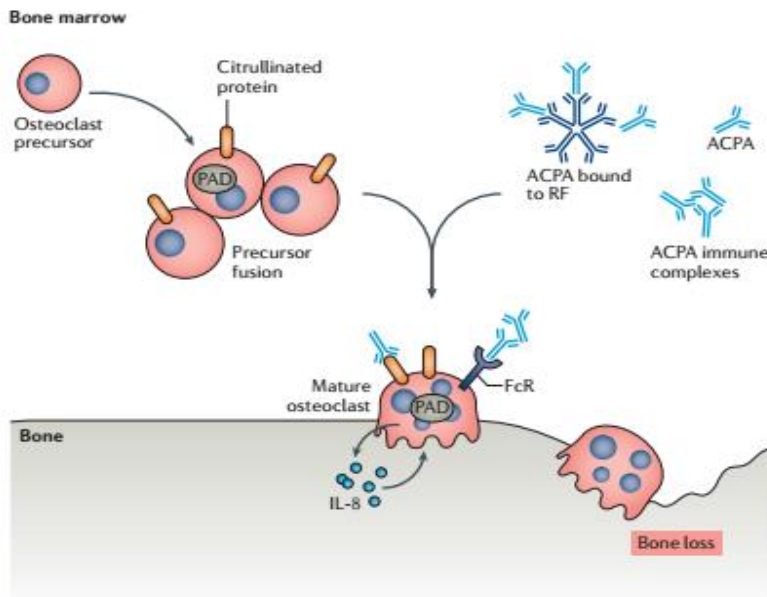
Προστατευτικά έναντι της ανάπτυξης ΡΑ έχει βρεθεί σε κάποιες μελέτες ότι δρα και ο μητρικός θηλασμός. Αρχικά οι Karlson και συν. στο Ηνωμένο Βασίλειο βρήκαν ότι οι γυναίκες που είχαν θηλάσει τα παιδιά τους για περισσότερο από ένα χρόνο, διέτρεχαν μικρότερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΡΑ, σε σχέση με τις γυναίκες που είχαν θηλάσει για μικρότερο χρονικό διάστημα ή καθόλου (Karlson et al., 2004). Οι Pikwer και συν. βρήκαν λίγο αργότερα παρόμοια αποτελέσματα στη μελέτη τους στη Σουηδία, χρησιμοποιώντας δεδομένα από τις Malmö Diet και Cancer Study,

επισημαίνοντας επιπλέον ότι η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών δεν είχε καμία επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης ΡΑ (Pikwer et al., 2009).

1.1.4 Παθοφυσιολογία της φλεγμονής στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Ο RF και τα ACPAs μπορεί να είναι παρόντα στον ορό αρκετά χρόνια πριν την εμφάνιση φλεγμονής και των συμπτωμάτων της στις αρθρώσεις. Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η αυτοανοσία ξεκινά σε κάποιο σημείο εκτός των αρθρώσεων, το οποίο μπορεί να είναι οι πνεύμονες ή τα ούλα (Catrina et al., 2017). Τα ACPAs μπορούν να δεσμεύουν κιτρουλλινοποιημένα κατάλοιπα αμινοξέων σε πολλές πρωτεΐνες, όπως η βιμεντίνη, η α-ενολάση, η ινωδονεκτίνη, το ινωδογόνο, οι ιστόνες και το κολλαγόνο τύπου II (Reynisdottir et al., 2016). Ο RF σχετίζεται αμεσότερα με την ενεργοποίηση των μακροφάγων και την επαγωγή της έκκρισης των κυτταροκινών, σε σχέση με τα ACPAs. Τα ACPAs σχηματίζουν ανοσοσυμπλέγματα με τον RF, ενισχύοντας, με τον τρόπο αυτό, τη φλεγμονώδη απάντηση (Smolen et al., 2016).

Οι πρώτες ενδείξεις ότι τα ACPAs, και συγκεκριμένα τα IgG, μπορούν να δεσμεύονται και να ενεργοποιούν *in vitro* τους οστεοκλάστες, οδηγώντας σε οστεόλυση και απώλεια οστικής πυκνότητας, δημοσιεύτηκαν μόλις το 2012 από τους Harre και συν. Η κιτρουλλινοποιημένη βιμεντίνη είναι ένα πιθανό μόριο-στόχος των ACPAs, ωστόσο οι ακριβείς στόχοι στην επιφάνεια των οστεοκλαστών δεν έχουν ακόμη καθοριστεί (Harre et al., 2012). Οι οστεοκλάστες και τα πρόδρομα κύτταρά τους εξαρτώνται από τη λειτουργία των ενζύμων PAD και εκφράζουν φυσιολογικά στην επιφάνειά τους κιτρουλλινοποιημένες πρωτεΐνες. Το γεγονός αυτό επιτρέπει στα ACPAs να δεσμεύονται στην επιφάνειά τους και να επάγουν την έκκριση της IL-8 από τους οστεοκλάστες, η οποία δρώντας αυτοκρινώς ενισχύει την ωρίμανση και την ενεργοποίησή τους. Επίσης, η IL-8 συνδέεται στους υποδοχείς CXCR1 και CXCR2 των χημειοκινών στους περιφερικούς υποδοχείς πόνου και ευαισθητοποιεί αισθητικούς νευρώνες, προάγοντας έτσι αρθραλγία, η οποία σχετίζεται με την οστική απώλεια μέσω των ACPAs (Harre et al., 2012). Στην παρακάτω εικόνα¹ φαίνεται ο μηχανισμός ενεργοποίησης των οστεοκλαστών, μέσω της πρόσδεσης στην επιφάνειά τους των ACPAs:

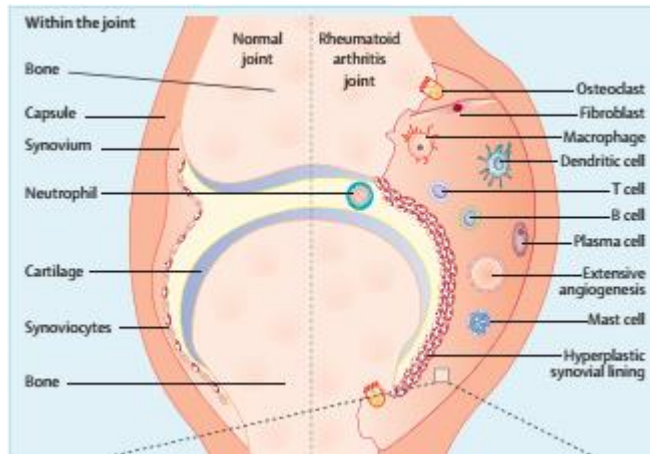


Εικόνα 1. Ενεργοποίηση οστεοκλαστών από τα ACPAs

¹Bone marrow: μυελός των οστών, Osteoclast precursor: πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών, Citrullinated protein: κιτρουλλινοποιημένη πρωτεΐνη, Precursor fusion: συγχώνευση πρόδρομων κυττάρων οστεοκλαστών, ACPA bound to RF: συσσωμάτωμα ACPA με RF, ACPA immune complexes: ανοσοσυμπλέγματα των ACPAs, Mature osteoclast: ώριμος οστεοκλάστης, FcR: υποδοχέας Fc τμήματος αντισωμάτων, Bone: οστό, Bone loss: απώλεια οστού

Τα ACPAs είναι σημαντικά, αλλά όχι αρκετά, για την πρόκληση της χρόνιας αρθρίτιδας. Η πλειοψηφία των ατόμων που φέρει ACPAs στον ορό δεν θα αναπτύξει ΡΑ. Απαιτείται ένα πρόσθετο φλεγμονώδες ερέθισμα για την επαγωγή της χρόνιας αρθρίτιδας, παρουσία των ACPAs και των αλλαγών που αυτά επιφέρουν στη λειτουργία των οστεοκλαστών. Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός κατά τον οποίο οι αλλαγές που προκαλούν τα ACPAs στο οστό μεταφέρονται στον αρθρικό υμένα δεν έχει ακόμη εξακριβωθεί (Catrina et al., 2017). Μία από τις θεωρίες προτείνει την ύπαρξη ενός συστήματος επικοινωνίας μεταξύ του οστού και του υμένα, ώστε να επιτρέπεται η μεταφορά υδατοδιαλυτών μορίων μεταξύ τους. Επομένως, παρουσία των αυτοαντισωμάτων και των επαγόμενων από αυτά οστικών βλαβών, οι μικρές βλάβες στις αρθρώσεις, οι οποίες φυσιολογικά θα επιδιορθώνονταν, θα οδηγήσουν τελικά σε χρόνια φλεγμονή (Catrina et al., 2017).

Η φλεγμονή του αρθρικού υμένα, ή αλλιώς υμενίτιδα, είναι αποτέλεσμα της διήθησής του από λευκοκύτταρα (μονοκύτταρα, T-helper-1 και T-helper-17, B κύτταρα κλπ.) και της παραγωγής κυτταροκινών. Ως απάντηση στη φλεγμονή, οι ινοβλάστες του αρθρικού υμένα ενεργοποιούνται και αποκτούν έναν επιθετικό φαινότυπο (Smolen et al., 2016). Στην παρακάτω εικόνα² φαίνεται η διήθηση του αρθρικού υμένα και της άρθρωσης από λευκοκύτταρα και η πρόκληση φλεγμονής και υπερπλασίας του αρθρικού υμένα:



Εικόνα 2. Φλεγμονή του αρθρικού υμένα και της άρθρωσης

²Bone: οστό, Capsule: αρθρική κάψουλα, Synovium: αρθρικός υμένας, neutrophil: ουδετερόφιλο, Cartilage: χόνδρος, Synoviocytes: ινοβλάστες αρθρικού υμένα, Osteoblast: οστεοβλάστης, Fibroblast: ινοβλάστης, Macrophage: μακροφάγο, Dendritic cell: δενδριτικό κύτταρο, T cell: T-λεμφοκύτταρο, B cell: B-λεμφοκύτταρο, Plasma cell: πλασματοκύτταρο, Extensive angiogenesis: εκτεταμένη αγγειογένεση, Mast cell: μαστοκύτταρο, Hyperplastic synovial lining: υπερπλασία αρθρικού υμένα

Ως αποτέλεσμα, αναπτύσσεται υπερπλασία στην καλυπτήρια στοιβάδα του αρθρικού υμένα, ενώ η υποκαλυπτήρια στοιβάδα παρουσιάζει νεοαγγειογένεση και ιστική ίνωση. Τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν μόρια προσκόλλησης και παράγουν χημειοκίνες, με αποτέλεσμα την εισροή των φλεγμονωδών κυττάρων. Ο αρθρικός υμένας στη συνέχεια εισβάλλει και καταστρέφει το χόνδρο και το παρααρθρικό οστό, στα όρια μεταξύ αρθρικού υμένα και οστού (Klippel, 2005).

1.1.5 Διάγνωση και εργαστηριακά ευρήματα

Η διάγνωση της ΡΑ κατά τις πρώτες εβδομάδες της νόσου είναι διάγνωση εξ' αποκλεισμού (Klippel, 2005). Ο τυπικός ασθενής με ΡΑ παρουσιάζεται με μαλακές και οιδηματώδεις αρθρώσεις, πρωινή δυσκαμψία και παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα, όπως αυξημένη συγκέντρωση C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ). Ωστόσο, η εμφάνιση αυτή δεν είναι τυπική της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Θα πρέπει να αποκλειστούν άλλες νόσοι, όπως αντιδραστική αρθρίτιδα, οστεοαρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, λοιμώδης αρθρίτιδα ή ακόμη και αυτοάνοσα νοσήματα του συνδετικού ιστού (Smolen et al., 2016). Η διάγνωση της ΡΑ μπορεί να γίνει με ασφάλεια μόνο αφού περάσουν 1-2 μήνες από την έναρξη των συμπτωμάτων, καθώς η χαρακτηριστική συμμετρική αρθρίτιδα και τα τυπικά ορολογικά ευρήματα μπορεί να μην είναι εμφανή μέχρι τότε (Klippel, 2005).

Το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας διατύπωσε το 1987 τα κριτήρια ταξινόμησης της ΡΑ, τα οποία είναι (Arnett et al., 1988):

1. Πρωινή δυσκαμψία των αρθρώσεων με διάρκεια τουλάχιστον μίας ώρας.
2. Διόγκωση τουλάχιστον 3 αρθρώσεων.
3. Διόγκωση του καρπού, των μετακαρπιοφαλαγγικών ή των εγγύς μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων.
4. Συμμετρική διόγκωση των αρθρώσεων.
5. Ρευματοειδή οζίδια.
6. Παρουσία του ρευματοειδή παράγοντα (RF) στον ορό.
7. Ακτινογραφικές διαβρώσεις των οστών ή/και περιαρθρική οστεοπενία στα χέρια ή/και στην άρθρωση του καρπού.

Τα κριτήρια 1-4 θα πρέπει να είναι παρόντα για τουλάχιστον 6 εβδομάδες, ενώ η ΡΑ χαρακτηρίζεται από την παρουσία τουλάχιστον 4 από τα προαναφερόμενα κριτήρια. Τα άνωθεν κριτήρια παρουσιάζουν 91-94% ευαισθησία και 89% ειδικότητα για τη διάγνωση της ΡΑ (Arnett et al., 1988). Το 2010, το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας διατύπωσε τα νέα κριτήρια για την ταξινόμηση της ΡΑ (2010 ACR/EULAR criteria). Ενώ τα κριτήρια της ΡΑ του 1987 περιλάμβαναν ακτινογραφικές αλλοιώσεις, οι οποίες δεν είναι πρώιμο εύρημα της ΡΑ, τα νέα κριτήρια έχουν ως σκοπό τη διαφοροδιάγνωση της πρώιμης αρθρίτιδας από άλλες αρθρίτιδες, χρησιμοποιώντας

πρώιμα συμπτώματα και ευρήματα. Τα νέα κριτήρια προϋποθέτουν τουλάχιστον μία διογκωμένη άρθρωση, με εξαίρεση τις άπω φαλαγγικές αρθρώσεις των άκρων χειρών, την 1^η καρπομετακάρπια και 1^η μετατάρσια άρθρωση, και αφορούν σε 4 θεματικά πεδία: προσβολή των αρθρώσεων, αυτοαντισώματα, πρωτεΐνες οξείας φάσης και διάρκεια συμπτωμάτων. Σε κάθε θεματικό πεδίο αποδίδεται βαθμολογία με ειδική βαρύτητα και για να είναι οριστική η διάγνωση πρέπει η βαθμολογία να είναι τουλάχιστον 6/10 (Aletaha et al., 2010). Τα κριτήρια αυτά προσφέρουν 21% υψηλότερη ευαισθησία και 16% λιγότερη ειδικότητα από τα προηγούμενα κριτήρια. Ωστόσο, η ταξινόμηση δεν είναι συνώνυμο της διάγνωσης κι επομένως τα κριτήρια αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο για να υποστηρίξουν τη διάγνωση της PA (Mohan and Assassi, 2015). Σύμφωνα με τα νέα κριτήρια, οι απεικονιστικές μέθοδοι, συμπεριλαμβανομένου του υπερήχου του μυοσκελετικού συστήματος (MSUS), μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μέσο επιβεβαίωσης των κλινικών ευρημάτων και για να γίνει μία πιο ολοκληρωμένη εκτίμηση του συνόλου των προσβεβλημένων αρθρώσεων. Επιπλέον, ο MSUS είναι χρήσιμος στην πρώιμη διάγνωση της PA, ιδιαιτέρως της οροαρνητικής αρθρίτιδας (Lage-Hansen et al., 2017).

Ο ρευματοειδής παράγοντας (RF) αφορά σε αντισώματα έναντι των IgG ανοσοσφαιρινών. Ανιχνεύονται στον ορό του 70-80% των ασθενών με PA. Αν και δεν είναι ειδικά για τη νόσο, χρησιμεύουν τόσο στη διάγνωση όσο και στην πρόγνωση (Mohan and Assassi, 2015). Η ευαισθησία και η ειδικότητα του RF για τη διάγνωση της PA είναι 69% και 85% αντίστοιχα (Nishimura et al., 2007). Πιο ειδικά για τη διάγνωση της PA είναι τα αντικιτρουλλινικά αντισώματα (ACPAs), τα οποία ανιχνεύονται στο εργαστήριο μέσω μιγμάτων κυκλικών κιτρουλλινοποιημένων πεπτιδίων (CCP) (Mohan and Assassi, 2015). Η ευαισθησία και η ειδικότητα των anti-CCP στη διάγνωση της PA είναι 67% και 95% αντίστοιχα (Nishimura et al., 2007). Εμφανίζονται στον ορό 10-14 χρόνια πριν την έναρξη των συμπτωμάτων της PA. Παρότι η ευαισθησία και η ειδικότητα της CRP και της TKE στη διάγνωση της PA είναι πολύ μικρότερη αυτής των αντισωμάτων, η αύξησή τους σχετίζεται με καταστροφή των αρθρώσεων και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Mohan and Assassi, 2015).

1.1.6 Κλινικές εκδηλώσεις

1.1.6.1 Αρθρικές

Οι αρθρικές εκδηλώσεις της ΡΑ σχετίζονται με τη φλεγμονώδη υμενίτιδα και τις μη αναστρέψιμες δομικές αλλοιώσεις που συμβαίνουν στις αρθρώσεις με υμενίτιδα (Klippel, 2005). Τα κύρια συμπτώματα της ΡΑ είναι η θερμότητα, το οίδημα, η δυσκαμψία και ο πόνος των αρθρώσεων, τα οποία παρουσιάζονται κυρίως στην άρθρωση του καρπού, στις εγγύς μεσοφαλαγγικές, στις μετακαρποφαλαγγικές και στις μεταταρσιοφαλαγγικές αρθρώσεις (Harnden et al., 2016). Οι αρθρώσεις αυτές μπορεί να είναι ευαίσθητες στην πίεση και να εκλύουν πόνο κατά την παθητική κίνηση ή να παρουσιάζουν μία οπτικά εμφανή διόγκωση. Εάν παρουσιάζουν τα χαρακτηριστικά αυτά, οι αρθρώσεις θεωρούνται ενεργείς (Haslett et al., 2005). Στις αρθρώσεις, οι οποίες καλύπτονται από μεγάλη μυϊκή μάζα, όπως η άρθρωση του ισχίου, σπάνια είναι εμφανής κατά τη φυσική εξέταση η διόγκωση (Klippel, 2005). Η πρωινή δυσκαμψία εμφανίζεται σε κάθε περίπτωση φλεγμονώδους αρθρίτιδας (Klippel, 2005). Ωστόσο, η πρωινή δυσκαμψία που διαρκεί τουλάχιστον 30 λεπτά είναι χαρακτηριστικό της ΡΑ, με ευαισθησία 74-77% και ειδικότητα 48-52% (Harnden et al., 2016).

Καθώς η φλεγμονή συνεχίζεται, αναπτύσσεται κοκκιωματώδης ιστός και ίνωση στον αρθρικό υμένα, ο οποίος εισβάλλει στον υποκείμενο χόνδρο και τον καταστρέφει. Ωστόσο, παρατηρείται μείωση της αγγειοβρίθειας του αρθρικού υμένα, με αποτέλεσμα η φλεγμονή των αρθρώσεων να μην είναι πλέον κλινικά εμφανής. Η καταστροφή του υποκείμενου χόνδρου και του παρααρθρικού οστού είναι μη αναστρέψιμες και έχουν ως αποτέλεσμα την παραμόρφωση των αρθρώσεων. Η ακινησία των αρθρώσεων, στην προσπάθεια των ασθενών να αποφύγουν τον πόνο, επιδεινώνει την παραμόρφωσή τους, καθώς επηρεάζει επίσης τους μύες, τους τένοντες και τους συνδέσμους (Klippel, 2005).

A.**B.**

Εικόνα 3. Α. Ωλένια απόκλιση μετακαρπιοφαλαγγικών αρθρώσεων, Β. Παραμορφώσεις άκρων ποδιών

Μπορεί να εμφανιστούν ειδικές αλλοιώσεις στο χέρι, οι οποίες είναι χαρακτηριστικές της ΡΑ, όπως η παραμόρφωση τύπου «λαιμού κύκνου» και η παραμόρφωση τύπου «μπουτονιέρας» στα δάκτυλα, καθώς και η παραμόρφωση τύπου Z του αντίχειρα. Επίσης, αρκετά συχνά στη ΡΑ συμβαίνει οπίσθιο υπεξάρθρημα της στυλοειδούς απόφυσης της ωλένης στον καρπό, οπίσθιο υπεξάρθρημα των μεταταρσιοφαλαγγικών αρθρώσεων και βλαιοσπτερνία στο πόδι (Haslett et al., 2005).

A.**B.****Γ.**

Εικόνα 4. Α. Παραμόρφωση τύπου «λαιμού κύκνου», Β. Παραμόρφωση τύπου Z στον αντίχειρα, Γ. Παραμόρφωση τύπου «μπουτονιέρας»

1.1.6.2 Εξωαρθρικές

Τα κυριότερα συστηματικά συμπτώματα που εμφανίζονται στη ΡΑ είναι η απώλεια σωματικού βάρους, η κόπωση και η κακουχία, τα οποία μπορούν να συνοδεύσουν τον ασθενή καθ' όλη τη διάρκεια της νόσου (Harnden et al., 2016). Οι συχνότερες δερματικές εκδηλώσεις είναι τα υποδόρια ρευματοειδή οζίδια, τα οποία αναπτύσσονται σε θέσεις πίεσης ή τριβής, όπως

οι εκτατικές επιφάνειες του αντιβραχίου και τα δάκτυλα των ποδιών. Η συχνότερη οφθαλμική εκδήλωση είναι η ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα, επί δευτεροπαθούς συνδρόμου Sjögren. Συχνά είναι και τα επεισόδια επισκληρίτιδας, τα οποία είναι ανώδυνα και καλοήθη, ενώ η σκληρίτιδα έχει σοβαρότερη πρόγνωση. Άλλες συχνές εκδηλώσεις είναι η ασυμπτωματική περικαρδίτιδα, η φλεγμονή της κρικοαρυταινοειδούς άρθρωσης, η συμπίεση του μέσου νεύρου στον καρπιαίο σωλήνα, η συμπίεση του ωλένιου νεύρου στον αγκώνα, η συμπίεση του περονιαίου νεύρου στην κεφαλή της περόνης, το σύνδρομο του ταρσιαίου σωλήνα, η υπόχρωμη μικροκυτταρική σιδηροπενική αναιμία και η ξηροστομία λόγω δευτεροπαθούς συνδρόμου Sjögren (Klippel, 2005, Haslett et al., 2005).

1.1.7 Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Οι ασθενείς με PA έχουν 50% μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρδιαγγειακή νόσο, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία πρώιμης θνησιμότητας και ξαφνικού θανάτου στους ασθενείς αυτούς και είναι το αποτέλεσμα της επιταχυνόμενης αθηροσκλήρωσης (Lopez-Mejias et al., 2016). Η αθηροσκλήρωση συμβαίνει πρώιμα στους ασθενείς με φλεγμονώδεις ρευματικές νόσους, όπως η PA (Castro et al., 2016). Οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο, όπως το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και η παχυσαρκία, σχετίζονται ανεξάρτητα με την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου, την υποκλινική αθηροσκλήρωση και τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στους ασθενείς με PA (Lopez-Mejias et al., 2016). Ωστόσο, μόνο στο 50% των ασθενών με PA είναι παρόντες αυτοί οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου κι επομένως δεν μπορούν να αιτιολογήσουν επαρκώς τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών αυτών, ο οποίος, εν τέλει, είναι αποτέλεσμα της ίδιας της νόσου και ενισχύεται από την παρουσία των παραγόντων κινδύνου (Castro et al., 2016).

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι το αρχικό βήμα της ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης στους ασθενείς με PA και έχουν βρεθεί αρκετοί μηχανισμοί οι οποίοι τη συνδέουν με τη συστηματική φλεγμονή που υπάρχει στους ασθενείς αυτούς (Lopez-Mejias et al., 2016). Στη PA, η πρωταρχική φλεγμονή εντοπίζεται στον αρθρικό υμένα, από όπου απελευθερώνονται κυτταροκίνες στην κυκλοφορία του αίματος. Τα αυξημένα επίπεδα των κυτταροκινών στην

κυκλοφορία προάγουν την αθηροσκλήρωση, μέσω της επιδείνωσης των παραδοσιακών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών. Η δυσλιπιδαιμία, η οποία είναι παρούσα στη PA, σε συνδυασμό με το αυξημένο οξειδωτικό στρες, λόγω των αυξημένων συγκεντρώσεων των κυτταροκινών στην κυκλοφορία, οδηγούν στην οξείδωση των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL), η οποία, με τη σειρά της, επάγει την παραγωγή φλεγμονωδών μορίων από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (Sattar et al., 2003). Τέλος, οι κυτταροκίνες στην κυκλοφορία, ιδιαίτερα ο TNF-α, επάγουν τη διαπίδυση των μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο και τη μείωση της σύνθεσης μονοξειδίου του αζώτου (NO) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ικανότητα των αρτηριών να διαστέλλονται υπό φυσικά ή χημικά ερεθίσματα (Lopez-Mejias et al., 2016).

Το μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο αντιπροσωπεύει μία ομάδα καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως η παχυσαρκία, τα χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης, η υψηλή συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση και τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, παρουσιάζει υψηλή επίπτωση στους ασθενείς με PA. Οι Καρβουνάρης και συν. προσδιόρισαν την επίπτωση αυτή στο 40% και βρήκαν θετική συσχέτιση μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και της ενεργότητας της νόσου (Karvounaris et al., 2007). Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με PA απαιτεί, παράλληλα με την αγωγή για τη PA, και την αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου. Με τον τρόπο αυτό μπορεί να διακοπεί ο φαύλος κύκλος στον οποίο το μεταβολικό σύνδρομο διατηρεί κάποιου βαθμού χρόνια φλεγμονή και ενισχύει τη δράση της φλεγμονής, που σχετίζεται με την παρουσία της PA, στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Gremese and Ferraccioli, 2011).

1.1.8 Πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης

Η αθηροσκλήρωση ξεκινά νωρίς στη ζωή και απαιτείται η κατάλληλη αντιμετώπιση ώστε να μην οδηγήσει σε καταστροφικές επιπλοκές. Εάν υπήρχε η δυνατότητα να αναγνωρισθούν τα πρώιμα σημεία της αθηροσκλήρωσης, τότε θα μπορούσαν να εφαρμοσθούν έγκαιρα θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως αλλαγές στον τρόπο ζωής και χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής, ώστε να τροποποιηθεί ή να αντιστραφεί η εξέλιξη της νόσου (Stamatelopoulous et al., 2009a). Στα πρώτα στάδια της αθηροσκλήρωσης, το τοίχωμα των αγγείων αναδιαμορφώνεται έτσι

ώστε η διάμετρός του επηρεάζεται ελάχιστα. Στα μετέπειτα στάδια, η διάμετρος του αγγείου μειώνεται, με αποτέλεσμα να προκαλείται στένωση του αυλού. Η αθηροσκλήρωση, υπό την έλλειψη στενώσεων, μπορεί να παραμείνει υποκλινική για δεκαετίες. Για το λόγο αυτό, η αγγειογραφία δεν είναι χρήσιμη τεχνική στην πρώιμη διάγνωση της αθηροσκλήρωσης. Αντίθετα, απαιτούνται κλινικές μέθοδοι οι οποίες θα ανιχνεύουν τις πρώιμες αλλαγές που λαμβάνουν χώρα στα αγγεία στα πλαίσια της αθηροσκλήρωσης (Wentland et al., 2014).

Μία από τις συχνότερα χρησιμοποιούμενες μη επεμβατικές μεθόδους εκτίμησης της υποκλινικής αθηρωμάτωσης είναι η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (Intimamedia Thickness-IMT) με τη χρήση υψηλής ανάλυσης υπερήχων B-mode (Lane et al., 2006). Η μέθοδος αυτή εκτιμά τις δομικές αλλοιώσεις στο τοίχωμα του αγγείου και την εξέλιξη της αθηρωματικής διαδικασίας. Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα μπορεί να μετρηθεί σχετικά εύκολα και γρήγορα, με μικρό κόστος, ωστόσο η ακρίβεια της μέτρησης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την εκπαίδευση του χειριστή και το πρωτόκολλο που χρησιμοποιεί. Ο έσω και ο μέσος χιτώνας του τοιχώματος της καρωτίδας απεικονίζονται ως δύο ηχογενείς γραμμές, οι οποίες χωρίζονται από μία υποηχογενή περιοχή, και ανατομικά αντιστοιχούν στον έσω-αυλικό και στο μέσο-έξω χιτώνα του αγγειακού τοιχώματος αντίστοιχα (Stamatelopoulos et al., 2009a). Σε υγιείς ενήλικες, το πάχος του έσω-μέσου κυμαίνεται από 0,25mm έως 1,5mm (Redberg et al., 2003), ενώ αυξάνεται με την ηλικία και η αύξηση αυτή έχει υπολογιστεί στα 0,04mm ανά 10 χρόνια (Poredos and Jezovnik, 2015). Επηρεάζεται ιδιαιτέρως από τον τρόπο ζωής, όπως τη διατροφική πρόσληψη χοληστερόλης, το δείκτη μάζας σώματος και το κάπνισμα (Poredos and Jezovnik, 2015). Επίσης, σχετίζεται με τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως το μεταβολικό σύνδρομο, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η μικροαλβουμινουρία, η υπερχοληστερολαιμία και η αθηροσκλήρωση, ενώ η πλειοψηφία των επιδημιολογικών μελετών έχει επιβεβαιώσει την προγνωστική του αξία σχετικά με τα καρδιαγγειακά νοσήματα (Lane et al., 2006). Μία άλλη μη επεμβατική μέθοδος εκτίμησης της λειτουργίας του ενδοθηλίου είναι η μέθοδος της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (Flow-mediated dilatation-FMD) της βραχιονίου αρτηρίας. Ένα ισχαιμικό ερέθισμα εφαρμόζεται περιφερικά του σημείου της μέτρησης. Το ερέθισμα αυτό επάγει την αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας περιφερικά του ισχαιμικού σημείου, η οποία έχει ως αποτέλεσμα αντιδραστική υπεραιμία τοπικά, λόγω αυξημένης πίεσης του αίματος. Η αντιδραστική υπεραιμία αυξάνει τη διατμητική τάση επί του τοιχώματος του

αγγείου, η οποία με τη σειρά της επάγει την παραγωγή NO από το ενδοθήλιο του αγγείου. Η μέθοδος αυτή εκτιμά τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στη διαθεσιμότητα του NO και στην ακεραιότητα του αγγειακού τοιχώματος (Stamatelopoulos et al., 2009a). Παθολογική, δηλαδή ελαττωμένη, FMD παρατηρείται στην αντίσταση στην ινσουλίνη, στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, στη δυσλιπιδαιμία, στην υπέρταση, στου τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και στους καπνιστές (Lane et al., 2006).

Η αρτηριακή σκληρία είναι ένας από τους δείκτες της πρώιμης αθηρωμάτωσης και διαμορφώνει τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, το μεταφορτίο και τη διαστολική μυοκαρδιακή ροή. Η εκτίμηση της γίνεται μέσω της εκτίμησης της ταχύτητας μετάδοσης του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity- PWV) και μέσω της ανάλυσης του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Analysis- PWA) (Stamatelopoulos et al., 2009a). Η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος υπολογίζεται καταγράφοντας με τη χρήση τονόμετρων τα σφυγμικά κύματα στην καρωτίδα και στη μηριαία αρτηρία. Χρησιμοποιώντας τη χρονική διαφορά καταγραφής του σφυγμικού κύματος και την απόσταση μεταξύ των δύο σημείων καταγραφής, υπολογίζεται η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος (Poredos and Jezovnik, 2015). Η PWV αυξάνεται στην μικροαλβουμινουρία, στη νεφρική δυσλειτουργία, στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και στην αντίσταση στην ινσουλίνη (Lane et al., 2006). Παρότι η εκτίμηση της PWV θεωρείται ως η πιο ακριβής, μη επεμβατική μέθοδος εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας, η μέθοδος της ανάλυσης του σφυγμικού κύματος είναι λιγότερο χρονοβόρα και τεχνικά ευκολότερη. Οι αιμοδυναμικές παράμετροι της κεντρικής αορτής, οι οποίες προκύπτουν από την ανάλυση του σφυγμικού κύματος, περιλαμβάνουν την πίεση του σφυγμού (Pulse Pressure-PP), την πίεση ενίσχυσης (Augmentation Pressure-AP) και το δείκτη ενίσχυσης των κυμάτων ανάκλασης (Augmentation Index-AI). Οι παράμετροι αυτές αποτελούν αξιόπιστους δείκτες εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας (Dourpis et al., 2016). Ο AI αντιπροσωπεύει την αρτηριακή κυματομορφή που δημιουργείται από τη σύνθεση του προωθούμενου κύματος λόγω της καρδιακής συστολής και του ανακλώμενου κύματος που επιστρέφει από την περιφέρεια (Zoungas and Asmar, 2007). Τέλος, υπάρχει μεγάλος όγκος δεδομένων που υποστηρίζουν την ανεξάρτητη και συχνά επιπρόσθετη παθοφυσιολογική αξία της κεντρικής αρτηριακής πίεσης σε σχέση με την περιφερική αρτηριακή πίεση. Πρόσφατη μετα-ανάλυση που διερεύνησε την προγνωστική αξία των κεντρικών πιέσεων, όσον αφορά στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και στη θνητότητα, ανέδειξε

την ανεξάρτητη αλλά και ισχυρότερη προγνωστική αξία των κεντρικών έναντι των περιφερικών πιέσεων. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η αυξημένη πίεση των περιφερικών αρτηριών δεν αντανakλά με ακρίβεια την πίεση του αίματος εγγύς της καρδιάς, όπως στην αορτή και στις καρωτίδες, σε αντίθεση με την κεντρική αρτηριακή πίεση (Παπαϊωάννου Θ., 2011).

Η πλειοψηφία των μελετών, οι οποίες εξέτασαν την ύπαρξη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης στη PA, ανέδειξε τη μη φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου, την αυξημένη αρτηριακή σκληρία και το αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα του τοιχώματος των καρωτίδων στους ασθενείς με PA σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Gonzalez-Juanatey et al., 2003, Roman et al., 2006, Arosio et al., 2007). Σε μία από τις μελέτες αυτές βρέθηκε αυξημένη επίπτωση και βαρύτητα της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης, εκτιμώμενη από την FMD, την PWV, το IMT και την παρουσία καρωτιδικών πλακών, στους ασθενείς με PA. Επιπλέον βρέθηκε ότι η δραστηριότητα της PA σχετίζεται με την αστάθεια των καρωτιδικών πλακών, ενώ η διάρκεια της PA σχετίζεται με την αρτηριακή σκληρία. Τέλος, η παθολογική ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή που παρατηρείται στη PA είναι ίδιου βαθμού με αυτή που παρατηρείται στο σακχαρώδη διαβήτη (Stamatelopoulos et al., 2009b). Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, που παρατηρείται στη PA και η οποία είναι ένας υποκλινικός δείκτης της αθηρωμάτωσης στους ασθενείς αυτούς, ίσως σχετίζεται με την αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης, τη συσσώρευση ενεργών μορφών οξυγόνου και την αλλαγή στην έκφραση μορίων, όπως το NO. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου οδηγεί στη μετατροπή της λειτουργίας των ενδοθηλιακών κυττάρων, μέσω της δράσης χημειοκινών, κυτταροκινών και άλλων παραγόντων, η οποία με τη σειρά της επάγει τη μειωμένη αγγειοδιαστολή, τη προφλεγμονώδη κατάσταση καθώς επίσης αυξητικές και προθρομβωτικές ιδιότητες (Yang et al., 2016).

1.1.9 Θνησιμότητα

Οι ασθενείς με PA εμφανίζουν αυξημένη θνησιμότητα, σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό και μικρότερο, κατά 4-10 χρόνια, προσδόκιμο επιβίωσης (Sokka et al., 2008). Από το 1987 έως το 2011 ο συνολικός αριθμός των θανάτων, με τη PA ως την υποκείμενη αιτία θανάτου, ήταν 219.189 στις 31 χώρες που συμμετείχαν στη μελέτη. Ο αριθμός αυτός αντιπροσωπεύει το 22,2% των θανάτων που οφείλονται σε μυοσκελετικές διαταραχές και το 0,1% των θανάτων από όλες τις αιτίες.

Ωστόσο, ο απόλυτος αριθμός θανάτων από ΡΑ μειώθηκε από 9281 θανάτους το 1987 σε 8428 το 2011, παρουσιάζοντας μείωση κατά 9,2% (Kiadaliri et al., 2017). Πολλές μελέτες έχουν καταγράψει μία διαρκώς μειούμενη στο χρόνο θνησιμότητα των ασθενών με ΡΑ. Αυτό πιθανώς οφείλεται στη χρήση των τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων και των βιολογικών θεραπειών (Dadoun et al., 2013). Ωστόσο, ο επιπολασμός και η επίπτωση της ΡΑ, ιδιαιτέρως στις χώρες υψηλού εισοδήματος, αυξήθηκε κατά τη διάρκεια των ετών από το 1990 έως το 2011, σύμφωνα με την παγκόσμια μελέτη επιβάρυνσης από ασθένειες (Global Burden of Disease Study-GBD). Τα ευρήματα αυτά, σε συνδυασμό με τη γήρανση του πληθυσμού και τη μείωση της θνησιμότητας της ΡΑ, μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση του αριθμού των ασθενών με ΡΑ, με παράλληλη αύξηση της επιβάρυνσης του Συστήματος Υγείας (Kiadaliri et al., 2017).

Η υψηλότερη θνησιμότητα στους ασθενείς με ΡΑ οφείλεται κυρίως σε καρδιαγγειακές παθήσεις, σε αναπνευστικές παθήσεις και λοιμώξεις, κυρίως αναπνευστική ανεπάρκεια και πνευμονία, καθώς και σε συστηματική φλεγμονή. Ο αυξημένος κίνδυνος λοίμωξης που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς οφείλεται στη δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος ή είναι αποτέλεσμα της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (van den Hoek et al., 2017). Σε μελέτη 15 χρόνων που διεξήχθη στην Ολλανδία, καταγράφηκαν οι αιτίες θανάτου 1208 ασθενών με ΡΑ. Οι πιο συχνές αιτίες θανάτου των ασθενών αυτών ήταν παθήσεις του κυκλοφορικού συστήματος (32%), νεοπλάσματα (21%) και παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος (12%) (van den Hoek et al., 2017). Σε άλλη μελέτη, η οποία διεξήχθη στο Ηνωμένο Βασίλειο, συλλέχθηκαν στοιχεία σχετικά με την αιτία θανάτου για 41.752 ασθενείς με ΡΑ, από το 1994 έως το 2010. Βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος θανάτου από καρδιαγγειακές, αναπνευστικές παθήσεις, λοιμώξεις και καρκίνο. Οι αναπνευστικές παθήσεις αφορούσαν κυρίως σε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, άσθμα και διάμεση πνευμονοπάθεια (Ogdie et al., 2017).

1.1.10 Φαρμακευτική αγωγή

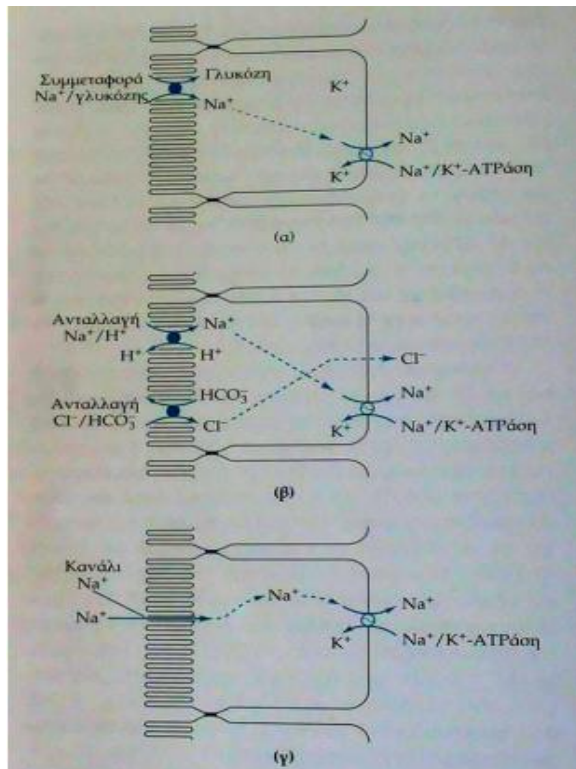
Οι στόχοι της αντιμετώπισης της ΡΑ, εκτός από την ανακούφιση των συμπτωμάτων και την καταστολή της φλεγμονής, είναι και η αρθροπροστασία, δηλαδή η διατήρηση και η αποκατάσταση της λειτουργικότητας των προσβεβλημένων αρθρώσεων (Haslett et al., 2005). Σύμφωνα με τις συστάσεις του Ευρωπαϊκού Συνδέσμου έναντι των Ρευματοπαθειών (European

League against Rheumatism- EULAR), η φαρμακευτική αγωγή στη PA πρέπει να ξεκινά με έναν συμβατικό τροποποιητικό της νόσου παράγοντα (DMARD), ιδανικά τη μεθοτρεξάτη, σε συνδυασμό με χαμηλές δόσεις γλυκοκορτικοστεροειδών (<7,5mg/ ημέρα) (Smolen et al., 2014). Η δοσολογία όλων των συμβατικών τροποποιητικών της νόσου παραγόντων πρέπει να είναι η βέλτιστη, ξεκινώντας με τη χορήγηση 25-30mg /εβδομάδα μεθοτρεξάτης (περίπου 0,3mg/Kg σωματικού βάρους), από του στόματος ή υποδόρια, ή χορήγηση σουλφασαλαζίνης έως και 3g /ημέρα (Smolen et al., 2016). Η από του στόματος χορήγηση των γλυκοκορτικοστεροειδών πρέπει να διακόπτεται σταδιακά μέσα σε 6 μήνες από την έναρξη. Εάν ο πρώτος κύκλος της θεραπείας αποτύχει να ελέγξει τα συμπτώματα και οι ασθενείς έχουν ενδείξεις σοβαρής μορφής της νόσου, όπως υψηλή ενεργότητα της νόσου παρά τη θεραπεία, παρουσία υψηλών τίτλων αυτοαντισωμάτων και πρόωρη εκφύλιση των αρθρώσεων, τότε η EULAR συστήνει τη χορήγηση βιολογικών DMARDs ή b-DMARDs (Smolen et al., 2014). Οι βασικές δράσεις των b-DMARDs είναι 4, αναστολή του TNF (ινφλιξιμάμπη, ανταλιμουμάμπη, ετανερσέπτη, γκολιμουμάμπη και κερτολιζουμάμπη πεγόλη), αναστολή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 6 (τοσιλιζουμάμπη), αποκλεισμός της συνενεργοποίησης των T-κυττάρων (αμπατασέπτη) και ελάττωση των B-κυττάρων (ριτουξιμάμπη) (Nam et al., 2014). Όλοι οι b-DMARDs είναι αποτελεσματικοί όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή κάποιον άλλο συμβατικό παράγοντα, όπως η λεφλουνομίδη (Smolen et al., 2016). Σε περίπτωση που ούτε η θεραπεία με b-DMARDs είναι αποτελεσματική, τότε συστήνεται η χορήγηση στοχευμένων συνθετικών DMARDs (Smolen et al., 2014). Το πρώτο εγκεκριμένο στοχευμένο συνθετικό DMARD είναι η κιτρική τοφασιτινίμη, αναστολέας των κινάσων Janus (JAK), το οποίο ωστόσο δεν έχει πάρει ακόμη άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση (O'Shea et al., 2015).

1.2 Νάτριο

Το νάτριο (Na^+) είναι ο βασικός εξωκυττάριος ηλεκτρολύτης (Gibney M.J., 2007). Στο σώμα ενός ενήλικα 70Kg υπάρχουν περίπου 105mg νατρίου, εκ των οποίων το 30% βρίσκεται στην επιφάνεια των οστικών κρυστάλλων. Το υπόλοιπο βρίσκεται στο εξωκυττάριο υγρό, στο νευρικό και στο μυϊκό ιστό (Groppe S.S., 2008). Στα τρόφιμα βρίσκεται κυρίως με τη μορφή του χλωριούχου νατρίου (NaCl), το οποίο είναι και η βασική πηγή Na^+ (Gibney M.J., 2007).

1.2.1 Απορρόφηση και μεταφορά



Εικόνα 5. Μηχανισμοί απορρόφησης νατρίου

Η απορρόφηση του νατρίου κατά μήκος του εντερικού βλεννογόνου γίνεται με τρεις τρόπους (Groppe S.S., 2008):

1. Συμμεταφορά Na^+ / γλυκόζης κατά μήκος του λεπτού εντέρου, μέσω φορέα. Ο φορέας βρίσκεται στην ψυκτροειδή παρυφή των επιθηλιακών κυττάρων του λεπτού εντέρου και μεταφέρει το Na^+ με τη γλυκόζη από την εξωτερική στην εσωτερική επιφάνεια της μεμβράνης. Στη συνέχεια το Na^+ βγαίνει από τη βασικοπλευρική μεμβράνη του επιθηλιακού κυττάρου, με τη βοήθεια της Na^+/K^+ ΑΤΡάσης.

2. Συμμεταφορά Na^+ / Cl^- στο λεπτό έντερο και στο εγγύς τμήμα του παχέος εντέρου. Με το

μηχανισμό αυτό, ο οποίος είναι ηλεκτρικά ουδέτερος, το Na και το Cl εισέρχονται στο επιθηλιακό κύτταρο, ενώ τα H^+ και τα HCO_3^- , τα οποία παράγονται με τη δράση της ανθρακικής ανυδράσης στο CO_2 , εξέρχονται. Στη συνέχεια το Na^+ βγαίνει από τη βασικοπλευρική μεμβράνη του επιθηλιακού κυττάρου, με τη βοήθεια της Na^+/K^+ ΑΤΡάσης.

3. Ηλεκτρογόνος μηχανισμός απορρόφησης του Na^+ στο παχύ έντερο, διαμέσου διαύλων, στην ψυκτροειδή παρυφή των επιθηλιακών κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου. Το Na^+ διαχέεται στη συνέχεια στο εξωκυττάριο υγρό και στο αίμα, μέσω της Na^+ / K^+ ΑΤΡάσης.

Μετά την απορρόφησης του, το νάτριο κυκλοφορεί ελεύθερο στο αίμα και η συγκέντρωσή του ρυθμίζεται στενά μέσω ομοιοστατικού μηχανισμού (Gibney M.J., 2007).

1.2.2 Ομοιόσταση

Η συγκέντρωση του νατρίου στο πλάσμα ρυθμίζεται στενά μέσω ομοιοστατικού μηχανισμού (Gibney M.J., 2007). Στον ομοιοστατικό μηχανισμό συμμετέχουν οι νεφροί και ορμόνες, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η αντιδιουρητική ορμόνη (ADH), η αλδοστερόνη, το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο, η ρενίνη και η αγγιοτενσίνη II (Groppe S.S., 2008). Η αφυδάτωση ή/και η υπερβολική πρόσληψη άλατος διεγείρει τους ωσμοϋποδοχείς (υποθαλαμικοί νευρώνες), και στη συνέχεια τα υποθαλαμικά κέντρα δίψας, με αποτέλεσμα την αύξηση του αισθήματος της δίψας και της κατανάλωσης νερού. Επιπλέον, εκκρίνεται η αντιδιουρητική ορμόνη (ADH) από την οπίσθια υπόφυση, με αποτέλεσμα την επαναρρόφηση νερού από το σπειραματικό διήθημα (FOX, 2013). Το σύστημα ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης είναι πολύ σημαντικό στη ρύθμιση της συγκέντρωσης του νατρίου. Η μείωση του όγκου αίματος, έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της αιματικής ροής στις νεφρικές αρτηρίες. Το γεγονός αυτό πυροδοτεί την έκκριση του ενζύμου ρενίνη από την παρασπειραματική συσκευή. Η ρενίνη διασπά το αγγιοτενσινογόνο στο πλάσμα προς σχηματισμό της αγγιοτενσίνης I, η οποία, στη συνέχεια, μέσω της δράσης του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ACE), μετατρέπεται σε αγγιοτενσίνη II. Η αγγιοτενσίνη II προκαλεί αγγειοσυστολή των αρτηριών, αυξάνοντας την αρτηριακή πίεση και διεγείρει τα υποθαλαμικά κέντρα δίψας και την έκκριση της αλδοστερόνης από το φλοιό των επινεφριδίων. Η αλδοστερόνη είναι μία στεροειδής ορμόνη, η οποία διεγείρει την επαναρρόφηση του νατρίου στα άπω νεφρικά σωληνάκια. Επομένως, η αγγιοτενσίνη II αυξάνει τον όγκο του πλάσματος και τη συγκέντρωση του νατρίου στο πλάσμα (FOX, 2013). Τέλος, το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο παράγεται από τους κόλπους της καρδιάς και διεγείρει την απέκκριση του νατρίου στα ούρα (FOX, 2013).

1.2.3 Βασικές λειτουργίες

Το κατιόν του νατρίου είναι πολύ σημαντικό στη ρύθμιση της υδατικής ισορροπίας και της ωσμωτικής πίεσης. Η δράση του αυτή αποδίδεται στην ικανότητα μετακίνησής του διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών (Gibney M.J., 2007). Το νάτριο εμπλέκεται επίσης στη μεταβίβαση των νευρικών ώσεων. Λόγω της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης σε ιόντα, δημιουργείται διαφορά δυναμικού εκατέρωθεν αυτής και αυτή η διαφορά δυναμικού διατηρείται σταθερή λόγω της αντλίας Na^+/K^+ ΑΤΡάσης, η οποία ανταλλάσσει δύο ιόντα καλίου, τα οποία εισέρχονται στο κύτταρο, με τρία ιόντα νατρίου, τα οποία εξέρχονται από αυτό (Groppe S.S., 2008). Το δυναμικό ενεργείας, το οποίο συνιστάται από την εκπόλωση, την επαναπόλωση και την υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, δημιουργείται από τις μεταβολές της διάχυσης των ιόντων διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης, με τη βοήθεια ιοντικών διαύλων (FOX, 2013). Μία άλλη λειτουργία στην οποία συμμετέχει το νάτριο είναι η μυϊκή συστολή/χαλάρωση, η οποία επίσης εξαρτάται από τη Na^+/K^+ ΑΤΡάση και από το σύστημα νατρίου-ασβεστίου. Τέλος, το νάτριο συμμετέχει επιπλέον στην ενεργό κυτταρική μεταφορά στο εντεροκύτταρο, στο σχηματισμό μεταλλικού απατίτη στα οστά, στο σχηματισμό του υδροχλωρικού οξέος στο στομάχι και στην πλασματική μεμβράνη των ερυθροκυττάρων, όπου ανταλλάσσεται με το ιόν των διττανθρακικών (Gibney M.J., 2007).

1.2.4 Διατροφική πρόσληψη νατρίου

Η σύσταση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) σχετικά με την πρόσληψη νατρίου από τα τρόφιμα είναι να μην ξεπερνά τα 2000mg / ημέρα (ή 5-6g αλατιού / ημέρα), τόσο στους ενήλικες, όσο και στα παιδιά (WHO, 2012). Η Ομοσπονδιακή Κυβέρνηση των ΗΠΑ συστήνει κατανάλωση <1500mg / ημέρα νατρίου για τους ενήλικες που είναι Αφροαμερικάνοι, >51 ετών, έχουν υπέρταση, χρόνια νεφρική νόσο ή διαβήτη και κατανάλωση <2300mg / ημέρα για όλους τους υπόλοιπους (USDA, 2010). Αντίστοιχα, η Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας (AHA) συστήνει κατανάλωση μικρότερη από 1500mg / ημέρα για όλους (Lloyd-Jones et al., 2010). Οι νεφροί έχουν την ικανότητα να επανααρροφούν μεγάλες ποσότητες νατρίου, ώστε αυτές να μην απεκκρίνονται στα ούρα. Η ποσότητα του προσλαμβανόμενου εξωγενώς νατρίου που απαιτείται ώστε να διατηρείται η ομοιόσταση στους ενήλικες είναι <200mg / ημέρα. Ο κύριος λόγος που οι συστάσεις της καθημερινής πρόσληψης νατρίου ξεπερνούν την ποσότητα αυτή, είναι ώστε να διευκολύνουν

την υιοθέτηση μιας δίαιτας, η οποία καλύπτει τις απαιτήσεις και σε άλλα θρεπτικά συστατικά (Whelton, 2015).

Σύμφωνα με τη μελέτη «What We Eat In America» (WWEIA), μέρος της μελέτης NHANES, κατά τα έτη 2013-2014 το 70% της συνολικής κατανάλωσης νατρίου στις ΗΠΑ προερχόταν από 25 κατηγορίες τροφίμων, με το ψωμί να βρίσκεται στην πρώτη θέση, παρέχοντας το 6% της συνολικής κατανάλωσης αλατιού των Αμερικάνων, ενώ ακολουθούν η πίτσα, τα σάντουιτς, τα αλλαντικά, οι σουπες και το ρύζι (Quader, 2017). Η μεγαλύτερη ποσότητα νατρίου προερχόταν από τρόφιμα που αγοράζονται σε πολυκαταστήματα, ενώ, αντίθετα, η μεγαλύτερη πυκνότητα ανευρίσκεται σε φαγητά εστιατορίων. Η μέση κατανάλωση νατρίου ξεπερνούσε κατά πολύ τις συστάσεις και ανερχόταν στα 3.309mg / ημέρα, με τη μεγαλύτερη κατανάλωση να λαμβάνει χώρα στους ενήλικες 20-50 ετών, στους άνδρες και στους μη Ισπανόφωνους Ασιάτες (Quader, 2017). Σύμφωνα με μελέτη της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, στα πλαίσια ίδρυσης ενός πλαισίου για τη μείωση της διατροφικής πρόσληψης αλατιού, η ημερήσια κατανάλωση αλατιού στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες είναι κατά μέσο όρο μεταξύ των 8 και 12 γραμμαρίων. Τα δεδομένα αυτά συλλέχθηκαν από κράτη-μέλη της ΕΕ κατά τη διάρκεια των ετών από τη δεκαετία του 1990 έως σήμερα και τοποθετούν την Τσεχία στην πρώτη θέση, με την υψηλότερη κατανάλωση αλατιού (13,6g / ημέρα). Γενικά, η υψηλότερη κατανάλωση αλατιού παρατηρείται στις χώρες της Ανατολικής και Νότιας Ευρώπης (Comission, 2012). Σε μελέτη που διεξήχθη πρόσφατα στη Θεσσαλονίκη, σε 274 ενήλικες, άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 18-75 ετών, σχετικά με τη διατροφική πρόσληψη νατρίου και καλίου και τη συσχέτιση μεταξύ αυτής και της προσκόλλησης στη μεσογειακή δίαιτα, βρέθηκε ότι η μέση πρόσληψη νατρίου κυμαινόταν στα 4220mg / ημέρα (ή 10,7g αλατιού / ημέρα), ενώ μόνο το 5.6% του δείγματος κατανάλωνε λιγότερα από 5g αλατιού την ημέρα (Vasara et al., 2017).

1.2.5 Επιπτώσεις υψηλής διατροφικής πρόσληψης νατρίου στην υγεία

Η αυξημένη πρόσληψη νατρίου έχει αρχικά συσχετιστεί με αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ). Ωστόσο, οι απαντήσεις της ΑΠ στην πρόσληψη νατρίου ποικίλουν. Σε ορισμένα άτομα, τα οποία είναι ευαίσθητα στο αλάτι, η ΑΠ αυξάνεται κατά τη διάρκεια της αυξημένης πρόσληψης νατρίου και αντίστοιχα μειώνεται με τη μείωση της πρόσληψης. Αντίθετα, σε άλλα άτομα, τα

οποία είναι ανθεκτικά στο αλάτι, δεν παρατηρείται πτώση της ΑΠ με τη μείωση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου ή, αντίστοιχα, αύξηση της ΑΠ με την αύξηση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου (Gu et al., 2013). Οι φυσιολογικοί μηχανισμοί οι οποίοι συνδέουν το νάτριο με την αύξηση της ΑΠ, αν και δεν έχουν διαλευκανθεί πλήρως, περιλαμβάνουν μεταβολές στη νεφρική λειτουργία, ορμόνες ρύθμισης του ισοζυγίου ύδατος, το καρδιαγγειακό σύστημα και το αυτόνομο συμπαθητικό σύστημα. Υπάρχουν επίσης και γενετικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με τον ευαίσθητο στο αλάτι φαινότυπο (Farquhar et al., 2015). Μία μετα-ανάλυση έδειξε σημαντική μείωση, κατά 3,47 mmHg, στη συστολική ΑΠ και μείωση κατά 1,81 mmHg στη διαστολική ΑΠ στους ενήλικες, των οποίων η διατροφική πρόσληψη νατρίου ήταν <2g / ημέρα, σε αντίθεση με τους ενήλικες, των οποίων η διατροφική πρόσληψη νατρίου ήταν ≥2g / ημέρα. Στα παιδιά, μείωση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συστολικής ΑΠ κατά 0,84mmHg και της διαστολικής ΑΠ κατά 0,87mmHg (Aburto et al., 2013).

Η αυξημένη πρόσληψη νατρίου μπορεί να επηρεάσει συγκεκριμένα όργανα και ιστούς, ακόμα και επί απουσίας αυξημένης ΑΠ. Τα όργανα αυτά αφορούν στα αγγεία, στην καρδιά, στους νεφρούς και σε περιοχές του εγκεφάλου που ελέγχουν το αυτόνομο νευρικό σύστημα (ΑΝΣ) (Farquhar et al., 2015). Η υπερφόρτωση με νάτριο συνεπάγεται τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, χωρίς να υπάρχει μεταβολή στην αρτηριακή πίεση (Farquhar et al., 2015). Σε μία διπλά τυφλή κλινική μελέτη, συμμετείχαν 16 νορμοτασικοί άνδρες, χωρισμένοι σε 2 ομάδες. Στη μία ομάδα χορηγήθηκε από του στόματος νάτριο, με τη μορφή ταμπλετών, σε ποσότητα 200 mmol / ημέρα, διαιρεμένο σε 2 δόσεις, για χρονικά διαστήματα 5 ημερών, τα οποία απείχαν μεταξύ τους 2 εβδομάδες, ενώ στην άλλη ομάδα χορηγήθηκε placebo. Η χορήγηση νατρίου μείωσε τη λειτουργία του ενδοθηλίου, όπως αυτή εκτιμήθηκε μέσω της ενδοθηλιοεξαρτώμενης (μεσολαβούμενη από το NO) και μη ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (Tzemos et al., 2008). Σε άλλη μελέτη, η από του στόματος χορήγηση νατρίου, σε ποσότητα 350 mmol / ημέρα, για 7 ημέρες, σε νορμοτασικούς υγιείς ενήλικες, ανθεκτικούς στο αλάτι, μείωσε την ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή, ενώ η ταυτόχρονη χορήγηση ασκορβικού οξέος ενδοαγγειακά βελτίωσε τη λειτουργία του ενδοθηλίου, υπονοώντας συμμετοχή των ενεργών μορφών οξυγόνου (ROS) στη διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας που προκαλείται από το νάτριο (Greaney et al., 2012). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μία κλινική μελέτη, η οποία διεξήχθη στις ΗΠΑ και στην οποία συμμετείχαν 30 υγιείς, ανθεκτικοί στο αλάτι, ενήλικες άνδρες

και γυναίκες, ηλικίας 22-44 ετών. Οι εθελοντές ακολούθησαν δίαιτα με χαμηλή πρόσληψη νατρίου (20 mmol/ημέρα), διάρκειας 7 ημέρων, ακολουθούμενη από δίαιτα με υψηλή πρόσληψη νατρίου (300-350 mmol/ημέρα), διάρκειας επίσης 7 ημερών. Στο τέλος της παρέμβασης διαπιστώθηκε ότι η πλούσια σε νάτριο δίαιτα είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της FMD, τόσο στους άνδρες, όσο και στις γυναίκες, ωστόσο η μείωση αυτή ήταν μεγαλύτερη στους άνδρες, υπονοώντας την ύπαρξη μεγαλύτερης ευαισθησίας του αγγειακού συστήματος των ανδρών στο νάτριο (Lennon-Edwards et al., 2014).

Η υψηλή πρόσληψη νατρίου μπορεί επίσης να προκαλέσει υπερτροφία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη υπέρτασης, και αυτό πιθανώς οφείλεται στα υψηλά επίπεδα αλδοστερόνης (Farquhar et al., 2015). Επιπλέον, η υψηλή πρόσληψη νατρίου φαίνεται να επηρεάζει τη νεφρική λειτουργία. Η υπερφόρτωση με νάτριο αυξάνει την αλβουμινουρία, τόσο σε άτομα με νεφρική νόσο, όσο και σε αυτά χωρίς νεφρική νόσο. Επιδεινώνει την πρωτεϊνουρία και την σπειραματοσκλήρυνση και επιταχύνει την εξέλιξη της στα περισσότερα ζωικά μοντέλα με νεφρική νόσο. Οι βλάβες αυτές στη νεφρική λειτουργία φαίνεται να μεσολαβούνται από την αύξηση της ενδονεφρικής αγγειοτενσίνης II και των ROS (Ritz et al., 2009). Η μακροχρόνια αυξημένη πρόσληψη νατρίου μπορεί να ενεργοποιήσει τους συμπαθητικούς νευρώνες στο ρυγχαίο πλαγιοκοιλιακό δικτυωτό πυρήνα του προμήκους μυελού (RVLM), έχοντας ως αποτέλεσμα την αυξημένη απάντηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος σε διάφορα ερεθίσματα, όπως η μυϊκή σύσπαση. Ακόμα και επί απουσίας αυξημένης ΑΠ, η αυξημένη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μπορεί να προκαλέσει βλάβες στα όργανα-στόχους (Farquhar et al., 2015). Τέλος, η αυξημένη διατροφική πρόσληψη νατρίου σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM), αυξημένη θνητότητα από OEM και αυξημένη θνητότητα από στεφανιαία νόσο (Strazzullo et al., 2009).

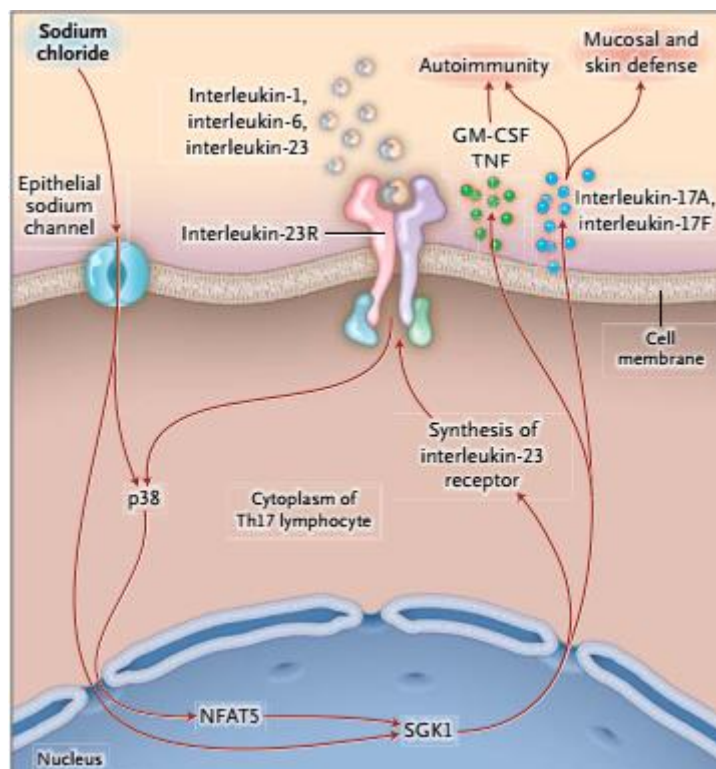
1.3 Νάτριο και ρευματοειδής αρθρίτιδα

Το λανθασμένο διατροφικό πρότυπο ανήκει στους πιθανούς παράγοντες που έχουν οδηγήσει στην αύξηση της επίπτωσης των αυτοάνοσων νοσημάτων στις ανεπτυγμένες χώρες. Ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά της δυτικού τύπου διαίτας είναι η υψηλή κατανάλωση αλατιού, μέσω της υψηλής κατανάλωσης «fast-food» και επεξεργασμένων τροφών. Η περιεκτικότητα του αλατιού στα επεξεργασμένα τρόφιμα μπορεί να είναι έως και 100 φορές υψηλότερη σε σχέση με τα τρόφιμα τα οποία προετοιμάζονται στο σπίτι (Klenewietfeld et al., 2013). Παρότι η συγκέντρωση του νατρίου στο πλάσμα διατηρείται σε στενά όρια μέσω των ομοιοστατικών μηχανισμών, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι μία δίαιτα με υψηλή κατανάλωση αλατιού μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συγκέντρωση νατρίου στο πλάσμα και σε αυξημένη ωσμωτικότητα πλάσματος (Suckling et al., 2012). Έπειτα από πρόσφατες μελέτες σε ζωικά πρότυπα και ανθρώπινα κύτταρα *ex vivo*, προτάθηκε ο μηχανισμός με τον οποίο η υψηλή κατανάλωση αλατιού σχετίζεται με την εκδήλωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας και αφορά στην επαγωγή των παθολογικών Th17 CD4+ βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων, τα οποία φυσιολογικά είναι υπεύθυνα για την άμυνα του οργανισμού έναντι των βακτηρίων και των μυκήτων, μέσω των ισχυρών φλεγμονωδών ιδιοτήτων τους (Sundstrom et al., 2015).

1.3.1 Νάτριο και πρόκληση ανοσολογικής απάντησης

Τα βοηθητικά CD4+ T-λεμφοκύτταρα είναι υπεύθυνα για την άμυνα του οργανισμού έναντι των μικροοργανισμών, μέσω της ικανότητάς τους να επάγουν την παραγωγή αντισωμάτων από τα B-λεμφοκύτταρα, να ενεργοποιούν τα μακροφάγα, να προσελκύουν τα ουδετερόφιλα, τα ηωσινόφιλα και τα βασεόφιλα στην περιοχή της μόλυνσης και να παράγουν κυτταροκίνες και χημειοκίνες. Διακρίνονται σε 4 υποομάδες, τα Th1, τα Th2, τα Th17 και τα Treg (T-ρυθμιστικά), εκ των οποίων τα Th1 και Th17 παρουσιάζουν προφλεγμονώδη δράση, ενώ τα Th2 και τα Treg αντιφλεγμονώδη δράση (Chen et al., 2012). Κάθε υποομάδα των βοηθητικών T-λεμφοκυττάρων παράγει διαφορετικές κυτταροκίνες. Τα Th17 κύτταρα, τα οποία παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη της ΡΑ, παράγουν τις IL-17A, IL-17F, IL-21 και IL-22. Η παραγωγή των κυτταροκινών αυτών από τα Th17 ενισχύεται από την IL-23 (Chen et al., 2012). Η αυξημένη συγκέντρωση του νατρίου *in vitro*, τόσο σε ζωικά, όσο και σε ανθρώπινα Th17 λεμφοκύτταρα, αλλά και μία δίαιτα

με υψηλή πρόσληψη νατρίου σε ποντίκια, έχει βρεθεί ότι ενεργοποιεί την κινάση SGK1, η οποία σταθεροποιεί τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης 23 (IL-23R) στα κύτταρα κι επομένως ενισχύει τη δράση των Th17 λεμφοκυττάρων. Δεδομένης της ισχυρής προφλεγμονώδους δράσης τους, τα Th17 λεμφοκύτταρα προδιαθέτουν προς αυτοάνοσες παθήσεις (van der Meer and Netea, 2013). Στην παρακάτω εικόνα³ φαίνονται οι μοριακοί μηχανισμοί της ενεργοποίησης των Th17 λεμφοκυττάρων, σε υψηλή συγκέντρωση νατρίου, οι οποίοι, εν τέλει, οδηγούν στην αυτοανοσία:



Εικόνα 6. Απάντηση των Th17 λεμφοκυττάρων στην υψηλή συγκέντρωση νατρίου

³Sodium chloride: χλωριούχο νάτριο, Epithelial sodium channel: επιθηλιακό κανάλι νατρίου, Nucleus: πυρήνας, Autoimmunity: αυτοανοσία, Mucosal defense: άμυνα του βλεννογόνου, Skin defense: άμυνα του δέρματος, Cell membrane: κυτταρική μεμβράνη, Synthesis of interleukin-23 receptor: σύνθεση του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-23, Cytoplasm of Th17 lymphocyte: κυτταρόπλασμα του Th17 λεμφοκυττάρου, Interleukin-1: ιντερλευκίνη-1, Interleukin-6: ιντερλευκίνη-6, Interleukin-23: ιντερλευκίνη-23, Interleukin-23R: υποδοχέας ιντερλευκίνης-23, Interleukin-17A: ιντερλευκίνη-17A, Interleukin-17F: ιντερλευκίνη-17F

Σε πρόσφατη μελέτη των Kleinewietfeld et al., διερευνήθηκε η επίδραση της υψηλής συγκέντρωσης NaCl in vitro στη διαφοροποίηση των ανθρώπινων Th17 λεμφοκυττάρων. Βρέθηκε

ότι το υπέρτονο διάλυμα NaCl (συγκέντρωση κατά 10-40mM μεγαλύτερη από αυτή του πλάσματος) επάγει την παραγωγή της IL-17A από τα βοηθητικά CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα και η επαγωγή αυτή είναι δοσοεξαρτώμενη. Επιπλέον, επάγει τη δημιουργία ενός παθολογικού φαινότυπου των Th17 λεμφοκυττάρων. Υπεύθυνο για τη δράση αυτή φαίνεται να είναι το κατιόν του νατρίου (Na⁺) (Klenewietfeld et al., 2013). Επιπλέον της παραγωγής της IL-17A, η υψηλή συγκέντρωση νατρίου βρέθηκε ότι επάγει την παραγωγή και άλλων προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως της IL-12, της IL-9, του TNFα και χημειοκινών. Ο μηχανισμός που είναι υπεύθυνος για τη δράση αυτή φαίνεται να εμπλέκει τις ενδοκυττάριας p38/MAPK κινάσες, οι οποίες ενεργοποιούνται σε υπερωσμωτικό στρες και στη συνέχεια οδηγούν στην παραγωγή του ωσμωευαίσθητου μεταγραφικού παράγοντα NFAT5. Ο άμεσος στόχος του NFAT5 είναι η κινάση SGK1, η οποία σταθεροποιεί τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης 23. Η εφαρμογή υπέρτονου διαλύματος σε ποντίκια με διαφορετικούς φαινότυπους Th17 λεμφοκυττάρων είχε το ίδιο αποτέλεσμα (Klenewietfeld et al., 2013). Ωστόσο, δεδομένου ότι η φυσιολογική συγκέντρωση του NaCl στο διάμεσο υγρό και στους λεμφικούς ιστούς είναι 160-250mM, δηλαδή περίπου όσο και η συγκέντρωση του υπέρτονου διαλύματος που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη, προκύπτει η υπόθεση ότι οι συνθήκες αυτές είναι απαραίτητες για την επαγωγή της φυσιολογικής ανοσολογικής απάντησης κατά τη διάρκεια μιας μόλυνσης (Klenewietfeld et al., 2013).

Τα Treg λεμφοκύτταρα, τα οποία χρησιμοποιούν το μεταγραφικό παράγοντα Foxp3, εμπλέκονται στην ανοχή του οργανισμού έναντι των αυτοαντισωμάτων (Sakaguchi et al., 2006, Baron et al., 2007). Η επιβίωσή τους εξαρτάται από την IL-2, ενώ η καταστολή των ανοσολογικών απαντήσεων εξαρτάται από άμεσους και έμμεσους μηχανισμούς που περιλαμβάνουν την έκκριση κυτταροκινών, όπως ο TGF-β και η IL-10, και την διακυτταρική επαφή. Επιπλέον έχουν την ικανότητα να εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως η IFN-γ και η IL-17 (Ohkura et al., 2013). Έχει βρεθεί ότι σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα η δράση των Treg είναι μειωμένη σε αντίθεση με τους υγιείς (Kumar et al., 2006). Σε πειραματική μελέτη που διεξήχθη στις ΗΠΑ από τους Hernandez et al., βρέθηκε ότι η αυξημένη συγκέντρωση NaCl είτε *in vitro*, είτε μέσω αύξησης της διατροφικής πρόσληψης νατρίου σε ζωικά πρότυπα, ευθύνεται για τη μείωση της λειτουργικότητας των Foxp3 Treg λεμφοκυττάρων, μέσω της εμπλοκής του άξονα της SGK1 κινάσης. Το φαινόμενο αυτό συνοδεύεται από μεταβολή του φαινότυπου των Tregs προς το φαινότυπο των Th1 λεμφοκυττάρων, με παράλληλη παραγωγή IFN-γ, τόσο *in vitro*, όσο και *in vivo*.

(Hernandez et al., 2015). Σε μία άλλη πρόσφατη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν συνολικά 15 μη καπνιστές, υγιείς άνδρες, βρέθηκε, για πρώτη φορά, ότι η απότομη και σύντομη μετάβαση από μία δίαιτα χαμηλή σε αλάτι προς μία δίαιτα με υψηλή κατανάλωση αλατιού, οδηγεί σε μείωση του αριθμού των Th17 λεμφοκυττάρων και, αντίθετα, σε αύξηση του αριθμού των Treg λεμφοκυττάρων, έχοντας ως αποτέλεσμα τη μείωση του λόγου Th17/Treg, όπως αυτός εκτιμήθηκε μέσω της κυτταρομετρίας ροής. Η μεταβολή του λόγου Th17/Treg, μπορεί να είναι ο υποκείμενος κυτταρικός μηχανισμός της πρόκλησης φλεγμονής στα όργανα-στόχους, λόγω της υψηλής κατανάλωσης αλατιού (Luo et al., 2016). Παράλληλα, εντοπίστηκε η ύπαρξη υποξίας στο μυελό των νεφρών, κατά τη διάρκεια της υψηλής κατανάλωσης αλατιού, η οποία επανήλθε στα αρχικά της επίπεδα στο τέλος της περιόδου αυτής. Συνολικά, τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν τη μεγάλη σημασία που ίσως έχει ο λόγος Th17/Treg στην πρόκληση φλεγμονώδους βλάβης των οργάνων-στόχων (Luo et al., 2016).

Τέλος, σε μελέτη που διεξήχθη στην Κίνα, σε 20 μη καπνιστές, υγιείς εθελοντές, από τους Zhou et al., βρέθηκε, για πρώτη φορά, ότι μία σύντομη αύξηση της κατανάλωσης αλατιού μέσω της δίαιτας επάγει τη γρήγορη εξάπλωση των CD14⁺⁺CD16⁺ μονοκυττάρων, τα οποία, παράλληλα, παράγουν ενδοκυττάρια δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS). Μεταξύ των τριών υποομάδων των μονοκυττάρων, κλασικά CD14⁺⁺CD16⁻, ενδιάμεσα CD14⁺⁺CD16⁺ και μη κλασικά CD14⁺CD16⁺⁺, τα ενδιάμεσα CD14⁺⁺CD16⁺ έχουν το σημαντικότερο ρόλο στη φλεγμονώδη διαδικασία, καθώς εκφράζουν δείκτες υπεύθυνους για τη διαπερατότητα του ενδοθηλίου, την αντιγονοπαρουσίαση, την αγγειογένεση και την παραγωγή ROS (Zhou et al., 2013).

1.3.2 Διατροφική πρόσληψη νατρίου και εκδήλωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Ελάχιστες είναι οι μελέτες που έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της υψηλής διατροφικής πρόσληψης νατρίου και της εκδήλωσης ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Σε μία συγχρονική μελέτη, η οποία διεξήχθη στην Ισπανία, στα πλαίσια της μελέτης κοορτής SUN, από τους Salgado et al., βρέθηκε δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ της υψηλής πρόσληψης νατρίου και της διάγνωσης PA, η οποία ήταν εμφανέστερη στους μη καπνιστές, σε αντίθεση με τους καπνιστές, καθώς στους καπνιστές ο κίνδυνος εκδήλωσης PA είναι ήδη υψηλότερος. Συνολικά

συμμετείχαν στη μελέτη SUN 18555 ενήλικες (60% γυναίκες, 40% άνδρες), με μέσο όρο ηλικίας τα 38 έτη, εκ των οποίων οι 392 ανέφεραν διάγνωση PA. Τα άτομα στο 4^ο τεταρτημόριο της συνολικής κατανάλωσης αλατιού, παρουσίασαν μία στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης αλατιού και της διάγνωσης PA, όταν οι πιθανότητες προσαρμόστηκαν για την ηλικία και το φύλο (σχετικός λόγος πιθανοτήτων=1.4). Όταν έγινε προσαρμογή για διάφορους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, συνολική ενεργειακή πρόσληψη, παρουσία υπέρτασης, καρδιαγγειακής νόσου, διαβήτη, καρκίνου, δείκτης μάζας σώματος, ειδική διαίτα, κατανάλωση σνακ μεταξύ των γευμάτων και κάπνισμα), η στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρέμεινε (σχετικός λόγος πιθανοτήτων=1,5) (Salgado et al., 2015). Στη μελέτη αυτή, η πρόσληψη νατρίου αλληλεπιδρά με το κάπνισμα, χωρίς να είναι ξεκάθαρος ο μηχανισμός, παρότι έχει βρεθεί σε ποντίκια η επαγωγή της κινάσης SGK1 από τη νικοτίνη (Buhler and Laufer, 2014). Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε αθροιστική δράση της πρόσληψης νατρίου και του καπνίσματος, υπονοώντας τη μη ύπαρξη δοσοεξαρτώμενης ρύθμισης της έκφρασης της SGK1 (Salgado et al., 2015). Η μελέτη SUN ξεκίνησε το 1999 στην Ισπανία, με σκοπό τη διερεύνηση της επίδρασης της διαίτας, των συνηθειών και της φυσικής δραστηριότητας σε διάφορες παθήσεις. Οι βασικοί περιορισμοί της μελέτης είναι η μη αντιπροσωπευτικότητα του γενικού πληθυσμού, καθώς η πλειοψηφία των συμμετεχόντων είχαν πανεπιστημιακή εκπαίδευση, ο έμμεσος υπολογισμός της πρόσληψης νατρίου, ο οποίος έγινε με τη χρήση ημιποσοτικών ερωτηματολογίων 136, συνολικά, τροφίμων και μιας φόρμουλας, η οποία συνυπολογίζει την ποσότητα του νατρίου σε κάθε τρόφιμο του ερωτηματολογίου και την ποσότητα του επιπλέον αλατιού που προσθέτει ο εθελοντής, και η αυτοαναφερόμενη διάγνωση της PA. Παρότι τα αποτελέσματα της μελέτης δεν είναι επαρκή για να υποστηρίξουν αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης νατρίου και της εμφάνισης PA, η δοσοεξαρτώμενη σχέση που παρατηρήθηκε ευνοεί αυτή την ερμηνεία (Salgado et al., 2015).

Σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων, η οποία διεξήχθη στη Σουηδία από τους Sundström et al., δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης νατρίου και της εκδήλωσης PA στο σύνολο του πληθυσμού που μελετήθηκε. Ωστόσο, σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε στους καπνιστές, στους οποίους η αυξημένη πρόσληψη νατρίου υπερδιπλασίασε τον κίνδυνο ανάπτυξης PA, ενώ στους καπνιστές με χαμηλή πρόσληψη νατρίου ο κίνδυνος εκδήλωσης PA ήταν μικρός (Sundstrom et al., 2015). Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 386 ενήλικες ασθενείς με PA, οι οποίοι είχαν ήδη δηλώσει τις διατροφικές τους συνήθειες, στα πλαίσια ενός κοινωνικού προγράμματος

παρέμβασης (Västerbotten Intervention Programme), κατά μέσο όρο 7,7 έτη πριν από τη διάγνωση της RA, και 1886 ενήλικες μάρτυρες. Ο μέσος όρος της ηλικίας των συμμετεχόντων ήταν τα 50 έτη, ενώ το 70% ήταν γυναίκες. Οι βασικοί περιορισμοί της μελέτης ήταν ο υπολογισμός της διατροφικής πρόσληψης νατρίου, ο οποίος έγινε από λίστες τροφίμων και δεν λήφθηκε υπόψιν η χρήση επιπλέον αλατιού π.χ. κατά το μαγείρεμα, και ο μη υπολογισμός του ακριβούς αριθμού τσιγάρων που κάπνιζαν οι καπνιστές. Παρότι η μελέτη δεν ανέδειξε σαφή συσχέτιση της υψηλής πρόσληψης νατρίου με την εκδήλωση RA, προσέφερε ισχυρές ενδείξεις της αλληλεπίδρασης μεταξύ της υψηλής κατανάλωσης αλατιού και του καπνίσματος στην παθογένεση της RA (Sundstrom et al., 2015).

Τέλος, σκοπός μίας πιο πρόσφατης μελέτης ασθενών-μαρτύρων, που διεξήχθη επίσης στη Σουηδία από τους Jiang et al., ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης νατρίου και της ανάπτυξης ACPA+ RA σε καπνιστές, καθώς και η επίδραση του καπνίσματος στην ανάπτυξη ACPA+ RA (Jiang et al., 2016). Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τη μελέτη EIRA (Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis), η οποία διερευνά γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση RA. Συνολικά συμμετείχαν 1285 προσφάτως διαγνωσμένοι με RA ενήλικες. Στις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε η σύγκριση μεταξύ των περιπτώσεων ACPA+ RA και ACPA- RA. Το κάπνισμα συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ACPA+ RA, μόνο στα άτομα τα οποία είχαν μέτρια/υψηλή πρόσληψη νατρίου, ενώ, αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση του νατρίου στην ανάπτυξη RA στους μη ή ελαφρώς καπνιστές. Παρομοίως, η μέτρια/υψηλή πρόσληψη νατρίου ενείχε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ACPA+ RA μόνο στους καπνιστές (Jiang et al., 2016). Οι βασικοί περιορισμοί της μελέτης αυτής ήταν ο μικρός αριθμός των βαρέων καπνιστών με χαμηλή διατροφική πρόσληψη νατρίου και η δυσκολία για ακριβή υπολογισμό της πρόσληψης νατρίου, μέσω των ερωτηματολογίων FFQ. Τα αποτελέσματα και αυτής της μελέτης, υποδεικνύουν τον αυξημένο κίνδυνο ανοσολογικών αντιδράσεων, απαραίτητων για την εκδήλωση RA, σε άτομα με αυξημένη κατανάλωση αλατιού, τα οποία, όμως, εκτίθενται και σε άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση RA, όπως είναι το κάπνισμα (Jiang et al., 2016).

1.3.3 Διατροφική πρόσληψη νατρίου και πρώιμοι δείκτες αθηρωμάτωσης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Μελέτες έχουν δείξει ότι η υψηλή διατροφική πρόσληψη νατρίου μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη λειτουργία του ενδοθηλίου, ανεξάρτητα από την αρτηριακή πίεση, καθώς οι βλάβες στο ενδοθήλιο μπορούν να εμφανιστούν χωρίς, απαραίτητα, να συνοδεύονται από οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή παρουσία υπέρτασης (DuPont et al., 2013, Matthews et al., 2015). Συγκεκριμένα, στην κλινική μελέτη των Matthews et al., όπου συμμετείχαν 41 νορμοτασικοί ενήλικες, εκ των οποίων οι 10 ήταν ευαίσθητοι στο αλάτι (SS-Salt Sensitive), ενώ οι υπόλοιποι ανθεκτικοί στο αλάτι (SR-Salt Resistant), βρέθηκε ότι κατά τη διάρκεια μιας υψηλής σε νάτριο δίαιτας, η FMD ελαττώθηκε, τόσο στους SS όσο και στους SR ενήλικες (Matthews et al., 2015). Σε μία άλλη πρόσφατη συγχρονική μελέτη, η οποία διεξήχθη από τους Dai et al. στην Κίνα, βρέθηκε μία στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της 24ωρης απέκκρισης νατρίου στα ούρα, η οποία αποτελεί δείκτη εκτίμησης της διατροφικής πρόσληψης νατρίου, και της παρουσίας αθηροσκλήρωσης στις καρωτίδες, όπως αυτή εκτιμήθηκε μέσω της μέτρησης του IMT, η οποία ήταν ανεξάρτητη από δημογραφικούς, κοινωνικο-οικονομικούς και μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου, το κάπνισμα και την κατανάλωση αλκοόλ (Dai et al., 2016). Τέλος, στην κλινική μελέτη των Todd et al., φάνηκε ότι η υπερφόρτωση με νάτριο της δίαιτας των 35 υπερτασικών εθελοντών για 4 εβδομάδες, είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση τόσο της PWV, όσο και της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, η επίδραση του νατρίου στην PWV ήταν ανεξάρτητη της αρτηριακής πίεσης (Todd et al., 2010).

Είναι ήδη γνωστό ότι κατά τη χρόνια συστηματική φλεγμονώδη διεργασία, η οποία λαμβάνει χώρα στους ασθενείς με PA, ο τραυματισμός των ενδοθηλιακών κυττάρων και η επακόλουθη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, είναι υπεύθυνοι για τον αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακών νοσημάτων στους ασθενείς αυτούς (Wang and Feng, 2004). Οι αλλαγές που συμβαίνουν στο ενδοθήλιο των αγγείων, τόσο της μακροκυκλοφορίας, όσο και της μικροκυκλοφορίας, στους ασθενείς με PA, εκτιμώνται μέσω των πρώιμων δεικτών αθηρωμάτωσης, όπως η FMD, το IMT και η αρτηριακή σκληρία, και συσχετίζονται θετικά με τη φλεγμονώδη δραστηριότητα, όπως αυτή εκτιμάται μέσω της συγκέντρωσης των πρωτεϊνών οξείας φάσης (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, IL-6) (Atehortua et al., 2017).

Παρόλο που αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει την αρνητική επίδραση της υψηλής διατροφικής πρόσληψης νατρίου στους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης, ανεξάρτητα από παράγοντες όπως η ταυτόχρονη ύπαρξη υπέρτασης, δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες στη βιβλιογραφία, οι οποίες να διερευνούν την επίδραση του νατρίου στους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης, συγκεκριμένα σε ασθενείς με ΡΑ.

1.4 Σκοπός

Η ΡΑ είναι μία χρόνια συστηματική φλεγμονώδης νόσος, η οποία επιβαρύνει τόσο το άτομο όσο και την κοινωνία (Smolen et al., 2016). Όπως ήδη αναφέρθηκε, στην παθογένεια της ΡΑ συμμετέχουν τόσο γενετικοί, όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες, οι οποίοι αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και επιφέρουν τις διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος, οι οποίες είναι υπεύθυνες για την εκδήλωση των συμπτωμάτων της ΡΑ (Scott et al., 2011). Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει πολλές μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση, οι οποίες διερευνούν τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ΡΑ.

Πρόσφατες μελέτες σε ζωικά και ανθρώπινα κύτταρα *in vitro*, ανέδειξαν μία πιθανή συσχέτιση μεταξύ της υψηλής συγκέντρωσης νατρίου και της πρόκλησης ανοσολογικής απάντησης, η οποία σχετίζεται με την εκδήλωση ΡΑ, προτείνοντας διάφορους μηχανισμούς. Η ίδια συσχέτιση παρατηρήθηκε σε ζωικά πρότυπα, έπειτα από υπερφόρτωση της δίαιτάς τους με αλάτι. Καθώς η κατανάλωση αλατιού, ιδιαιτέρως σε μία δυτικού τύπου δίαιτα, ξεπερνά τις συστάσεις, η επιστημονική κοινότητα δείχνει μεγάλο ενδιαφέρον για τις επιπτώσεις αυτής, τόσο στην υγεία γενικά, όσο και στην εκδήλωση ΡΑ ειδικότερα. Οι μελέτες σε ανθρώπους, οι οποίες ανέδειξαν τη θετική συσχέτιση μεταξύ της υψηλής πρόσληψης αλατιού, μέσω της διατροφής, και της εκδήλωσης ΡΑ είναι ελάχιστες και πολύ πρόσφατες. Συγκεκριμένα, υπάρχουν τρεις μελέτες, μία συγχρονική μελέτη και δύο μελέτες ασθενών-μαρτύρων, τα αποτελέσματα των οποίων, όσον αφορά στη συσχέτιση μεταξύ της υψηλής πρόσληψης αλατιού και της εκδήλωσης ΡΑ στο γενικό πληθυσμό, δεν ήταν σαφή. Αντίθετα, στις δύο από τις τρεις μελέτες, η συσχέτιση αυτή ήταν παρούσα στους καπνιστές, υπονοώντας την ύπαρξη αλληλεπίδρασης μεταξύ της υψηλής πρόσληψης αλατιού και του καπνίσματος στην εκδήλωση της ΡΑ. Όσον αφορά στη σχέση μεταξύ της υψηλής πρόσληψης αλατιού, μέσω της διατροφής, και της βαρύτητας της ΡΑ, υπάρχει βιβλιογραφικό κενό.

Υπάρχουν στη βιβλιογραφία αρκετές μελέτες, οι οποίες έχουν αναδείξει την αρνητική επίδραση της υψηλής διατροφικής πρόσληψης νατρίου σε πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης, υποδεικνύοντας ότι το νάτριο είναι ένας από τους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου. Επίσης, η πλειοψηφία των μελετών, οι οποίες εξέτασαν την

ύπαρξη υποκλινικής αθηροσκλήρωσης στη PA, ανέδειξε τη μη φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου, την αυξημένη αρτηριακή σκληρία και το αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα του τοιχώματος των καρωτίδων στους ασθενείς με PA σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Gonzalez-Juanatey et al., 2003, Roman et al., 2006, Arosio et al., 2007). Ωστόσο, δεν υπάρχει καμία διαθέσιμη μελέτη στη βιβλιογραφία, η οποία να διερευνά την επίδραση του προσλαμβανόμενου από τα τρόφιμα νατρίου στους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης, συγκεκριμένα σε ασθενείς με PA.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανής σχέσης μεταξύ της πρόσληψης νατρίου που υπάρχει στα τρόφιμα και της βαρύτητας της PA, εν μέρει μέσω της εκτίμησης της συγκέντρωσης της CRP στον ορό ενήλικων ασθενών. Επίσης, σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση, για πρώτη φορά, της σχέσης μεταξύ της πρόσληψης νατρίου από τα τρόφιμα και των πρώιμων δεικτών αθηρωμάτωσης, στους ασθενείς με PA.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1 Πειραματικό πρωτόκολλο

Η πτυχιακή εργασία αυτή, αποτελεί μέρος μιας μεγάλης συγχρονικής μελέτης, η οποία διεξάγεται από το Εργαστήριο Καρδιαγγειακής Έρευνας της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό». Η συγκεκριμένη μελέτη βρίσκεται σε εξέλιξη, στοχεύοντας να συγκεντρώσει δεδομένα από περισσότερα από 2000 άτομα. Το χρονικό διάστημα, κατά το οποίο συλλέχθηκαν τα δεδομένα της συγκεκριμένης μελέτης, είναι από τον Οκτώβριο του 2013 έως τον Ιούλιο του 2016. Οι εθελοντές που συμμετείχαν, κλήθηκαν να προσέλθουν στο εργαστήριο νωρίς το πρωί, έπειτα από οχτάωρη νηστεία από οποιοδήποτε τρόφιμο και ρόφημα, αποχή από το κάπνισμα και τη λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων. Μετά την άφιξή τους, είχαν 30 λεπτά στη διάθεσή τους ώστε να προσαρμοστούν στο χώρο. Στη συνέχεια, υποβάλλονταν σε αξιολόγηση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών, πλήρη αγγειακό έλεγχο και κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση της ΡΑ. Μετά την επίσκεψη των εθελοντών στο εργαστήριο, πραγματοποιήθηκε διατροφική αξιολόγηση με δύο τηλεφωνικές ανακλήσεις 24ώρου.

2.2 Πληθυσμός δείγματος

Το δείγμα της παρούσας μελέτης αποτελείται από πληθυσμό 95 ατόμων με ΡΑ, εκ των οποίων, το 35,6% είναι άνδρες και το 64,4% γυναίκες, με μέσο όρο ηλικίας τα $48,2 \pm 11,3$ έτη και μέσο όρο Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) τα $25,4 \pm 4,2$ Kg/m². Τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά του πληθυσμού αναφέρονται στον πίνακα 2, στο κεφάλαιο των αποτελεσμάτων. Ο σκοπός για τον οποίο επισκέφθηκαν οι εθελοντές το εργαστήριο, ήταν η κλινική και εργαστηριακή εκτίμηση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου που διατρέχουν. Για τη συμμετοχή τους στην ερευνητική διαδικασία, προηγήθηκε η γραπτή συγκατάθεσή τους. Το πρωτόκολλο της μελέτης έλαβε έγκριση από την Επιτροπή Βιοηθικής του Νοσοκομείου.

2.3 Μετρήσεις

2.3.1 Μέτρηση σωματικού βάρους και ύψους

Για τη μέτρηση του σωματικού βάρους των εθελοντών χρησιμοποιήθηκε ο λιπομετρητής Tanita Body Composition Analyzer BC-418, με ακρίβεια ± 100 γραμμάρια. Κατά τη ζύγιση οι εθελοντές είχαν όσο το δυνατόν ελαφρύτερη ενδυμασία και δεν φορούσαν υποδήματα.



Εικόνα 7. Λιπομετρητής Tanita Body Composition Analyzer BC-418

Για τη μέτρηση του ύψους των εθελοντών χρησιμοποιήθηκε το φορητό αναστημόμετρο SECA 213, με ακρίβεια mm.



Εικόνα 8. Αναστημόμετρο SECA 213

Ο υπολογισμός του ΔΜΣ έγινε εφαρμόζοντας την εξίσωση: $\Delta\text{Μ}\Sigma = \frac{\text{Σωματικό Βάρος(Kg)}}{\text{Ύψος}^2(\text{m}^2)}$.

2.3.2 Αγγειακός έλεγχος

Οι μετρήσεις στα πλαίσια του αγγειακού ελέγχου πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο εξεταστή, ο οποίος δεν γνώριζε τα ιατρικά και διατροφικά στοιχεία των εθελοντών. Οι μετρήσεις περιγράφονται αναλυτικά στη συνέχεια.

Μέτρηση περιφερικής πίεσης

Για τη μέτρηση της περιφερικής πίεσης χρησιμοποιήθηκε το ηλεκτρονικό πιεσόμετρο βραχίονα Microlife WatchBP Pro. Η μέτρηση έγινε στη δεξιά βραχιόνια αρτηρία, τρεις φορές για κάθε εθελοντή, ύστερα από παραμονή του εθελοντή σε ύπτια θέση για δέκα λεπτά. Τέλος, υπολογίστηκε ο μέσος όρος των τριών μετρήσεων, από τον οποίο προέκυψε η τελική τιμή της περιφερικής πίεσης.

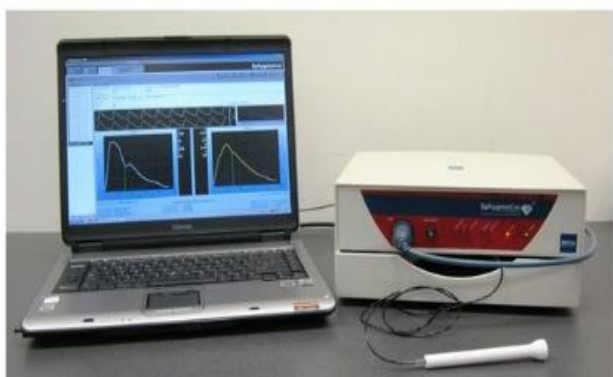


Εικόνα 9. Microlife WatchBP Pro

Αξιολόγηση κεντρικών πιέσεων και δείκτη AI

Για την αξιολόγηση των κεντρικών πιέσεων εφαρμόστηκε η τονομετρία, η οποία είναι μία μη επεμβατική μέθοδος. Χρησιμοποιήθηκε το τονόμετρο Sphygmocor Atcor (Australia), το οποίο πληρεί τις προδιαγραφές των μη επεμβατικών μεθόδων αιμοδυναμικών μετρήσεων, όπως αυτές ορίζονται από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Έρευνας των Αρτηριών (European Artery Research Society) (Wilkinson, 2010). Με την τονομετρία δίνεται η δυνατότητα σχηματισμού της κυματομορφής της κεντρικής αορτικής πίεσης, καθώς και ο προσδιορισμός της ενίσχυσής της, εξαιτίας των

ανακλώμενων κυμάτων πίεσης. Το τονόμετρο έχει μορφή απλού στυλό, το οποίο φέρει στο άκρο του αισθητήρα και συνδέεται με υπολογιστή, ο οποίος φέρει το κατάλληλο λογισμικό, ώστε να επικοινωνεί με το τονόμετρο. Έπειτα από τη μέτρηση της περιφερικής πίεσης, ο εξεταστής ψηλαφίζει την κερκιδική αρτηρία του εξεταζόμενου, ώστε να την εντοπίσει, και ακουμπά πάνω της το τονόμετρο. Το τονόμετρο καταγράφει, σε χρονικό διάστημα 1-2 λεπτών, μία σειρά από ομοιόμορφες κυματομορφές και στη συνέχεια γίνεται επεξεργασία των κυματομορφών αυτών στο ειδικό λογισμικό. Με την τονομετρία μιας περιφερικής αρτηρίας, όπως η κερκιδική, και την καταγραφή της κυματομορφής της, μπορεί να «προβλεφθεί» η κυματομορφή της κεντρικής αορτικής πίεσης, με τη χρήση συναρτήσεων μετασχηματισμού ή άλλων μαθηματικών αλγορίθμων. Οι πληροφορίες που προκύπτουν από την επεξεργασία αυτή, αφορούν στην κεντρική αορτική πίεση (συστολική και διαστολική), καθώς και στο δείκτη ενίσχυσης της αορτικής πίεσης, λόγω ανακλώμενων κυμάτων πίεσης (AI), ο οποίος αποτελεί έναν δείκτη εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας.



Εικόνα 10. Sphygmocor Atcor (Australia)



Εικόνα 11. Μέθοδος τονομετρίας

Αξιολόγηση δείκτη PWV

Με τη χρήση του τονόμετρου γίνεται επίσης ο υπολογισμός της ταχύτητας μετακίνησης του σφυγμικού κύματος, κατά μήκος του αρτηριακού τοιχώματος (PWV). Η μέτρηση της ταχύτητας γίνεται σε δύο σημεία, πάνω σε δύο διαφορετικές αρτηρίες. Ο δείκτης PWV καθορίζεται από την απόσταση μεταξύ των δύο σημείων, στα οποία γίνεται η μέτρηση, και από το χρόνο που χρειάζεται το σφυγμικό κύμα για να φτάσει από το ένα σημείο στο άλλο, σύμφωνα με τη σχέση (O'Rourke et al., 2002): $PWV = \text{απόσταση (m)} / \text{χρόνος διέλευσης (s)}$

Η λήψη των δύο διαφορετικών κυμάτων παλμού έγινε στη δεξιά ή αριστερή καρωτίδα και στην αριστερή μηριαία αρτηρία. Για τον καλύτερο υπολογισμό της μεταξύ τους απόστασης, έγινε αφαίρεση της απόστασης που υπάρχει ανάμεσα στη καρωτίδα και στη στερνική εγκοπή, καθώς και της απόστασης μεταξύ της μηριαίας αρτηρίας και της στερνικής εγκοπής.

Μέτρηση IMT

Για την εκτίμηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (IMT), χρησιμοποιήθηκε ο υπερηχοτομογράφος Vivid 7 Pro, General Electric. Οι μετρήσεις έγιναν από τον ίδιο εξεταστή για όλους τους εθελοντές, ώστε να ελαχιστοποιηθεί το σφάλμα μέτρησης λόγω διαφορετικών χειριστών.



Εικόνα 12. Vivid 7 Pro, General Electric

Με τον υπερηχοτομογράφο απεικονίζονται οι καρωτίδες, δεξιά και αριστερή, και για την αξιολόγηση του αρτηριακού τοιχώματος προσδιορίζονται τρία διαφορετικά τμήματά τους, η κοινή καρωτίδα, ο καρωτιδικός βολβός και η έσω καρωτίδα (Touboul et al., 2007).

Η τελική τιμή του IMT, για τον κάθε εξεταζόμενο, προέκυψε από το μέσο όρο τριών μετρήσεων. Η ύπαρξη καρωτιδικής πλάκας ορίστηκε ως το πάχος του τοιχώματος, το οποίο είναι μεγαλύτερο από 1.5mm ή η εισχώρηση δομής εντός του αρτηριακού αυλού κατά τουλάχιστον 0.5mm ή κατά το 50% της τιμής των περιφερικών IMT. Τέλος, εντοπίζονταν η πλάκα με το μεγαλύτερο μέγεθος και γινόταν αποθήκευση της καλύτερης ψηφιακής απεικόνισής της.

2.4 Κλινική και εργαστηριακή εκτίμηση της ΡΑ

Όλοι οι εθελοντές, οι οποίοι συμμετείχαν στη μελέτη, παρακολουθούνταν ήδη από το Εργαστήριο Καρδιαγγειακής Έρευνας της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό». Επομένως, το πλήρες ιατρικό τους ιστορικό, με αναλυτική καταγραφή της πορείας της ΡΑ, καθώς και των υπόλοιπων συνοδών νοσημάτων, η συνοδός εκτίμηση της κλινικής εικόνας και της βαρύτητας της νόσου, η φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν και οι εργαστηριακές τους εξετάσεις, ήταν διαθέσιμα στον ιατρικό τους φάκελο.

2.4.1 Κλινική εκτίμηση ΡΑ

Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη είχαν κλινική διάγνωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας από ρευματολόγο και πληρούσαν τα κριτήρια ταξινόμησης της ΡΑ, όπως αυτά διατυπώθηκαν από το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας, το 1987 (Arnett et al., 1988). Συγκεκριμένα πληρούσαν τουλάχιστον 4 από τα παρακάτω κριτήρια:

1. Πρωινή δυσκαμψία των αρθρώσεων με διάρκεια τουλάχιστον μίας ώρας, για τουλάχιστον 6 εβδομάδες.
2. Διόγκωση τουλάχιστον 3 αρθρώσεων, για τουλάχιστον 6 εβδομάδες.
3. Διόγκωση του καρπού, των μετακαρπιοφαλαγγικών ή των εγγύς μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων, για τουλάχιστον 6 εβδομάδες.
4. Συμμετρική διόγκωση των αρθρώσεων, για τουλάχιστον 6 εβδομάδες.
5. Ρευματοειδή οζίδια.
6. Παρουσία του ρευματοειδή παράγοντα (RF) στον ορό.
7. Ακτινογραφικές διαβρώσεις των οστών ή/και περιαρθρική οστεοπενία στα χέρια ή/και στην άρθρωση του καρπού.

Επιπλέον, η έναρξη βιολογικού τροποποιητικού της νόσου παράγοντα (b-DMARD) στη φαρμακευτική αγωγή των εθελοντών, θεωρήθηκε ένδειξη της υψηλής βαρύτητας της νόσου.

2.4.2 Εργαστηριακή εκτίμηση PA

Η εργαστηριακή εκτίμηση της PA έγινε μέσω μέτρησης της συγκέντρωσης της CRP στον ορό των εθελοντών. Η μέτρηση της συγκέντρωσης της CRP στον ορό έγινε με την ανοσοενζυμική διαδικασία ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), με τη χρήση του ειδικού kit της εταιρείας R&D Systems (Minneapolis, USA). Πρόκειται για μία ανοσοενζυμική μέθοδο, η οποία χρησιμοποιεί την τεχνική sandwich, προκειμένου να ανιχνεύσει ένα αντιγόνο. Συγκεκριμένα, πλάκες μικροτιτλοποίησης επιστρώνονται με ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα, ειδικά για την CRP, και στη συνέχεια, αντιγόνα του υπό εξέταση ορού (CRP), δεσμεύονται σε αυτά και ακινητοποιούνται στη στερεή φάση. Τέλος, τα αντιγόνα καθίστανται ορατά με τη χρήσης ειδικού χρωμογόνου στο υπόστρωμα.

2.5 Διατροφική αξιολόγηση

Για τη διατροφική αξιολόγηση των εθελοντών πραγματοποιήθηκαν δύο τηλεφωνικές ανακλήσεις 24ώρου, η μία εκ των οποίων αναφερόταν σε καθημερινή ημέρα (Δευτέρα έως Παρασκευή) και η άλλη σε Σαββατοκύριακο. Η χρονική απόσταση μεταξύ των δύο ανακλήσεων ήταν τουλάχιστον μία εβδομάδα. Κατά τη διάρκεια της ανάκλησης, ζητήθηκε από τους εθελοντές να αναφέρουν αναλυτικά το είδος και την ποσότητα των τροφίμων και των ροφημάτων που κατανάλωσαν την προηγούμενη ημέρα. Η ανάκληση περιλαμβάνει επίσης πληροφορίες σχετικά με τις συνθήκες υπό τις οποίες πραγματοποιήθηκαν τα γεύματα των εθελοντών, όπως η ώρα, ο τόπος, η παρουσία ή μη συνδαιτυμόνων, παράλληλες δραστηριότητες που μπορεί να έλαβαν χώρα, η λήψη συμπληρωμάτων διατροφής και οποιαδήποτε άλλη πληροφορία κρινόταν απαραίτητο να καταγραφεί. Σε περίπτωση που κάποια από τις ανακλήσεις 24ώρου δεν ήταν αντιπροσωπευτική της συνήθους διατροφικής πρόσληψης του εθελοντή, λόγω ειδικών περιστάσεων, τότε αυτή δεν λαμβάνονταν υπόψη και επαναλαμβανόταν η ανάκληση κάποια άλλη ημέρα. Η φόρμα της ανάκλησης 24ώρου που χρησιμοποιήθηκε παρουσιάζεται στην παρακάτω εικόνα.

ΑΝΑΚΛΗΣΗ 24ΩΡΟΥ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΣΥΝΕΤΕΥΞΗΣ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:

UNIQUE NUMBER:
ΝΟΣΟΣ:

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

Εικόνα 13. Φόρμα ανάκλησης 24ώρου

Έπειτα από τη διενέργεια της ανάκλησης 24ώρου και την καταγραφή των τροφίμων στη φόρμα, αναλύθηκε η διατροφική πρόσληψη, σε επίπεδο ομάδων τροφίμων. Για το σκοπό αυτό, διαχωρίσθηκαν τα τρόφιμα σε ομάδες, σύμφωνα με τα ισοδύναμα τροφίμων, και επήλθε επιπλέον διαχωρισμός σε όσες ομάδες κρίθηκε απαραίτητο. Τέλος, ορίστηκαν οι μερίδες για κάθε τρόφιμο. Όσον αφορά στο αλκοόλ, οι εθελοντές ρωτήθηκαν το είδος και την ποσότητα αλκοόλ που κατανάλωσαν την προηγούμενη ημέρα. Ως μία μερίδα ποτού, θεωρήθηκε το ένα ποτήρι κρασί 125mL, ένα ποτήρι μπύρας 250mL και μία μεζούρα 30mL υψηλόβαθμου ποτού.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται αναλυτικά οι ομάδες τροφίμων, τα τρόφιμα που ανήκουν στην κάθε ομάδα, καθώς και οι μερίδες που ορίστηκαν για το κάθε τρόφιμο. Με βάση τον πίνακα αυτό, πραγματοποιήθηκε καταχώρηση των διατροφικών δεδομένων όλων των εθελοντών σε υπολογιστικό φύλλο excel.

Πίνακας 1. Ομάδες τροφίμων

	ΟΜΑΔΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ	ΤΡΟΦΙΜΟ	ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΜΕΡΙΔΑΣ
ΟΜΑΔΑ ΓΑΛΑΚΤΟΣ	Γαλακτοκομικά χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος	Αποβουτυρωμένο γάλα	1 ποτήρι (250mL)
		Γάλα 0-2%	1 ποτήρι (250mL)
		Γάλα εβαπορέ light	1 ποτήρι (250mL)
		Γάλα σόγιας	1 ποτήρι (250mL)
		Γιαούρτι 0-2%	1 κεσεδάκι
	Γάλα πλήρες	Γάλα πλήρες	1 ποτήρι (250mL)
		Γάλα εβαπορέ πλήρες	1 ποτήρι (250mL)
		Γάλα κασίικας	1 ποτήρι (250mL)
		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, 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 ΟΣΠΡΙΩΝ	Μαγειρεμένα και στραγγισμένα	φασολάκια μαυρομάτικα, κουκιά, φασόλια, φακές, φάβα, ρεβίθια	½ φλιτζάνι
ΟΜΑΔΑ ΠΑΤΑΤΑΣ	Μαγειρεμένες	Πατάτες βραστές	1 μικρή
		Πατάτες ψητές	1 μικρή (5-6 κομμάτια)
		Πατάτες τηγανιτές	4-5 κομμάτια
		Πουρές πατάτας	½ φλιτζάνι
ΟΜΑΔΑ ΦΡΟΥΤΩΝ	Φρούτα και φυσικοί χυμοί	Ανανάς	½ φλιτζάνι
		Μανταρίνι	2 μικρά
		αχλάδι, νεκταρίνι, πορτοκάλι, γκρέιπφρουτ, 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 κ. σούπας
		Μάνγκο	½ μικρό
		Μπανάνα	1 μικρή
		Αβοκάντο	1 μικρό
		Μούρα	½ φλιτζάνι
		χυμός ανανά, μήλου, πορτοκαλιού, σταφυλιού, δαμάσκηνου, γκρέιπφρουτ	½ φλιτζάνι

	Επεξεργασμένοι χυμοί	Όλοι οι τυποποιημένοι χυμοί του εμπορίου	½ φλιτζάνι
ΟΜΑΔΑ ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΩΝ	Δημητριακά επεξεργασμένα	Ψωμί του τοστ	1 φέτα
		Ατομικά φραντζολάκια, ψωμί τύπου hot dog	1 τεμάχιο
		Φρυγανιές	2 τεμάχια
		Πίτα για σουβλάκι	½ τεμάχιο
		Κουλούρι Θεσσαλονίκης	½ τεμάχιο
		Αλεύρι	½ φλιτζάνι
		Ψωμί λευκό φούρνου	1 μικρή φέτα
		Ρύζι λευκό μαγειρεμένο	½ φλιτζάνι
		Μακαρόνια λευκά (όλων των τύπων) μαγειρεμένα	½ φλιτζάνι
		Κορν φλέικς, λευκά δημητριακά	½ φλιτζάνι
	Δημητριακά ολικής άλεσης	Ψωμί του τοστ	1 φέτα
		Φρυγανιές	2 τεμάχια
		Πίτα για σουβλάκι	½ τεμάχιο
		Κουλούρι Θεσσαλονίκης	½ τεμάχιο
		Αλεύρι	½ φλιτζάνι
		Ρύζι καστανό μαγειρεμένο	½ φλιτζάνι
		Μακαρόνια ολικής άλεσης (όλων των τύπων) μαγειρεμένα	½ φλιτζάνι
		Βρώμη, κορν φλέικς	½ φλιτζάνι
		Μούσλι	½ φλιτζάνι
		Πίτουρο σιταριού	½ φλιτζάνι
ΟΜΑΔΑ ΣΦΟΛΙΑΤΟΕΙΔΩΝ		κασερόπιτα, τυρόπιτα, ζαμπανοτυρόπιτα, κρουασάν ζαμπόν-τυρί	1 μέτριο

ΟΜΑΔΑ ΚΡΕΑΤΟΣ	Κρέας λευκό	κοτόπουλο, γαλοπούλα, πάπια, κουνέλι	60 γραμμάρια
	Κρέας κόκκινο	μοσχάρι, χοιρινό, αρνί, κατσίκι, εντόσθια, κιμάς	60 γραμμάρια
		Παϊδάκια	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%, τυριά με λίπος <20%	30 γραμμάρια
	Τυρί πλούσιο σε λίπος	ανθότυρο, φέτα, μοτσαρέλα, γραβιέρα, κασέρι, κεφαλογραβιέρα, κεφαλοτύρι, μετσοβόνη, κοπανιστή, παρμεζάνα	30 γραμμάρια
ΟΜΑΔΑ ΨΑΡΙΩΝ	Θαλασσινά	Μύδια, καβούρι, αστακός, γαρίδες, στρείδια	60 γραμμάρια
	Ψάρια	Φρέσκα και κατεψυγμένα	60 γραμμάρια
ΟΜΑΔΑ ΑΥΓΟΥ	Αυγό βραστό	1 μικρό	
	Ομελέτα	½ μερίδα εστιατορίου	
	Αυγό τηγανιτό	1 μικρό	
ΟΜΑΔΑ ΛΙΠΟΥΣ	Ελαιόλαδο	Ελαιόλαδο	φορές / ημέρα
	μαργαρίνη, ταχίνι, φυστικοβούτυρο	μαργαρίνη, ταχίνι, φυστικοβούτυρο	1 κ. γλυκού
	Κορεσμένο λίπος	Βούτυρο	1 κ. γλυκού
	Ελιές	Ελιές	5 μεγάλες ή 10 μικρές
ΟΜΑΔΑ ΣΑΛΤΣΕΣ/DRESSINGS	Dressings	μαγιονέζα (light), κέτσαπ, μουστάρδα	1 κ. σούπας

	Λιπαρές σάλτσες/ dressings	καρμπονάρα, μπεσαμέλ, ροκφορ, χίλια νησιά, μαγιονέζα (full fat)	1 κ. σούπας
ΟΜΑΔΑ ΞΗΡΩΝ ΚΑΡΠΩΝ		αμύγδαλα, καρύδια, κάσιους, πασατέμπο, ηλιόσποροι, φιστίκια	30 γραμμάρια
ΟΜΑΔΑ ΡΟΦΗΜΑΤΩΝ		Τσάι	1 φλιτζάνι
		Καφές	1 φλιτζάνι
		Αναψυκτικά τύπου light	1 ποτήρι (250mL)
		Αναψυκτικά με ζάχαρη	1 ποτήρι (250mL)
ΟΜΑΔΑ ΓΛΥΚΩΝ	Γλυκά άπαχα	παγωτό ξυλάκι 0%, γρανίτα	1 τεμάχιο
		Ζελέ φρούτων	1 κεσεδάκι
		Παστέλι	½ τεμάχιο
		Κομπόστες	½ φλιτζάνι (~3 κομμάτια)
		Γλυκά του κουταλιού	1 κ. γλυκού
	Γλυκά πλούσια σε ζάχαρη και κορεσμένο λίπος	εκμέκ, γαλακτομπούρεκο, πάστες (σοκολατίνα, αμυγδάλου κλπ), τούρτες, τούρτες παγωτό, ραβανί, σάμαλι, καρυδόπιτα	1 μικρό κομμάτι
		τσουρέκι, κέικ	1 φέτα
		μπισκότα, κουλούρια	2 μικρά
		Κρουασάν σοκολάτας	½ τεμάχιο
		Λουκουμάδες	2 μικροί
		μελομακάρονο, κουραμπιέδες	1 μέτριο
		Τουλούμπα	½ τεμάχιο
		παγωτό ξυλάκι, παγωτό κυπελάκι	1 τεμάχιο
		Παγωτό (οικογενειακό)	2 μπάλες
		Ρυζόγαλο	1 μικρό μπολ

		σοκολάτα υγείας/κουβερτούρα, σοκολάτα γάλακτος, σοκολάτα λευκή, σοκολάτα αμυγδάλου	6 πλακίδια
	Ζάχαρη	1 κ. γλυκού	
	Φρουκτόζη και υποκατάστατα, μαρμελάδα, μέλι	1 κ. γλυκού	
ΟΜΑΔΑ SNACKS	πατατάκια, γαριδάκια, κρακεράκια, ποπ κορν έτοιμο	1 φλιτζάνι	
ΟΜΑΔΑ FAST FOOD	Πίτσα	1 κομμάτι μικρό	
	Burger	1 μέτριο	
	Hot dog	1 μέτριο	
ΟΜΑΔΑ ΑΛΚΟΟΛ	Υψηλόβαθμα ποτά	τζιν, βότκα, ρούμι, ουίски, κονιάκ, λικέρ, martini, campari	30mL
	Χαμηλόβαθμα ποτά	Εμφιαλωμένα ποτά αναψυκτικού τύπου (breezer, gordon's space)	1 μπουκαλάκι (~330mL)
	Κρασί	λευκό, κόκκινο, ροζέ	1 ποτήρι κρασιού (~125mL)
		Αφρώδης οίνος (λευκός, κόκκινος, ροζέ)	1 ποτήρι κρασιού (~125mL)
	Μπύρα	1 ποτήρι (250mL)	

Ως αλατισμένα τρόφιμα, θεωρήθηκαν τα τρόφιμα της ομάδας των snacks, δηλαδή πατατάκια, γαριδάκια, κρακεράκια και έτοιμο (αλατισμένο) ποπ κορν.

Στη συνέχεια, έγινε διατροφική ανάλυση σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά, με τη χρήση του προγράμματος Nutritionist Pro (Axxya Systems Nutritionist Pro™ 2011). Εφόσον καταχωρηθούν τα στοιχεία των εθελοντών στο πρόγραμμα, εισάγονται όλα τα τρόφιμα και τα

ροφήματα που καταναλώθηκαν από τον κάθε εθελοντή, σύμφωνα με τις δύο ανακλήσεις 24ώρου. Το πρόγραμμα επεξεργάζεται και αναλύει τα δεδομένα αυτά, οπότε παρουσιάζει τις μέσες ημερήσιες προσλήψεις σε μακροθρεπτικά και μικροθρεπτικά συστατικά για κάθε εθελοντή, όπως αυτές προκύπτουν από τις δύο ανακλήσεις 24ώρου.

Στα μικροθρεπτικά συστατικά, των οποίων τη μέση πρόσληψη υπολογίζει το πρόγραμμα, ανήκει και το νάτριο. Με τον τρόπο αυτό εκτιμάται η μέση ημερήσια πρόσληψη του νατρίου για κάθε εθελοντή, η οποία αντικατοπτρίζει το συνολικό νάτριο που προσλαμβάνεται κατά τη διάρκεια μιας ημέρας από όλα τα τρόφιμα και ροφήματα που καταναλώνει ο εθελοντής, χωρίς να υπολογίζεται η ποσότητα του νατρίου που προστίθεται επιπλέον κατά το μαγείρεμα ή στο πιάτο.

2.6 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 21.0. Σε όλους τους στατιστικούς ελέγχους ορίστηκε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0,05$. Η κανονικότητα της κατανομής των υπό εξέταση συνεχών μεταβλητών καθορίστηκε με τον έλεγχο Kolmogorov-Smirnov.

Εφαρμόστηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για την εκτίμηση των συσχετίσεων του νατρίου στα τρόφιμα και των αλατισμένων τροφίμων με τη CRP, στο σύνολο του πληθυσμού.

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

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση.

Μοντέλο 2: Έγινε διόρθωση για την ηλικία και το φύλο.

Μοντέλο 3: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, την ενεργειακή πρόσληψη, το κάπνισμα, τα φάρμακα για την υπέρταση, τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία, τα φάρμακα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τη διάρκεια της νόσου.

Στη συνέχεια, εφαρμόστηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για την εκτίμηση των συσχετίσεων του νατρίου στα τρόφιμα, με τη CRP, στους καπνιστές και στους μη καπνιστές.

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

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση.

Μοντέλο 2: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα για την υπέρταση, τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία, τα φάρμακα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τη διάρκεια της νόσου.

Έπειτα, εφαρμόστηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για την εκτίμηση των συσχετίσεων του νατρίου στα τρόφιμα και των αλατισμένων τροφίμων με τη χρήση βιολογικού παράγοντα (b-DMARD) στη φαρμακευτική αγωγή, στο σύνολο του πληθυσμού.

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

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση.

Μοντέλο 2: Έγινε διόρθωση για την ηλικία και το φύλο.

Μοντέλο 3: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, την ενεργειακή πρόσληψη, το κάπνισμα, τα φάρμακα για την υπέρταση, τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία και τη διάρκεια της νόσου.

Τέλος, εφαρμόστηκε πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση για την εκτίμηση των συσχετίσεων του νατρίου στα τρόφιμα και των αλατισμένων τροφίμων με τους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης, στο σύνολο του πληθυσμού.

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

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση.

Μοντέλο 2: Έγινε διόρθωση για την ηλικία και το φύλο.

Μοντέλο 3: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα για την υπέρταση, τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία, τα φάρμακα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τη διάρκεια της νόσου.

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

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 2):

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Μεταβλητή	Πληθυσμός ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (μέσος όρος $\pm$ τ.α.)
Αριθμός ατόμων (N)	95
Ηλικία (έτη)	48,2 $\pm$ 11,3
Φύλο Άνδρες (%) Γυναίκες (%)	35,6 64,4
Κάπνισμα (%)	37,5
Δυσλιπιδαιμία (%)	19,2
Αντιυπερτασική αγωγή (%)	31,7
Αντιλιπιδαιμική αγωγή (%)	18,1
Βάρος σώματος (Kg)	67,3 $\pm$ 11,1
Δείκτης μάζας σώματος (Kg/m ²)	25,4 $\pm$ 4,2
Περιφέρεια μέσης (cm)	86,1 $\pm$ 13,6
Περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	131 $\pm$ 12,3
Περιφερική διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	77,3 $\pm$ 10,4
Κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	115,6 $\pm$ 12,5
PWV (m/s)	8,4 $\pm$ 2,5
AI (%)	23,8 $\pm$ 12,6
IMT αριστερής καρωτίδας (mm)	0,7 $\pm$ 0,3
IMT δεξιάς καρωτίδας (mm)	0,7 $\pm$ 0,4
CRP (mg/dL)	5,6 $\pm$ 9,3
Ενεργειακή πρόσληψη (Kcal)	1722,8 $\pm$ 613,2
Νάτριο (mg)	1672 $\pm$ 598,4

Όλες οι μεταβλητές εκφράζονται είτε ως τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση, είτε ως ποσοστό.

3.2 Συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου με τη CRP

Τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, που διερεύνησε τη σχέση μεταξύ του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα και της CRP, καθώς και μεταξύ των αλατισμένων τροφίμων και της CRP, στο σύνολο του πληθυσμού των ασθενών με ΡΑ, φαίνονται στον πίνακα 3.

Επιπλέον, τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, που διερεύνησε τη σχέση μεταξύ του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα και της CRP, στους καπνιστές και μη καπνιστές ασθενείς με ΡΑ, ξεχωριστά, φαίνονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 3.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του **νατρίου** που περιέχεται στα τρόφιμα και των **αλατισμένων τροφίμων** (ανεξάρτητες μεταβλητές) με τη **CRP** (εξαρτημένη μεταβλητή) στο σύνολο του πληθυσμού.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
Συνιστώσες	β	p-value	β	p-value	β	p-value
Σύνολο πληθυσμού						
Νάτριο	0,12	0,056	0,25	0,055	0,22	0,055
Αλατισμένα τρόφιμα*	0,06	0,85	0,10	0,56	0,11	0,59

*γαριδάκια, πατατάκια, κρακεράκια, έτοιμο ποπ κορν

β: β σταθμισμένος συντελεστής (beta coefficient)

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση.

Μοντέλο 2: Έγινε διόρθωση για την ηλικία και το φύλο.

Μοντέλο 3: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, την ενεργειακή πρόσληψη, το κάπνισμα, τα φάρμακα για την υπέρταση, τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία, τα φάρμακα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τη διάρκεια της νόσου.

Πίνακας 4.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του **νατρίου** που περιέχεται στα τρόφιμα (ανεξάρτητη μεταβλητή) με τη **CRP** (εξαρτημένη μεταβλητή) στους καπνιστές και στους μη καπνιστές.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2	
Συνιστώσες	β	p-value	β	p-value
Μη καπνιστές				
Νάτριο	0,18	0,06	0,17	0,06
Καπνιστές				
Νάτριο	0,21	0,045	0,23	0,051

β: β σταθμισμένος συντελεστής (beta coefficient)

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση.

Μοντέλο 2: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα για την υπέρταση, τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία, τα φάρμακα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τη διάρκεια της νόσου.

3.3 Συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου με τη χρήση βιολογικού παράγοντα στη φαρμακευτική αγωγή

Τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, που διερεύνησε τη σχέση μεταξύ του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα και τη χρήση βιολογικού παράγοντα στη φαρμακευτική αγωγή, καθώς και μεταξύ των αλατισμένων τροφίμων και τη χρήσης βιολογικού παράγοντα στη φαρμακευτική αγωγή, στο σύνολο των ασθενών με ΡΑ, φαίνονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του **νατρίου** που περιέχεται στα τρόφιμα και των **αλατισμένων τροφίμων** (ανεξάρτητες μεταβλητές) με τη **χρήση βιολογικού παράγοντα στη φαρμακευτική αγωγή** (εξαρτημένη μεταβλητή) στο σύνολο του πληθυσμού.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
Συνιστώσες	β	p-value	β	p-value	β	p-value
Σύνολο πληθυσμού						
Νάτριο	0,03	0,45	0,02	0,56	0,03	0,68
Αλατισμένα τρόφιμα*	0,02	0,76	0,01	0,78	0,02	0,65

*πατατάκια, γαριδάκια, κρακεράκια, έτοιμο ποπ κορν

β: β σταθμισμένος συντελεστής (beta coefficient)

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση.

Μοντέλο 2: Έγινε διόρθωση για την ηλικία και το φύλο.

Μοντέλο 3: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, την ενεργειακή πρόσληψη, το κάπνισμα, τα φάρμακα για την υπέρταση, τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία και τη διάρκεια της νόσου

3.4 Συσχέτιση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου με τους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης

Τα αποτελέσματα της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, που διερεύνησε τη σχέση μεταξύ του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα και των πρώιμων δεικτών αθηρωμάτωσης (περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση, περιφερική διαστολική αρτηριακή πίεση, κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση, PWV, AI, IMT δεξιάς καρωτίδας και IMT αριστερής καρωτίδας), καθώς και μεταξύ των αλατισμένων τροφίμων και των πρώιμων δεικτών αθηρωμάτωσης, φαίνονται στους πίνακες 6, 7, 8, 9, 10, 11 και 12.

Πίνακας 6.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του **νατρίου** που περιέχεται στα τρόφιμα και των **αλατισμένων τροφίμων** (ανεξάρτητες μεταβλητές) με την **περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση** (εξαρτημένη μεταβλητή) στο σύνολο του πληθυσμού.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
Συνιστώσες	β	p-value	β	p-value	β	p-value
Σύνολο πληθυσμού						
Νάτριο	0,11	0,06	0,12	0,06	0,16	0,06
Αλατισμένα τρόφιμα*	0,11	0,09	0,07	0,17	0,04	0,57

*γαριδάκια, πατατάκια, κρακεράκια, έτοιμο ποπ κορν

β: β σταθμισμένος συντελεστής (beta coefficient)

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση.

Μοντέλο 2: Έγινε διόρθωση για την ηλικία και το φύλο.

Μοντέλο 3: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα για την υπέρταση, τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία, τα φάρμακα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τη διάρκεια της νόσου.

Πίνακας 7.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του **νατρίου** που περιέχεται στα τρόφιμα και των **αλατισμένων τροφίμων** (ανεξάρτητες μεταβλητές) με την **περιφερική διαστολική αρτηριακή πίεση** (εξαρτημένη μεταβλητή) στο σύνολο του πληθυσμού.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
Συνιστώσες	β	p-value	β	p-value	β	p-value
Σύνολο πληθυσμού						
Νάτριο	0,04	0,58	0,04	0,45	0,03	0,69
Αλατισμένα τρόφιμα*	0,09	0,18	0,06	0,29	0,14	0,08

*πατατάκια, γαριδάκια, κρακεράκια, έτοιμο ποπ κορν

β: β σταθμισμένος συντελεστής (beta coefficient)

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση.

Μοντέλο 2: Έγινε διόρθωση για την ηλικία και το φύλο.

Μοντέλο 3: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα για την υπέρταση, τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία, τα φάρμακα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τη διάρκεια της νόσου.

Πίνακας 8.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του **νατρίου** που περιέχεται στα τρόφιμα και των **αλατισμένων τροφίμων** (ανεξάρτητες μεταβλητές) με την **κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση** (εξαρτημένη μεταβλητή) στο σύνολο του πληθυσμού.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
Συνιστώσες	β	p-value	β	p-value	β	p-value
Σύνολο πληθυσμού						
Νάτριο	0,06	0,13	0,09	0,04	0,12	0,04
Αλατισμένα τρόφιμα*	0,04	0,45	0,07	0,06	0,04	0,54

*γαριδάκια, πατατάκια, κρακεράκια, έτοιμο ποπ κορν

β: β σταθμισμένος συντελεστής (beta coefficient)

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση.

Μοντέλο 2: Έγινε διόρθωση για την ηλικία και το φύλο.

Μοντέλο 3: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα για την υπέρταση, τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία, τα φάρμακα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τη διάρκεια της νόσου.

Πίνακας 9.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του **νατρίου** που περιέχεται στα τρόφιμα και των **αλατισμένων τροφίμων** (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το δείκτη **PWV** (εξαρτημένη μεταβλητή) στο σύνολο του πληθυσμού.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
Συνιστώσες	β	p-value	β	p-value	β	p-value
Σύνολο πληθυσμού						
Νάτριο	0,02	0,41	0,04	0,54	0,02	0,65
Αλατισμένα τρόφιμα*	0,03	0,32	0,06	0,33	0,06	0,75

*γαριδάκια, πατατάκια, κρακεράκια, έτοιμο ποπ κορν

β: β σταθμισμένος συντελεστής (beta coefficient)

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση.

Μοντέλο 2: Έγινε διόρθωση για την ηλικία και το φύλο.

Μοντέλο 3: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα για την υπέρταση, τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία, τα φάρμακα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τη διάρκεια της νόσου.

Πίνακας 10.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του **νατρίου** που περιέχεται στα τρόφιμα και των **αλατισμένων τροφίμων** (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το δείκτη **AI** (εξαρτημένη μεταβλητή) στο σύνολο του πληθυσμού.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
Συνιστώσες	β	p-value	β	p-value	β	p-value
Σύνολο πληθυσμού						
Νάτριο	0,01	0,45	0,02	0,36	0,01	0,54
Αλατισμένα τρόφιμα*	0,02	0,65	0,03	0,33	0,03	0,52

*γαριδάκια, πατατάκια, κρακεράκια, έτοιμο ποπ κορν

β: β σταθμισμένος συντελεστής (beta coefficient)

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση.

Μοντέλο 2: Έγινε διόρθωση για την ηλικία και το φύλο.

Μοντέλο 3: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα για την υπέρταση, τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία, τα φάρμακα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τη διάρκεια της νόσου.

Πίνακας 11.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του **νατρίου** που περιέχεται στα τρόφιμα και των **αλατισμένων τροφίμων** (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το **IMT της δεξιάς καρωτίδας** (εξαρτημένη μεταβλητή) στο σύνολο του πληθυσμού.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
Συνιστώσες	β	p-value	β	p-value	β	p-value
Σύνολο πληθυσμού						
Νάτριο	0,04	0,06	0,06	0,07	0,07	0,05
Αλατισμένα τρόφιμα*	0,03	0,76	0,03	0,88	0,03	0,96

*γαριδάκια, πατατάκια, κρακεράκια, έτοιμο ποπ κορν

β: β σταθμισμένος συντελεστής (beta coefficient)

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση.

Μοντέλο 2: Έγινε διόρθωση για την ηλικία και το φύλο.

Μοντέλο 3: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα για την υπέρταση, τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία, τα φάρμακα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τη διάρκεια της νόσου.

Πίνακας 12.

Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που εξετάζει τις συσχετίσεις του **νατρίου** που περιέχεται στα τρόφιμα και των **αλατισμένων τροφίμων** (ανεξάρτητες μεταβλητές) με το **IMT της αριστερής καρωτίδας** (εξαρτημένη μεταβλητή) στο σύνολο του πληθυσμού.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2		Μοντέλο 3	
Συνιστώσες	β	p-value	β	p-value	β	p-value
Σύνολο πληθυσμού						
Νάτριο	0,06	0,33	0,07	0,28	0,10	0,85
Αλατισμένα τρόφιμα*	0,05	0,49	0,05	0,62	0,05	0,91

*γαριδάκια, πατατάκια, κρακεράκια, έτοιμο ποπ κορν

β: β σταθμισμένος συντελεστής (beta coefficient)

Μοντέλο 1: Δεν έγινε καμία διόρθωση.

Μοντέλο 2: Έγινε διόρθωση για την ηλικία και το φύλο.

Μοντέλο 3: Έγινε διόρθωση για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία, την ενεργειακή πρόσληψη, τα φάρμακα για την υπέρταση, τα φάρμακα για τη δυσλιπιδαιμία, τα φάρμακα για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τη διάρκεια της νόσου.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση της υψηλής διατροφικής πρόσληψης του νατρίου στην υγεία. Αρχικά, έχει διαπιστωθεί, από έναν αρκετά μεγάλο αριθμό μελετών, η θετική συσχέτιση της υψηλής διατροφικής πρόσληψης νατρίου με την υπέρταση και τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, χωρίς να έχουν διαλευκανθεί πλήρως οι μηχανισμοί που οδηγούν στο αποτέλεσμα αυτό (Gu et al., 2013, Farquhar et al., 2015). Έτσι, θεωρείται πλέον δεδομένη και αδιαμφισβήτητη η συμμετοχή του νατρίου στην πρόκληση υπέρτασης. Για το λόγο αυτό, οι πιο πρόσφατες μελέτες έχουν στρέψει το ενδιαφέρον τους προς τη διερεύνηση της επίδρασης του νατρίου σε συγκεκριμένα όργανα και ιστούς του ανθρώπινου οργανισμού, όπως τα αγγεία, οι νεφροί, η καρδιά και συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, διαπιστώνοντας τελικά την επιβλαβή επίδραση του νατρίου, χωρίς την απαραίτητη συμμετοχή της υπέρτασης (Farquhar et al., 2015, Ritz et al., 2009, Strazzullo et al., 2009).

Ένας ικανοποιητικός αριθμός μελετών, έχει διερευνήσει την επίδραση της υψηλής διατροφικής πρόσληψης νατρίου σε πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης της μακροκυκλοφορίας, οι οποίοι αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και ένα εργαλείο για την πρόβλεψη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η πλειοψηφία των μελετών αυτών έχει διεξαχθεί σε υγιείς, νορμοτασικούς ενήλικες και έχει αποδείξει την αρνητική επίδραση του νατρίου στους δείκτες αυτούς. Στην κλινική μελέτη των Dickinson et al., 66 νορμοτασικοί, υγιείς ενήλικες κατανάλωσαν ένα γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε νάτριο (65 mmol) κι ένα δεύτερο με χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο (5 mmol), σε διαφορετικές ημέρες και με τυχαία σειρά. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το πλούσιο σε νάτριο γεύμα, το οποίο είναι αντιπροσωπευτικό ενός συνήθους γεύματος, μείωσε το FMD της βραχιονίου αρτηρίας μέσα σε 30 λεπτά από την κατανάλωσή του, υποδεικνύοντας ότι η υψηλή κατανάλωση νατρίου έχει οξεία επίδραση στην ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή μεταγευματικά (Dickinson et al., 2011).

Έως τώρα δεν έχει διεξαχθεί καμία μελέτη, η οποία να διερευνά την επίδραση της υψηλής διατροφικής πρόσληψης νατρίου στους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης, συγκεκριμένα στους ασθενείς με PA, παρόλο που είναι ήδη γνωστή η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η αυξημένη αρτηριακή σκληρία και το αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα του τοιχώματος των καρωτίδων

στους ασθενείς αυτούς, μάλιστα στον ίδιο βαθμό που αυτά παρατηρούνται σε διαβητικούς ασθενείς. Στην παρούσα συγχρονική μελέτη, έγινε προσπάθεια να διερευνηθεί η πιθανή αυτή συσχέτιση, μεταξύ του διατροφικά προσλαμβανόμενου νατρίου και των πρώιμων δεικτών αθηρωμάτωσης σε ασθενείς με ΡΑ.

Επιπλέον, υπάρχουν μελέτες στη βιβλιογραφία, οι οποίες έχουν διερευνήσει την επίδραση της υψηλής πρόσληψης νατρίου στον κίνδυνο εκδήλωσης ΡΑ, ωστόσο ο αριθμός τους είναι περιορισμένος. Συγκεκριμένα, είναι διαθέσιμες τρεις μελέτες, μία συγχρονική μελέτη και δύο μελέτες ασθενών-μαρτύρων, τα αποτελέσματα των οποίων, όσον αφορά στο γενικό πληθυσμό, δεν ήταν σαφή. Δύο από τις τρεις μελέτες ανέδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ της υψηλής διατροφικής πρόσληψης νατρίου και της εκδήλωσης ΡΑ στους καπνιστές, ενώ η τρίτη ανέδειξε σαφέστερη συσχέτιση στους μη καπνιστές, καθώς οι καπνιστές έχουν ήδη αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση ΡΑ. Αντίθετα, βιβλιογραφικό κενό υπάρχει σχετικά με τη διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ της υψηλής διατροφικής πρόσληψης νατρίου και της βαρύτητας της ΡΑ. Επομένως, η παρούσα συγχρονική μελέτη, προσπάθησε να αναδείξει την ύπαρξη συσχέτισης, τόσο μεταξύ του νατρίου και της εκδήλωσης ΡΑ, όσο και μεταξύ του νατρίου και της βαρύτητας της ΡΑ.

4.1 Σχολιασμός αποτελεσμάτων

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, βρέθηκε **οριακά** στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα και της CRP στον ορό (**b=0,22 & p=0,055**), στο σύνολο του πληθυσμού των ασθενών με ΡΑ, η οποία ήταν ανεξάρτητη από όλους τους συγχυτικούς παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν (μοντέλο 3). Εκτός από το σύνολο του πληθυσμού, **οριακά** στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα και της CRP, βρέθηκε και στους καπνιστές χωριστά (**b=0,23 & p=0,051**), ανεξάρτητα από τους συγχυτικούς παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν (μοντέλο 2), όχι όμως και στους μη καπνιστές. Δεδομένου ότι η CRP αποτελεί ένα δείκτη τόσο της νόσου, όσο και της ενεργότητάς της, καθώς σχετίζεται με μεγαλύτερη καταστροφή των αρθρώσεων και μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο, η παραπάνω οριακά στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση που βρέθηκε, υποδεικνύει ότι η αυξημένη πρόσληψη νατρίου από τα τρόφιμα, γενικά από τους

ασθενείς με PA, και ειδικότερα από τους καπνιστές, ίσως σχετίζεται με την ύπαρξη περισσότερων επιπλοκών της νόσου. Δεν υπάρχει άλλη μελέτη στη βιβλιογραφία η οποία να έχει βρει παρόμοια αποτελέσματα, συγκεκριμένα σε ασθενείς με PA. Ωστόσο, παρόμοια αποτελέσματα στο γενικό, υγιή, ενήλικο πληθυσμό βρήκε μία συγχρονική μελέτη, η οποία διεξήχθη στη Μεγάλη Βρετανία και στην οποία συμμετείχαν 2633 εθελοντές. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, έδειξαν μία στατιστικά σημαντική θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης νατρίου, όπως αυτή εκτιμήθηκε μέσω της 24ωρης απέκκρισης νατρίου στα ούρα, και της συγκέντρωσης της CRP στον ορό. Όμως, η θετική αυτή συσχέτιση μειώθηκε όταν έγινε προσαρμογή για το Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), υπονοώντας ότι μπορεί, εν μέρει, να οφείλεται στον υψηλό Δείκτη Μάζας Σώματος, ο οποίος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την αύξηση της συγκέντρωσης της CRP στον ορό (Fogarty et al., 2009). Παρόμοια, επίσης, αποτελέσματα βρέθηκαν σε υπερτασικούς ασθενείς, υπό φαρμακευτική αγωγή, στη συγχρονική μελέτη των Yilmaz et al., όπου συμμετείχαν 224 υπερτασικοί εθελοντές. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, υπήρξε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της υψηλής διατροφικής πρόσληψης νατρίου, όπως αυτή εκτιμήθηκε μέσω της 24ωρης απέκκρισης νατρίου στα ούρα, και της συγκέντρωσης της CRP στον ορό. Ωστόσο, υψηλότερα επίπεδα CRP στον ορό υπερτασικών ασθενών μπορούν να δικαιολογηθούν από την παρουσία ορισμένων συμπααραγόντων κινδύνου που φέρουν οι υπερτασικοί, όπως η ηλικία, το γυναικείο φύλο, ο αυξημένος ΔΜΣ και η συγκέντρωση των λιπιδίων στον ορό (Yilmaz et al., 2012). Τέλος, στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης νατρίου και της συγκέντρωσης της CRP στον ορό, σε διαβητικούς ασθενείς, με ή χωρίς υπέρταση, βρήκαν και οι Bagherniya et al., στην πολύ πρόσφατη διασταυρούμενη μελέτη τους, η οποία διεξήχθη στο Ιράν (Bagherniya et al., 2017). Δεδομένου ότι η παρούσα μελέτη είναι μία συγχρονική μελέτη και δεδομένου ότι τα αποτελέσματα, όσον αφορά στη συσχέτιση μεταξύ του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα και της CRP, τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και στους καπνιστές, ήταν οριακά στατιστικά σημαντικά, δεν είναι σαφής η συσχέτιση του νατρίου με τα επίπεδα της CRP στον ορό των ασθενών με PA. Επομένως δεν μπορούν να διεξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με τη συσχέτιση του νατρίου, τόσο με την πιθανότητα εκδήλωσης, όσο και με την ενεργότητα της PA. Απαιτείται η διενέργεια περισσότερων μελετών, με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με PA, καθώς και η χρήση ομάδων-ελέγχου, έτσι ώστε να εξαχθούν ασφαλέστερα και σαφέστερα αποτελέσματα. Γενικά, τα

αποτελέσματα των παραπάνω μελετών, σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, φαίνεται ότι μπορούν να υποστηρίξουν τη θετική συσχέτιση μεταξύ του νατρίου των τροφίμων και των επιπέδων της CRP στον ορό, αν και μπορεί να εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες στη συσχέτιση αυτή, όπως η ύπαρξη συνοδών νοσημάτων, το κάπνισμα και ο ΔΜΣ. Όσον αφορά στο κάπνισμα, έχει ήδη βρεθεί σε μελέτες ότι οι καπνιστές, οι οποίοι καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες νατρίου από τα τρόφιμα, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης της ΡΑ, σε σχέση με τους μη καπνιστές. Ούτως ή άλλως, έχει βρεθεί ότι το κάπνισμα αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση ΡΑ. Παρόλο που δεν υπάρχουν μελέτες στη βιβλιογραφία, οι οποίες να έχουν διερευνήσει συγκεκριμένα τη σχέση μεταξύ νατρίου και CRP στους καπνιστές, φαίνεται ότι το κάπνισμα έχει και σε αυτή την περίπτωση κάποιο ρόλο στη συσχέτιση του νατρίου με τα επίπεδα της CRP στον ορό.

Στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση, στην παρούσα μελέτη, βρέθηκε μεταξύ του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα και της κεντρικής συστολικής αρτηριακής πίεσης (**b=0,12 & p=0,04**), όταν έγινε διόρθωση για όλους τους συγχυτικούς παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν (μοντέλο 3). Η κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση αποτελεί έναν πρώιμο δείκτη αθηρωμάτωσης και ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ έχει βρεθεί από ορισμένες μελέτες, ότι αποτελεί καλύτερο προγνωστικό δείκτη, όσον αφορά στην εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων, σε σχέση με την περιφερική αρτηριακή πίεση (Roman et al., 2007, Pini et al., 2008, Wang et al., 2009). Επομένως, τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η αυξημένη διατροφική πρόσληψη νατρίου από τους ασθενείς με ΡΑ, αυξάνει περαιτέρω τον καρδιαγγειακό κίνδυνο που ήδη διατρέχουν, λόγω της νόσου. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες στη βιβλιογραφία, οι οποίες να έχουν βρει παρόμοια αποτελέσματα συγκεκριμένα σε ασθενείς με ΡΑ. Αν και η πλειοψηφία των μελετών στη βιβλιογραφία έχει διερευνήσει την επίδραση του νατρίου στην περιφερική αρτηριακή πίεση, υπάρχουν και ορισμένες μελέτες, οι οποίες έχουν διερευνήσει την επίδραση του νατρίου στην κεντρική αρτηριακή πίεση στο γενικό υγιή πληθυσμό. Στην πρόσφατη κλινική μελέτη των Muth et al., συμμετείχαν συνολικά 85 νορμοτασικοί νέοι ενήλικες (22-40 ετών) και μεσήλικες (41-60 ετών). Οι εθελοντές χωρίστηκαν κατά τυχαίο τρόπο σε 2 ομάδες παρέμβασης, εκ των οποίων η μία ακολούθησε 7ήμερη δίαιτα χαμηλή σε νάτριο (20 mmol/ημέρα), και η άλλη, 7ήμερη δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε νάτριο (300 mmol/ημέρα). Στο τέλος της παρέμβασης, παρατηρήθηκε η σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση της κεντρικής συστολικής αρτηριακής πίεσης

στην ομάδα που βρισκόταν σε δίαιτα πλούσια σε νάτριο, σε σχέση με την άλλη ομάδα, και στους μεσήλικες, σε σχέση με τους νέους ενήλικες (Muth et al., 2017). Σε μία άλλη κλινική μελέτη, η οποία διεξήχθη στην Ολλανδία από τους Gijsbers et al., συμμετείχαν 36 υπερτασικοί ενήλικες, 40-80 ετών, οι οποίοι δεν βρίσκονταν υπό φαρμακευτική αγωγή. Έπειτα από μία εβδομάδα προσαρμογής σε δίαιτα σχετικά χαμηλή σε νάτριο και κάλιο, οι εθελοντές χωρίστηκαν με τυχαίο τρόπο σε 3 ομάδες παρέμβασης. Στην πρώτη ομάδα δόθηκε συμπληρωματικά 1 κάψουλα με νάτριο (3g Na) ανά ημέρα, στη δεύτερη ομάδα δόθηκε 1 κάψουλα με κάλιο (3g K) ανά ημέρα και στην τρίτη δόθηκε placebo, για 4 εβδομάδες. Στο τέλος της παρέμβασης, η κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση αυξήθηκε περισσότερο στην πρώτη ομάδα του νατρίου, σε σχέση με την ομάδα placebo, ενώ στη δεύτερη ομάδα του καλίου μειώθηκε (Gijsbers et al., 2015). Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί που μπορούν να εξηγήσουν την επίδραση αυτή του νατρίου στην κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση, σχετίζονται με την αυξημένη παραγωγή ROS και την επακόλουθη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO στο ενδοθήλιο, που προκαλούνται από την υψηλή συγκέντρωση του νατρίου, όπως έχουν δείξει κάποιες μελέτες σε ανθρώπους (Greaney et al., 2012, Jablonski et al., 2013). Δεδομένου ότι δεν υπάρχουν άλλες μελέτες σε ασθενείς με PA, που να διερευνούν την επίδραση του νατρίου στην κεντρική αρτηριακή πίεση, δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Είναι αναγκαίο, επομένως, να διεξαχθούν επιπλέον μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών με PA.

Ένα άλλο σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης, είναι η στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση που βρέθηκε μεταξύ του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα και του IMT της δεξιάς καρωτίδας (**b=0,07 & p=0,05**), και η οποία ήταν ανεξάρτητη από τους συγχυτικούς παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν (μοντέλο 3). Η παρούσα μελέτη, είναι η πρώτη μελέτη που παρουσιάζει τη σχέση αυτή του νατρίου με δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης, όπως είναι το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της δεξιάς καρωτίδας, σε ασθενείς με PA. Το εύρημα αυτό έρχεται να προστεθεί στο προηγούμενο, δηλαδή τη συσχέτιση του νατρίου με την κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση, και να ενισχύσει την άποψη ότι η αυξημένη διατροφική πρόσληψη νατρίου αυξάνει περαιτέρω τον ήδη υπάρχων καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών με PA. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν λίγες διαθέσιμες μελέτες, οι οποίες έχουν αποδείξει τη θετική αυτή συσχέτιση στο γενικό υγιή πληθυσμό. Συγκεκριμένα, στη συγχρονική μελέτη των Njoroge et al., όπου συμμετείχαν 258 νορμοτασικοί, υπέρβαροι και παχύσαρκοι ενήλικες, ηλικίας 20-45 ετών, βρέθηκε στατιστικά

σημαντική θετική συσχέτιση ανάμεσα στην αυξημένη κατανάλωση νατρίου, όπως αυτή εκτιμήθηκε μέσω της 24ωρης απέκκρισης νατρίου στα ούρα, και στο IMT της κοινής καρωτίδας. Ωστόσο, η συσχέτιση αυτή εξαφανιζόταν, έπειτα από τη διόρθωση για το ΔΜΣ, υπονοώντας τη δράση του ΔΜΣ ως συμπαραγόντα στην αύξηση του IMT (Njoroge et al., 2011). Άλλη μία μελέτη, που ανέδειξε αυτή τη θετική συσχέτιση, είναι η μελέτη των Dai et al., η οποία διεξήχθη στην Κίνα και αφορούσε υγιείς ενήλικες Κινέζους (Dai et al., 2016). Συμπερασματικά, χρειάζονται σίγουρα περισσότερες μελέτες, οι οποίες να διερευνήσουν περαιτέρω τη θετική αυτή συσχέτιση, καθώς και μελέτες, οι οποίες θα βγάλουν συμπεράσματα σχετικά με την ύπαρξη σχέσης αιτίου-αποτελέσματος μεταξύ του νατρίου και των πρώιμων δεικτών αθηρωμάτωσης, τόσο στο γενικό πληθυσμό, όσο και στη PA ειδικότερα.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δεν ήταν στατιστικά σημαντικά, όσον αφορά στο νάτριο που περιέχεται στα τρόφιμα και στη χρήση βιολογικού παράγοντα στη φαρμακευτική αγωγή, στο σύνολο των πληθυσμού. Δεδομένου ότι η χρήση ενός βιολογικού παράγοντα στη φαρμακευτική αγωγή ενός ασθενή με PA αποτελεί ένδειξη της βαρύτητας της νόσου, δεν μπορούν να διεξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τη σχέση που έχει το προσλαμβανόμενο από τα τρόφιμα νάτριο με τη βαρύτητα της PA. Μία ένδειξη προς την κατεύθυνση αυτή, αποτελεί η θετική συσχέτιση που βρέθηκε στη μελέτη αυτή, ανάμεσα στο νάτριο που περιέχεται στα τρόφιμα και στη συγκέντρωση της CRP στον ορό των ασθενών με PA, καθώς, όπως προαναφέρθηκε, τα επίπεδα της CRP αποτελούν ένα δείκτη της ενεργότητας της νόσου, ωστόσο η συσχέτιση ήταν οριακά στατιστικά σημαντική. Καθώς δεν υπάρχει καμία άλλη μελέτη στη βιβλιογραφία που να διερευνά τη συσχέτιση αυτή, υπάρχει η ανάγκη διενέργειας περισσότερων ερευνών, οι οποίες να συμπεριλαμβάνουν μεγαλύτερο αριθμό ασθενών με PA, έτσι ώστε να μπορέσουν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Όσον αφορά στους υπόλοιπους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης (περιφερική συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, κεντρική διαστολική αρτηριακή πίεση, PWV, AI, IMT αριστερής καρωτίδας), βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ αυτών και του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα, αλλά όχι στατιστικά σημαντική. Ενώ ο αριθμός των μελετών που έχουν βρει θετική συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης νατρίου και της περιφερικής αρτηριακής πίεσης στο γενικό υγιή πληθυσμό, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δεν συμφωνούν. Παρόμοια

αποτελέσματα είχε αναδείξει και η κλινική μελέτη των Starmans-Kool et al., η οποία όμως διεξήχθη σε υγιείς νέους άνδρες, ηλικίας 22-40 ετών. Έπειτα από υπερφόρτωση της δίαιτάς τους με νάτριο, μέσω κάψουλας (128 mmol/ημέρα), για 2 εβδομάδες, αυξήθηκε σημαντικά η κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση, σε αντίθεση με την περιφερική, της οποίας η αύξηση ήταν στατιστικά μη σημαντική. Τα αποτελέσματα αυτά συνιστούν ότι οι μετρήσεις της περιφερικής αρτηριακής πίεσης μπορεί να υποεκτιμούν την επίδραση που έχει το νάτριο στην κεντρική αρτηριακή πίεση, καθώς η απάντησή τους στο νάτριο διαφέρει (Starmans-Kool et al., 2011). Αυτή η διαφοροποίηση της απάντησης οφείλεται κατά κύριο λόγο στην ενίσχυση του σφυγμικού κύματος των κεντρικών αρτηριών (αορτή και καρωτίδες) από τα ανακλώμενα κύματα που επιστρέφουν από την περιφέρεια, κάτι το οποίο δεν συμβαίνει στη βραχιόνιο αρτηρία (Agabiti-Rosei et al., 2007, Vlachopoulos et al., 2001). Επομένως, η απάντηση των κεντρικών αρτηριών στην αύξηση της συγκέντρωσης του νατρίου μπορεί να είναι εντονότερη και ανιχνεύσιμη πριν από την απάντηση των περιφερικών αρτηριών.

Τέλος, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, δεν βρέθηκε σε καμία από τις περιπτώσεις που διερευνήθηκαν στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με την κατανάλωση αλατισμένων τροφίμων. Αυτό πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι η ανάκληση 24ώρου δεν αποτελεί έναν αξιόπιστο και αντικειμενικό τρόπο ελέγχου της διατροφικής πρόσληψης, καθώς βασίζεται αποκλειστικά στις δηλώσεις των εθελοντών. Οι εθελοντές μπορεί να αποκρύπτουν ή να υποκαταγράφουν την κατανάλωση τροφίμων που θεωρούν επικίνδυνα για την υγεία τους, όπως είναι τα αλατισμένα τρόφιμα. Επίσης, τα αλατισμένα τρόφιμα που χρησιμοποιήθηκαν αποτελούν ένα μικρό μέρος μόνο του καταναλισκόμενου νατρίου, γεγονός το οποίο ενδεχομένως επηρέασε τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης.

4.2 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της μελέτης

Ένα από τα πλεονεκτήματα της παρούσας συγχρονικής μελέτης είναι ότι αποτελεί την πρώτη συγχρονική μελέτη, η οποία διερευνά τη σχέση του προσλαμβανόμενου από τα τρόφιμα νατρίου, καθώς και της κατανάλωσης αλατισμένων τροφίμων (snacks) με τη βαρύτητα της ΡΑ, όπως επίσης και με τους πρώιμους δείκτες αθηρωμάτωσης σε ασθενείς με ΡΑ. Ένα επιπλέον

πλεονέκτημα της μελέτης, αποτελεί ο σχετικά μεγάλος αριθμός των συμμετεχόντων, δεδομένου ότι πρόκειται για ασθενείς με διεγνωσμένη ΡΑ και όχι για το γενικό, υγιή πληθυσμό.

Ένα από τα μειονεκτήματα της παρούσας μελέτης είναι ο μη αξιόπιστος τρόπος ελέγχου της διατροφικής πρόσληψης νατρίου και αλατισμένων τροφίμων. Οι ανακλήσεις 24ώρου που χρησιμοποιήθηκαν, βασίζονται μόνο στις δηλώσεις των συμμετεχόντων κι επομένως ενέχουν το σφάλμα της απόκρυψης ή της υποκαταγραφής της κατανάλωσης ορισμένων τροφίμων, όπως μπορεί να συνέβη με την καταγραφή των αλατισμένων τροφίμων. Επίσης, στις ανακλήσεις 24ώρου δεν καταγραφόταν το πρόσθετο αλάτι που μπορεί να προστεθεί κατά το μαγείρεμα ή στο πιάτο, επομένως ο υπολογισμός του συνολικά προσλαμβανόμενου νατρίου που έγινε με την καταχώρηση των δεδομένων των ανακλήσεων στο Nutritionist Pro αφορούσε αποκλειστικά το νάτριο που περιέχεται στα τρόφιμα. Επιπλέον, για τη διατροφική ανάλυση των τροφίμων που καταγράφηκαν στις ανακλήσεις, χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα Nutritionist Pro, το οποίο αποτελεί μία αμερικανική βάση τροφίμων. Ενδέχεται, επομένως, ορισμένα ελληνικά τρόφιμα να διαφέρουν από τα αντίστοιχα αμερικάνικα και αυτό παρατηρείται κυρίως σε τυποποιημένα τρόφιμα, όπως είναι τα snacks που χρησιμοποίησε η παρούσα μελέτη. Τέλος, ένα ακόμη μειονέκτημα της παρούσας μελέτης είναι το γεγονός ότι πρόκειται για μία συγχρονική μελέτη, η οποία δεν επιτρέπει τη διεξαγωγή συμπερασμάτων για τη σχέση αιτίου-αποτελέσματος μεταξύ του νατρίου και της ΡΑ ή μεταξύ του νατρίου και της αγγειακής λειτουργίας των ασθενών.

4.3 Γενικά συμπεράσματα

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, φαίνεται ότι η αυξημένη διατροφική πρόσληψη νατρίου συσχετίζεται με επιβαρυσμένη κλινική εικόνα της ΡΑ, καθώς βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του νατρίου που περιέχεται στα τρόφιμα και της συγκέντρωσης της CRP στον ορό των ασθενών, αν και η συσχέτιση αυτή ήταν οριακά στατιστικά σημαντική. Επίσης, φαίνεται ότι η αυξημένη διατροφική πρόσληψη νατρίου επιβαρύνει την καρδιαγγειακή λειτουργία και αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών με ΡΑ, καθώς βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του νατρίου των τροφίμων και πρώιμων δεικτών αθηρωμάτωσης της μακροκυκλοφορίας, συγκεκριμένα της κεντρικής συστολικής αρτηριακής πίεσης και του IMT της δεξιάς καρωτίδας. Κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια επιπλέον μελετών σε

ασθενείς με ΡΑ, οι οποίες θα επιβεβαιώσουν ή θα απορρίψουν τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, καθώς και μελετών, οι οποίες θα μπορέσουν να εκφράσουν συμπεράσματα σχετικά με τη σχέση αιτίου-αποτελέσματος μεταξύ της υψηλής διατροφικής πρόσληψης νατρίου και της ΡΑ ή μεταξύ του νατρίου και της επιδείνωσης των πρώιμων δεικτών αθηρωμάτωσης στους συγκεκριμένους ασθενείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ABURTO, N. J., ZIOLKOVSKA, A., HOOPER, L., ELLIOTT, P., CAPPUCCIO, F. P. & MEERPOHL, J. J. 2013. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ*, 346, f1326.
- AGABITI-ROSEI, E., MANCIA, G., O'ROURKE, M. F., ROMAN, M. J., SAFAR, M. E., SMULYAN, H., WANG, J. G., WILKINSON, I. B., WILLIAMS, B. & VLACHOPOULOS, C. 2007. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension*, 50, 154-60.
- ALAMANOS, Y. & DROSOS, A. A. 2005. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, 4, 130-6.
- ALETAHA, D., NEOGI, T., SILMAN, A. J., FUNOVITS, J., FELSON, D. T., BINGHAM, C. O., 3RD, BIRNBAUM, N. S., BURMESTER, G. R., BYKERK, V. P., COHEN, M. D., COMBE, B., COSTENBADER, K. H., DOUGADOS, M., EMERY, P., FERRACCIOLI, G., HAZES, J. M., HOBBS, K., HUIZINGA, T. W., KAVANAUGH, A., KAY, J., KVIENT, T. K., LAING, T., MEASE, P., MENARD, H. A., MORELAND, L. W., NADEN, R. L., PINCUS, T., SMOLEN, J. S., STANISLAWSKA-BIERNAT, E., SYMMONS, D., TAK, P. P., UPCHURCH, K. S., VENCOSKY, J., WOLFE, F. & HAWKER, G. 2010. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*, 62, 2569-81.
- ANAGNOSTOPOULOS, I., ZINZARAS, E., ALEXIOU, I., PAPATHANASIOU, A. A., DAVAS, E., KOUTROUMPAS, A., BAROUTA, G. & SAKKAS, L. I. 2010. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. *BMC Musculoskelet Disord*, 11, 98.
- ANDRIANAKOS, A., TRONTZAS, P., CHRISTOYANNIS, F., KASKANI, E., NIKOLIA, Z., TAVANIOTOU, E., GEORGIOUNTZOS, A. & KRACHTIS, P. 2006. Prevalence and management of rheumatoid arthritis in the general population of Greece--the ESORDIG study. *Rheumatology (Oxford)*, 45, 1549-54.
- ARBEL, Y., MAHARSHAK, N., GAL-OZ, A., SHAPIRA, I., BERLINER, S. & BORNSTEIN, N. M. 2007. Lack of difference in the intimal medial thickness between the left and right carotid arteries in the young. *Acta Neurol Scand*, 115, 409-12.
- ARNETT, F. C., EDWORTHY, S. M., BLOCH, D. A., MCSHANE, D. J., FRIES, J. F., COOPER, N. S., HEALEY, L. A., KAPLAN, S. R., LIANG, M. H., LUTHRA, H. S. & ET AL. 1988. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 31, 315-24.
- AROSIO, E., DE MARCHI, S., RIGONI, A., PRIOR, M., DELVA, P. & LECHI, A. 2007. Forearm haemodynamics, arterial stiffness and microcirculatory reactivity in rheumatoid arthritis. *J Hypertens*, 25, 1273-8.
- ATEHORTUA, L., ROJAS, M., VASQUEZ, G. M. & CASTANO, D. 2017. Endothelial Alterations in Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis: Potential Effect of Monocyte Interaction. *Mediators Inflamm*, 2017, 9680729.
- BAGHERNIYA, M., KHAYYATZADEH, S. S., HEIDARI-BAKAVOLI, A. R., FERNS, G., EBRAHIMI, M., SAFARIAN, M., NEMATY, M. & GHAYOUR-MOBARHAN, M. 2017. ANNALS EXPRESS: Serum high sensitive C reactive protein is associated with dietary intakes in diabetic patients with and without hypertension: a cross-sectional study. *Ann Clin Biochem*, 4563217733286.
- BARON, U., FLOESS, S., WIECZOREK, G., BAUMANN, K., GRUTZKAU, A., DONG, J., THIEL, A., BOELD, T. J., HOFFMANN, P., EDINGER, M., TURBACHOVA, I., HAMANN, A., OLEK, S. & HUEHN, J. 2007. DNA

- demethylation in the human FOXP3 locus discriminates regulatory T cells from activated FOXP3(+) conventional T cells. *Eur J Immunol*, 37, 2378-89.
- BUHLER, S. & LAUFER, S. A. 2014. p38 MAPK inhibitors: a patent review (2012 - 2013). *Expert Opin Ther Pat*, 24, 535-54.
- CASTRO, A. M., FERNANDES, D. C., RODRIGUES, A. M., PEDRO, L. M., SANTOS, M. J., CANHAO, H. & FONSECA, J. E. 2016. Incidence and predictors of cardiovascular events in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Acta Reumatol Port*, 41, 213-219.
- CATRINA, A. I., SVENSSON, C. I., MALMSTROM, V., SCHETT, G. & KLARESKOG, L. 2017. Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 13, 79-86.
- CHANG, H. H., DWIVEDI, N., NICHOLAS, A. P. & HO, I. C. 2015. The W620 Polymorphism in PTPN22 Disrupts Its Interaction With Peptidylarginine Deiminase Type 4 and Enhances Citrullination and NETosis. *Arthritis Rheumatol*, 67, 2323-34.
- CHEN, J., LI, J., GAO, H., WANG, C., LUO, J., LV, Z. & LI, X. 2012. Comprehensive evaluation of different T-helper cell subsets differentiation and function in rheumatoid arthritis. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 535361.
- HASLETT, C., CHILVERS, E.R., BOON, N.A., COLLEDGE, N.R., HUNTER, J. 2005. *DAVIDSON'S Γενικές Αρχές και Κλινική Πράξη της Ιατρικής Παθολογίας*, ΑΘΗΝΑ, ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.
- COMMISSION, E. 2012. Implimentation of the EU Salt Reduction Framework, Results of Member Staes survey. Luxemburg.
- DADOUN, S., ZEBOULON-KTORZA, N., COMBESCURE, C., ELHAI, M., ROZENBERG, S., GOSSEC, L. & FAUTREL, B. 2013. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*, 80, 29-33.
- DAI, X. W., WANG, C., XU, Y., GUAN, K., SU, Y. X. & CHEN, Y. M. 2016. Urinary Sodium and Potassium Excretion and Carotid Atherosclerosis in Chinese Men and Women. *Nutrients*, 8.
- DE HEREDIA, F. P., GOMEZ-MARTINEZ, S. & MARCOS, A. 2012. Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc*, 71, 332-8.
- DICKINSON, K. M., CLIFTON, P. M. & KEOGH, J. B. 2011. Endothelial function is impaired after a high-salt meal in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*, 93, 500-5.
- DOUPIS, J., PAPANAS, N., COHEN, A., MCFARLAN, L. & HORTON, E. 2016. Pulse Wave Analysis by Applanation Tonometry for the Measurement of Arterial Stiffness. *Open Cardiovasc Med J*, 10, 188-95.
- DUPONT, J. J., GREANEY, J. L., WENNER, M. M., LENNON-EDWARDS, S. L., SANDERS, P. W., FARQUHAR, W. B. & EDWARDS, D. G. 2013. High dietary sodium intake impairs endothelium-dependent dilation in healthy salt-resistant humans. *J Hypertens*, 31, 530-6.
- FARQUHAR, W. B., EDWARDS, D. G., JURKOVITZ, C. T. & WEINTRAUB, W. S. 2015. Dietary sodium and health: more than just blood pressure. *J Am Coll Cardiol*, 65, 1042-50.

- FOGARTY, A. W., LEWIS, S. A., MCKEEVER, T. M. & BRITTON, J. R. 2009. Is higher sodium intake associated with elevated systemic inflammation? A population-based study. *Am J Clin Nutr*, 89, 1901-4.
- FOX, S. I. 2013. *Φυσιολογία του ανθρώπου*, Αθήνα, ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.
- GIBNEY M.J., V. H. H., KOK F.J. 2007. *Εισαγωγή στο διατροφή του ανθρώπου*, Αθήνα, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε.
- GIJSBERS, L., DOWER, J. I., MENSINK, M., SIEBELINK, E., BAKKER, S. J. & GELEIJNSE, J. M. 2015. Effects of sodium and potassium supplementation on blood pressure and arterial stiffness: a fully controlled dietary intervention study. *J Hum Hypertens*, 29, 592-8.
- GONZALEZ-JUANATEY, C., LLORCA, J., TESTA, A., REVUELTA, J., GARCIA-PORRUA, C. & GONZALEZ-GAY, M. A. 2003. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore)*, 82, 407-13.
- GREANEY, J. L., DUPONT, J. J., LENNON-EDWARDS, S. L., SANDERS, P. W., EDWARDS, D. G. & FARQUHAR, W. B. 2012. Dietary sodium loading impairs microvascular function independent of blood pressure in humans: role of oxidative stress. *J Physiol*, 590, 5519-28.
- GREMESE, E. & FERRACCIOLI, G. 2011. The metabolic syndrome: the crossroads between rheumatoid arthritis and cardiovascular risk. *Autoimmun Rev*, 10, 582-9.
- GROPPER S.S., S. J. L., GROFF J.L. 2008. *Διατροφή και Μεταβολισμός*, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
- GU, D., ZHAO, Q., CHEN, J., CHEN, J. C., HUANG, J., BAZZANO, L. A., LU, F., MU, J., LI, J., CAO, J., MILLS, K., CHEN, C. S., RICE, T., HAMM, L. L. & HE, J. 2013. Reproducibility of blood pressure responses to dietary sodium and potassium interventions: the GenSalt study. *Hypertension*, 62, 499-505.
- HARNDEN, K., PEASE, C. & JACKSON, A. 2016. Rheumatoid arthritis. *BMJ*, 352, i387.
- HARRE, U., GEORGESS, D., BANG, H., BOZEC, A., AXMANN, R., OSSIPOVA, E., JAKOBSSON, P. J., BAUM, W., NIMMERJAHN, F., SZARKA, E., SARMA, G., KRUMBHOLZ, G., NEUMANN, E., TOES, R., SCHERER, H. U., CATRINA, A. I., KLARESKOG, L., JURDIC, P. & SCHETT, G. 2012. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest*, 122, 1791-802.
- HERNANDEZ, A. L., KITZ, A., WU, C., LOWTHER, D. E., RODRIGUEZ, D. M., VUDATTU, N., DENG, S., HEROLD, K. C., KUCHROO, V. K., KLEINWITFELD, M. & HAFLER, D. A. 2015. Sodium chloride inhibits the suppressive function of FOXP3+ regulatory T cells. *J Clin Invest*, 125, 4212-22.
- HOLOSHITZ, J. 2010. The rheumatoid arthritis HLA-DRB1 shared epitope. *Curr Opin Rheumatol*, 22, 293-8.
- JABLONSKI, K. L., RACINE, M. L., GEOLFOS, C. J., GATES, P. E., CHONCHOL, M., MCQUEEN, M. B. & SEALS, D. R. 2013. Dietary sodium restriction reverses vascular endothelial dysfunction in middle-aged/older adults with moderately elevated systolic blood pressure. *J Am Coll Cardiol*, 61, 335-43.
- JANKOWSKI, P., STOLARZ-SKRZYPEK, K., KAWECKA-JASZCZ, K., WOJCIECHOWSKA, W., OLSZANECKA, A., CWYNAR, M., GRODZICKI, T. & CZARNECKA, D. 2015. Does sodium intake affect the relationship between blood pressure and vascular damage? *Pol Arch Med Wewn*, 125, 347-57.

- JIANG, X., SUNDSTROM, B., ALFREDSSON, L., KLARESKOG, L., RANTAPAA-DAHLQVIST, S. & BENGTTSSON, C. 2016. High sodium chloride consumption enhances the effects of smoking but does not interact with SGK1 polymorphisms in the development of ACPA-positive status in patients with RA. *Ann Rheum Dis*, 75, 943-6.
- KALLBERG, H., JACOBSEN, S., BENGTTSSON, C., PEDERSEN, M., PADYUKOV, L., GARRED, P., FRISCH, M., KARLSON, E. W., KLARESKOG, L. & ALFREDSSON, L. 2009. Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies. *Ann Rheum Dis*, 68, 222-7.
- KARLSON, E. W., MANDL, L. A., HANKINSON, S. E. & GRODSTEIN, F. 2004. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results from the Nurses' Health Study. *Arthritis Rheum*, 50, 3458-67.
- KARVOUNARIS, S. A., SIDIROPOULOS, P. I., PAPADAKIS, J. A., SPANAKIS, E. K., BERTSIAS, G. K., KRITIKOS, H. D., GANOTAKIS, E. S. & BOUMPAS, D. T. 2007. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis*, 66, 28-33.
- KIADALIRI, A. A., FELSON, D. T., NEOGI, T. & ENGLUND, M. 2017. Rheumatoid arthritis as underlying cause of death in 31 countries, 1987-2011: Trend analysis of WHO mortality database. *Arthritis Rheumatol*.
- KLEINewietfeld, M., MANZEL, A., TITZE, J., KVAKAN, H., YOSEF, N., LINKER, R. A., MULLER, D. N. & HAFER, D. A. 2013. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*, 496, 518-22.
- KLIPPEL, J. H. 2005. *ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ*, ΑΘΗΝΑ, ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ Π.Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ.
- KONIG, M. F., ABUSLEME, L., REINHOLDT, J., PALMER, R. J., TELES, R. P., SAMPSON, K., ROSEN, A., NIGROVIC, P. A., SOKOLOVE, J., GILES, J. T., MOUTSOPOULOS, N. M. & ANDRADE, F. 2016. Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*, 8, 369ra176.
- KUMAR, M., PUTZKI, N., LIMMROTH, V., REMUS, R., LINDEMANN, M., KNOP, D., MUELLER, N., HARDT, C., KREUZFELDER, E. & GROSSE-WILDE, H. 2006. CD4+CD25+FoxP3+ T lymphocytes fail to suppress myelin basic protein-induced proliferation in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 180, 178-84.
- LAGE-HANSEN, P. R., LINDEGAARD, H., CHRYSIDIS, S. & TERSLEV, L. 2017. The role of ultrasound in diagnosing rheumatoid arthritis, what do we know? An updated review. *Rheumatol Int*, 37, 179-187.
- LANE, H. A., SMITH, J. C. & DAVIES, J. S. 2006. Noninvasive assessment of preclinical atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag*, 2, 19-30.
- LEMNE, C., JOGESTRAND, T. & DE FAIRE, U. 1995. Carotid intima-media thickness and plaque in borderline hypertension. *Stroke*, 26, 34-9.
- LENNON-EDWARDS, S., RAMICK, M. G., MATTHEWS, E. L., BRIAN, M. S., FARQUHAR, W. B. & EDWARDS, D. G. 2014. Salt loading has a more deleterious effect on flow-mediated dilation in salt-resistant men than women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 24, 990-5.

- LISTING, J., KEKOW, J., MANGER, B., BURMESTER, G. R., PATTLACH, D., ZINK, A. & STRANGFELD, A. 2015. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNFalpha inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis*, 74, 415-21.
- LJUNG, L. & RANTAPAA-DAHLQVIST, S. 2016. Abdominal obesity, gender and the risk of rheumatoid arthritis - a nested case-control study. *Arthritis Res Ther*, 18, 277.
- LLOYD-JONES, D., ADAMS, R. J., BROWN, T. M., CARNETHON, M., DAI, S., DE SIMONE, G., FERGUSON, T. B., FORD, E., FURIE, K., GILLESPIE, C., GO, A., GREENLUND, K., HAASE, N., HAILPERN, S., HO, P. M., HOWARD, V., KISSELA, B., KITTNER, S., LACKLAND, D., LISABETH, L., MARELLI, A., MCDERMOTT, M. M., MEIGS, J., MOZAFFARIAN, D., MUSSOLINO, M., NICHOL, G., ROGER, V. L., ROSAMOND, W., SACCO, R., SORLIE, P., STAFFORD, R., THOM, T., WASSERTHIEL-SMOLLER, S., WONG, N. D., WYLIE-ROSETT, J., AMERICAN HEART ASSOCIATION STATISTICS, C. & STROKE STATISTICS, S. 2010. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 121, 948-54.
- LOPEZ-MEJIAS, R., CASTANEDA, S., GONZALEZ-JUANATEY, C., CORRALES, A., FERRAZ-AMARO, I., GENRE, F., REMUZGO-MARTINEZ, S., RODRIGUEZ-RODRIGUEZ, L., BLANCO, R., LLORCA, J., MARTIN, J. & GONZALEZ-GAY, M. A. 2016. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: The relevance of clinical, genetic and serological markers. *Autoimmun Rev*, 15, 1013-1030.
- LUO, T., JI, W. J., YUAN, F., GUO, Z. Z., LI, Y. X., DONG, Y., MA, Y. Q., ZHOU, X. & LI, Y. M. 2016. Th17/Treg Imbalance Induced by Dietary Salt Variation Indicates Inflammation of Target Organs in Humans. *Sci Rep*, 6, 26767.
- MATTHEWS, E. L., BRIAN, M. S., RAMICK, M. G., LENNON-EDWARDS, S., EDWARDS, D. G. & FARQUHAR, W. B. 2015. High dietary sodium reduces brachial artery flow-mediated dilation in humans with salt-sensitive and salt-resistant blood pressure. *J Appl Physiol (1985)*, 118, 1510-5.
- MCCANN, K. 2007. Nutrition and rheumatoid arthritis. *Explore (NY)*, 3, 616-8.
- MOHAN, C. & ASSASSI, S. 2015. Biomarkers in rheumatic diseases: how can they facilitate diagnosis and assessment of disease activity? *BMJ*, 351, h5079.
- MUTH, B. J., BRIAN, M. S., CHIRINOS, J. A., LENNON, S. L., FARQUHAR, W. B. & EDWARDS, D. G. 2017. Central systolic blood pressure and aortic stiffness response to dietary sodium in young and middle-aged adults. *J Am Soc Hypertens*.
- NAM, J. L., RAMIRO, S., GAUJOUX-VIALA, C., TAKASE, K., LEON-GARCIA, M., EMERY, P., GOSSEC, L., LANDEWE, R., SMOLEN, J. S. & BUCH, M. H. 2014. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 73, 516-28.
- NISHIMURA, K., SUGIYAMA, D., KOGATA, Y., TSUJI, G., NAKAZAWA, T., KAWANO, S., SAIGO, K., MORINOBU, A., KOSHIBA, M., KUNTZ, K. M., KAMAE, I. & KUMAGAI, S. 2007. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*, 146, 797-808.
- NJOROGE, J. N., EL KHOUDARY, S. R., FRIED, L. F., BARINAS-MITCHELL, E. & SUTTON-TYRRELL, K. 2011. High urinary sodium is associated with increased carotid intima-media thickness in normotensive overweight and obese adults. *Am J Hypertens*, 24, 70-6.

- O'ROURKE, M. F., STAESSEN, J. A., VLACHOPOULOS, C., DUPREZ, D. & PLANTE, G. E. 2002. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens*, 15, 426-44.
- O'SHEA, J. J., SCHWARTZ, D. M., VILLARINO, A. V., GADINA, M., MCINNES, I. B. & LAURENCE, A. 2015. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med*, 66, 311-28.
- OGDIE, A., MALIHA, S., SHIN, D., LOVE, T. J., BAKER, J., JIANG, Y., CHOI, H. & GELFAND, J. M. 2017. Cause-specific mortality in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*.
- OHKURA, N., KITAGAWA, Y. & SAKAGUCHI, S. 2013. Development and maintenance of regulatory T cells. *Immunity*, 38, 414-23.
- PIKWER, M., BERGSTROM, U., NILSSON, J. A., JACOBSSON, L., BERGLUND, G. & TURESSON, C. 2009. Breast feeding, but not use of oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 68, 526-30.
- PINI, R., CAVALLINI, M. C., PALMIERI, V., MARCHIONNI, N., DI BARI, M., DEVEREUX, R. B., MASOTTI, G. & ROMAN, M. J. 2008. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol*, 51, 2432-9.
- POREDOS, P. & JEZOVIK, M. K. 2015. Markers of preclinical atherosclerosis and their clinical relevance. *Vasa*, 44, 247-56.
- QUADER, Z. S., ZHAO, L., GILLESPIE, C., ET AL. 2017. Sodium intake among persons aged >2 years- United States, 2013-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 66, 324-238.
- REDBERG, R. F., VOGEL, R. A., CRIQUI, M. H., HERRINGTON, D. M., LIMA, J. A. & ROMAN, M. J. 2003. 34th Bethesda Conference: Task force #3--What is the spectrum of current and emerging techniques for the noninvasive measurement of atherosclerosis? *J Am Coll Cardiol*, 41, 1886-98.
- REYNISDOTTIR, G., OLSEN, H., JOSHUA, V., ENGSTROM, M., FORSSLUND, H., KARIMI, R., SKOLD, C. M., NYREN, S., EKLUND, A., GRUNEWALD, J. & CATRINA, A. I. 2016. Signs of immune activation and local inflammation are present in the bronchial tissue of patients with untreated early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 75, 1722-7.
- RITZ, E., KOLEGANOVA, N. & PIECHA, G. 2009. Role of sodium intake in the progression of chronic kidney disease. *J Ren Nutr*, 19, 61-2.
- ROMAN, M. J., DEVEREUX, R. B., KIZER, J. R., LEE, E. T., GALLOWAY, J. M., ALI, T., UMANS, J. G. & HOWARD, B. V. 2007. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*, 50, 197-203.
- ROMAN, M. J., MOELLER, E., DAVIS, A., PAGET, S. A., CROW, M. K., LOCKSHIN, M. D., SAMMARITANO, L., DEVEREUX, R. B., SCHWARTZ, J. E., LEVINE, D. M. & SALMON, J. E. 2006. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*, 144, 249-56.
- SAKAGUCHI, S., ONO, M., SETOGUCHI, R., YAGI, H., HORI, S., FEHERVARI, Z., SHIMIZU, J., TAKAHASHI, T. & NOMURA, T. 2006. Foxp3+ CD25+ CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol Rev*, 212, 8-27.

- SALGADO, E., BES-RASTROLLO, M., DE IRALA, J., CARMONA, L. & GOMEZ-REINO, J. J. 2015. High Sodium Intake Is Associated With Self-Reported Rheumatoid Arthritis: A Cross Sectional and Case Control Analysis Within the SUN Cohort. *Medicine (Baltimore)*, 94, e924.
- SATTAR, N., MCCAREY, D. W., CAPELL, H. & MCINNES, I. B. 2003. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*, 108, 2957-63.
- SCHMIDT, C. & WENDELHAG, I. 1999. How can the variability in ultrasound measurement of intima-media thickness be reduced? Studies of interobserver variability in carotid and femoral arteries. *Clin Physiol*, 19, 45-55.
- SCOTT, I. C., STEER, S., LEWIS, C. M. & COPE, A. P. 2011. Precipitating and perpetuating factors of rheumatoid arthritis immunopathology: linking the triad of genetic predisposition, environmental risk factors and autoimmunity to disease pathogenesis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 25, 447-68.
- SMOLEN, J. S., ALETAHA, D. & MCINNES, I. B. 2016. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 388, 2023-2038.
- SMOLEN, J. S., LANDEWE, R., BREEDVELD, F. C., BUCH, M., BURMESTER, G., DOUGADOS, M., EMERY, P., GAUJOUX-VIALA, C., GOSSEC, L., NAM, J., RAMIRO, S., WINTHROP, K., DE WIT, M., ALETAHA, D., BETTERIDGE, N., BIJLSMA, J. W., BOERS, M., BUTTGEREIT, F., COMBE, B., CUTOLO, M., DAMJANOV, N., HAZES, J. M., KOULOUMAS, M., KVIEN, T. K., MARIETTE, X., PAVELKA, K., VAN RIEL, P. L., RUBBERT-ROTH, A., SCHOLTE-VOSHAAR, M., SCOTT, D. L., SOKKA-ISLER, T., WONG, J. B. & VAN DER HEIJDE, D. 2014. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*, 73, 492-509.
- SOKKA, T., ABELSON, B. & PINCUS, T. 2008. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*, 26, S35-61.
- STAMATELOPOULOS, K., KARATZI, K. & SIDOSSIS, L. S. 2009a. Noninvasive methods for assessing early markers of atherosclerosis: the role of body composition and nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 12, 467-73.
- STAMATELOPOULOS, K. S., KITAS, G. D., PAPAMICHAEL, C. M., CHRYSOHOOU, E., KYRKOU, K., GEORGIOPOULOS, G., PROTOGEROU, A., PANOULAS, V. F., SANDOO, A., TENTOLOURIS, N., MAVRIKAKIS, M. & SFIKAKIS, P. P. 2009b. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes: a comparative study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29, 1702-8.
- STARMANS-KOOL, M. J., STANTON, A. V., XU, Y. Y., MC, G. T. S. A., PARKER, K. H. & HUGHES, A. D. 2011. High dietary salt intake increases carotid blood pressure and wave reflection in normotensive healthy young men. *J Appl Physiol (1985)*, 110, 468-71.
- STRAZZULLO, P., D'ELIA, L., KANDALA, N. B. & CAPPuccio, F. P. 2009. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ*, 339, b4567.
- SUCKLING, R. J., HE, F. J., MARKANDU, N. D. & MACGREGOR, G. A. 2012. Dietary salt influences postprandial plasma sodium concentration and systolic blood pressure. *Kidney Int*, 81, 407-11.
- SUNDSTROM, B., JOHANSSON, I. & RANTAPAA-DAHLQVIST, S. 2015. Interaction between dietary sodium and smoking increases the risk for rheumatoid arthritis: results from a nested case-control study. *Rheumatology (Oxford)*, 54, 487-93.

- TODD, A. S., MACGINLEY, R. J., SCHOLLUM, J. B., JOHNSON, R. J., WILLIAMS, S. M., SUTHERLAND, W. H., MANN, J. I. & WALKER, R. J. 2010. Dietary salt loading impairs arterial vascular reactivity. *Am J Clin Nutr*, 91, 557-64.
- TOUBOUL, P. J., HENNERICI, M. G., MEAIRS, S., ADAMS, H., AMARENCO, P., BORNSTEIN, N., CSIBA, L., DESVARIEUX, M., EBRAHIM, S., FATAR, M., HERNANDEZ HERNANDEZ, R., JAFF, M., KOWNATOR, S., PRATI, P., RUNDEK, T., SITZER, M., SCHMINKE, U., TARDIF, J. C., TAYLOR, A., VICAUT, E., WOO, K. S., ZANNAD, F. & ZUREIK, M. 2007. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*, 23, 75-80.
- TZEMOS, N., LIM, P. O., WONG, S., STRUTHERS, A. D. & MACDONALD, T. M. 2008. Adverse cardiovascular effects of acute salt loading in young normotensive individuals. *Hypertension*, 51, 1525-30.
- USDA 2010. Dietary guidelines for Americans, 2010. 7 ed. Washington, DC.
- VAN DEN HOEK, J., BOSHUIZEN, H. C., ROORDA, L. D., TIJHUIS, G. J., NURMOHAMED, M. T., VAN DEN BOS, G. A. & DEKKER, J. 2017. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol Int*, 37, 487-493.
- VAN DER MEER, J. W. & NETEA, M. G. 2013. A salty taste to autoimmunity. *N Engl J Med*, 368, 2520-1.
- VAN WESEMAEL, T. J., AJEGANOVA, S., HUMPHREYS, J., TERAQ, C., MUHAMMAD, A., SYMMONS, D. P., MACGREGOR, A. J., HAFSTROM, I., TROUW, L. A., VAN DER HELM-VAN MIL, A. H., HUIZINGA, T. W., MIMORI, T., TOES, R. E., MATSUDA, F., SVENSSON, B., VERSTAPPEN, S. M. & VAN DER WOUDE, D. 2016. Smoking is associated with the concurrent presence of multiple autoantibodies in rheumatoid arthritis rather than with anti-citrullinated protein antibodies per se: a multicenter cohort study. *Arthritis Res Ther*, 18, 285.
- VASARA, E., MARAKIS, G., BREDA, J., SKEPASTIANOS, P., HASSAPIDOU, M., KAFATOS, A., RODOPIAOS, N., KOULOURLI, A. A. & CAPPuccio, F. P. 2017. Sodium and Potassium Intake in Healthy Adults in Thessaloniki Greater Metropolitan Area-The Salt Intake in Northern Greece (SING) Study. *Nutrients*, 9.
- VLACHOPOULOS, C., HIRATA, K. & O'ROURKE, M. F. 2001. Pressure-altering agents affect central aortic pressures more than is apparent from upper limb measurements in hypertensive patients: the role of arterial wave reflections. *Hypertension*, 38, 1456-60.
- WANG, K. L., CHENG, H. M., CHUANG, S. Y., SPURGEON, H. A., TING, C. T., LAKATTA, E. G., YIN, F. C., CHOU, P. & CHEN, C. H. 2009. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens*, 27, 461-7.
- WANG, L. & FENG, G. 2004. Rheumatoid arthritis increases the risk of coronary heart disease via vascular endothelial injuries. *Med Hypotheses*, 63, 442-5.
- WENTLAND, A. L., GRIST, T. M. & WIEBEN, O. 2014. Review of MRI-based measurements of pulse wave velocity: a biomarker of arterial stiffness. *Cardiovasc Diagn Ther*, 4, 193-206.
- WHELTON, P. K. 2015. Dietary sodium intake: scientific basis for public policy. *Blood Purif*, 39, 16-20.

WHO 2012. WHO: Guideline: Sodium Intake for Adults and Children. Geneva.

WILKINSON, I., MCENIER, C., SCHILLACI, G., BOUTOUYRIE, P., SEGERS, P., DONALD, A., CHOWIENCZYK, P. 2010. ARTERY Society guidelines for validation of non-invasive haemodynamic measurement devices: Part 1, arterial pulse wave velocity. *Artery Research*, 4, 34-40.

YANG, X., CHANG, Y. & WEI, W. 2016. Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm*, 2016, 6813016.

YILMAZ, R., AKOGLU, H., ALTUN, B., YILDIRIM, T., ARICI, M. & ERDEM, Y. 2012. Dietary salt intake is related to inflammation and albuminuria in primary hypertensive patients. *Eur J Clin Nutr*, 66, 1214-8.

ZHOU, X., ZHANG, L., JI, W. J., YUAN, F., GUO, Z. Z., PANG, B., LUO, T., LIU, X., ZHANG, W. C., JIANG, T. M., ZHANG, Z. & LI, Y. M. 2013. Variation in dietary salt intake induces coordinated dynamics of monocyte subsets and monocyte-platelet aggregates in humans: implications in end organ inflammation. *PLoS One*, 8, e60332.

ZOUNGAS, S. & ASMAR, R. P. 2007. Arterial stiffness and cardiovascular outcome. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 34, 647-51.

ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ Θ., Μ. Δ., ΠΡΩΤΟΓΕΡΟΥ Α., ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ Χ. 2011. Κεντρικές αρτηριακές πιέσεις Μέθοδοι και τεχνολογίες για τη μη επεμβατική εκτίμησή τους. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 28, 351-364.