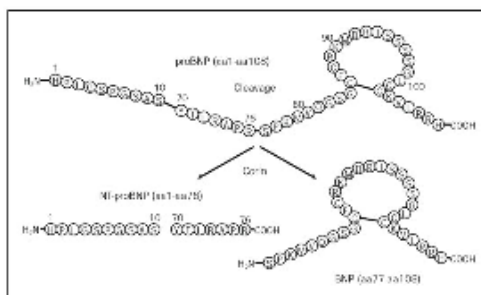




ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ: Μέτρηση του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (*pro-BNP*) σε γενικό πληθυσμό: Μελέτη ΑΤΤΙΚΗ. Συσχέτιση με άλλους βιοχημικούς δείκτες και διατροφικές συνήθειες.



ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΦΡΑΓΚΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΙΣΑΒΕΤ
ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ
ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΥ ΣΜΑΡΑΓΔΗ

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ: ΚΑΤΣΑΓΩΝΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ

Αθήνα 2008



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ: *Μέτρηση του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (pro-BNP) σε γενικό πληθυσμό: Μελέτη ΑΤΤΙΚΗ. Συσχέτιση με άλλους βιοχημικούς δείκτες και διατροφικές συνήθειες.*

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΦΡΑΓΚΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΙΣΑΒΕΤ

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΣ ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ

ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΥ ΣΜΑΡΑΓΔΗ

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ: ΚΑΤΣΑΓΩΝΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ

Αθήνα 2008

Ευχαριστίες

Ιδιαίτερες ευχαριστίες και ευγνωμοσύνη θα ήθελα να εκφράσω στην **Κα Φραγκοπούλου Ελισσάβετ**, Λέκτορα Βιοχημείας για την πολύτιμη υποστήριξη, βοήθεια και καθοδήγηση καθ'όλη την διάρκεια εκπόνησης της πτυχιακής μου εργασίας. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον **Κο Παναγιωτάκο Δημοσθένη**, Λέκτορα στατιστικής και επιδημιολογίας, για την δυνατότητα που μου έδωσε να επεξεργαστώ τα δεδομένα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ και την πολύτιμη βοήθεια του για την διεξαγωγή αυτής της εργασίας. Επιπλέον, την **Κα Αντωνοπούλου Σμαραγδή**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιοχημείας, μέλος της τριμελούς επιτροπής μου, την **Κα Κουρλαμπά Γεωργία** και την **Κα Πεντοπούλου Βίβιαν** υποψήφια Διδάκτωρ, για τις εύστοχες παρατηρήσεις τους κατά την διάρκεια συγγραφής της συγκεκριμένης εργασίας.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την Μάρθα και ιδιαίτερα την Οικογένεια μου για την ηθική και ψυχολογική υποστήριξη που μου παρείχαν και συνεχίζουν να μου παρέχουν όλα αυτά τα χρόνια.

Κατσαγώνη Χριστίνα

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<i>Περίληψη</i>	vi
<i>Abstract</i>	vii

ΚΕΦ. 1 | ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ & ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

11

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
1.2. ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	12
1.3. ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ.....	14
1.4. ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ.....	15
1.4.1. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	15
1.4.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	17
1.5. ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ.....	18
1.6. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ.....	20
1.6.1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	22

ΚΕΦ. 2 | ΑΜΙΝΟΤΕΛΙΚΟ-ΠΡΟΔΡΟΜΟ-ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΟ ΠΕΠΤΙΔΙΟ (NT-proBNP)

25

2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	25
2.2. ΣΥΣΤΗΜΑ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΩΝ ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ (NPS).....	26
2.2.1. ΚΟΛΠΙΚΟ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΟ ΠΕΠΤΙΔΙΟ (ANP).....	26
2.2.2. ΟΥΡΟΔΙΛΑΤΙΝΗ (URODILATIN).....	27
2.2.3. C-ΤΥΠΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΟ ΠΕΠΤΙΔΙΟ.....	28
2.2.4. D-ΤΥΠΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΟ ΠΕΠΤΙΔΙΟ.....	29
2.3. B-ΤΥΠΟΥ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΟ ΠΕΠΤΙΔΙΟ.....	30
2.4. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΟΥ NT-proBNP.....	30
2.5. ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΩΝ ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ.....	32

2.6.	ΑΠΟΙΚΟΔΟΜΗΣΗ ΤΟΥ BNP, proBNP & NT-proBNP.....	33
2.7.	ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΩΝ ΠΕΠΤΙΔΙΩΝ.....	34
2.7.1.	ΑΓΓΕΙΟΔΙΑΣΤΟΛΗ.....	34
2.7.2.	ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ.....	34
2.7.3.	ΟΡΜΟΝΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ.....	35
2.7.4.	ΛΥΣΙΤΡΟΠΙΣΜΟΣ.....	35
2.7.5.	ΑΝΤΙ-ΥΠΕΡΤΡΟΦΙΚΕΣ – ΑΝΤΙ-ΙΝΩΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ.....	36
2.7.6.	ΚΥΤΤΑΡΟΠΡΟΣΤΑΣΙΑ.....	36
2.8.	ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ BNP.....	37
2.9.	ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΟΥ BNP & NT-proBNP ΜΕ ΠΑΘΗΣΕΙΣ.....	38
2.10.	ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΟΥ BNP & NT-proBNP ΜΕ ΑΛΛΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	39
2.11.	ΤΟ BNP ΩΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ.....	41

ΚΕΦ. 3 | ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ

42

3.1.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	43
3.2.	ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΕ ΤΟΥΣ ΟΠΟΙΟΥΣ Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΕΠΗΡΕΑΖΕΙ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ.....	44
3.3.	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΜΟΝΤΕΛΩΝ.....	45
3.4.	ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ.....	49
3.4.1.	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΙΤΑΣ.....	49
3.5.	ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ.....	52
3.5.1.	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΔΙΑΙΤΩΝ ΜΕ ΛΙΠΟΕΙΔΗ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	52
3.5.2.	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΜΕ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ.....	54
3.5.2.1.	ΔΗΜΗΤΡΙΑΚΑ.....	54
3.5.2.2.	ΦΡΟΥΤΑ ΚΑΙ ΛΑΧΑΝΙΚΑ.....	54
3.5.2.3.	ΚΡΕΑΣ.....	55

3.5.2.4.	ΨΑΡΙ.....	56
3.5.2.5.	ΓΑΛΑΚΤΟΚΟΜΙΚΑ.....	57
3.5.2.6.	ΞΗΡΟΙ ΚΑΡΠΟΙ.....	57
3.5.2.7.	ΑΛΚΟΟΛ.....	57
3.5.2.8.	ΚΑΦΕΣ.....	58
3.6.	ΔΙΑΙΤΑ ΚΑΙ BNP, proBNP & NT-proBNP.....	59

ΚΕΦ. 4 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	60
------------------------------------	-----------

4.1.	ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	60
------	-------------------------	----

ΚΕΦ. 5 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	61
-----------------------------	-----------

5.1.	ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	61
5.2.	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	62
5.3.	ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΤΤΙΚΗ	64
5.3.1.	ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ.....	64
5.3.2.	ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ/ΑΠΟΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ.....	64
5.3.3.	ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ.....	66
5.3.3.1.	ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΑΤΤΙΚΗ.....	66
5.3.3.2.	ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	67
5.3.3.2.1.	ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ NT-proBNP	67
5.3.4.	ΜΕΤΡΗΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ.....	68
5.3.5.	ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗ.....	69
5.4.	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	71

6.1.	ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	73
6.1.1.	ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	73
6.1.2.	ΜΕΓΕΘΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	73
6.1.3.	ΒΑΣΙΚΑ ΒΙΟΧΗΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	74
6.2.	ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ NT-proBNP.....	75
6.2.1.	ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ NT-proBNP ΜΕΣΩ ΤΟΥ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΥ ΚΡΙΤΗΡΙΟΥ ΚΟΛΜΟΓΟΡΟV-SMIRNOV.....	75
6.2.2.	ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ NT-proBNP ΜΕΣΩ ΓΡΑΦΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ.....	76
6.2.2.1.	ΙΣΤΟΓΡΑΜΜΑ.....	76
6.2.2.2.	ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ Q-Q.....	76
6.2.2.3.	ΘΗΚΟΓΡΑΜΜΑ NT-proBNP.....	77
6.2.3.	ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΝΟΝΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΛΟΓΑΡΙΘΜΟΥ ΤΟΥ NT-proBNP	78
6.3.	ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ NT-proBNP	79
6.4.	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ & ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ ΣΤΟ NT-proBNP.....	81
6.5.	ΣΧΕΣΗ ΔΜΣ & NT-proBNP.....	84
6.6.	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗΣ & ΚΑΘΑΡΣΗΣ ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗΣ ΣΤΟ NT-proBNP	86
6.7.	ΕΥΡΟΣ ΤΙΜΩΝ NT-proBNP ΣΤΟΝ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	87
6.8.	ΔΙΑΤΡΟΦΗ & NT-proBNP.....	88
6.9.	ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ & NT-proBNP.....	92
6.10.	ΜΟΝΤΕΛΟ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΓΡΑΜΜΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ.....	96

7.1	ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	99
-----	---------------	----

Περίληψη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) είναι ένα πεπτίδιο που συντίθεται ως pre-pro-ορμόνη. Το pre-proBNP μετατρέπεται στο pro-BNP, το οποίο κατά την έκκριση του διασπάται στο βιολογικά ενεργό BNP, και το βιολογικά αδρανές αμινοτελικό άκρο του που καλείται NT-proBNP. Πολυάριθμες κλινικές δοκιμές έχουν υποδείξει την κλινική χρησιμότητα του NT-proBNP ως δείκτη διάγνωσης ασθενών με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και αριστερή κοιλιακή συστολική δυσλειτουργία. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα επίπεδα του συγκεκριμένου πεπτιδίου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη στεφανιαίων συνδρόμων και σε φαινομενικά υγιείς πληθυσμούς. Επίσης, είναι πλέον γνωστή η προστατευτική δράση της διατροφής έναντι στο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και φλεγμονής.

ΣΚΟΠΟΣ: Η διερεύνηση της ύπαρξης σχέσης μεταξύ διαφόρων διατροφικών συνηθειών και βιοχημικών παραγόντων με τα επίπεδα NT-proBNP σε φαινομενικά υγιή πληθυσμό.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Αναλύθηκαν 493 άτομα (224 γυναίκες ηλικίας $40,38 \pm 12,39$ και 269 άντρες ηλικίας $40,89 \pm 12,07$) από το σύνολο του πληθυσμού της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ. Τα επίπεδα του NT-pro-BNP μετρήθηκαν στον ορό με ανοσοδοκιμασία ηλεκτροχημειοφωταύγειας (Roche Diagnostics).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Από το συνολικό πληθυσμό της παρούσας μελέτης ($N=493$), ένα ποσοστό περίπου 21%, έδωσε μη ανιχνεύσιμες τιμές NT-proBNP, δηλαδή τιμές $<5\text{pg/ml}$. Το υπόλοιπο 79% του δείγματος έδωσε κανονικά ανιχνεύσιμες τιμές NT-proBNP. Η στατιστική ανάλυση στα άτομα με ανιχνεύσιμες τιμές πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το λογάριθμο του NT-proBNP ($\log\text{NT-proBNP}$) που βρέθηκε ότι ακολουθεί κανονική κατανομή. Μέσω πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης διαπιστώθηκε ότι οι άντρες συγκριτικά με τις γυναίκες έχουν μικρότερα επίπεδα NT-proBNP κατά $1,79\text{pg/ml}$ ($B \pm T.Σ. = -1,79 \pm 1,10$, $P < 0,001$), καθώς και ότι αύξηση της ηλικίας κατά 10 έτη συνεπάγεται αύξηση των επιπέδων NT-proBNP κατά $10,2\text{pg/ml}$ ($B \pm T.Σ. = 1,02 \pm 1,00$, $P < 0,001$). Τα επίπεδα κρεατινίνης σχετίστηκαν επίσης θετικά με τα επίπεδα NT-proBNP, αφού αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης κατά $0,5\text{mg/dl}$ συνεπάγεται αύξηση των επιπέδων NT-proBNP κατά $8,4\text{pg/ml}$ ($B \pm T.Σ. = 1,68 \pm 1,28$, $P = 0,035$), ενώ αύξηση των επιπέδων γλυκόζης κατά 10mg/dl φαίνεται να προκαλεί αύξηση των επιπέδων NT-proBNP κατά 10pg/ml ($B \pm T.Σ. = 1,00 \pm 1,00$, $P = 0,036$). Αντίστροφη σχέση προέκυψε μεταξύ ΔΜΣ και των επιπέδων NT-proBNP. Συγκεκριμένα, προκύπτει ότι αύξηση του κατά 1kg/m^2 συνεπάγεται μείωση των επιπέδων NT-proBNP κατά $1,02\text{pg/ml}$ ($B \pm T.Σ. = 1,02 \pm 0,01$, $P = 0,013$). Δεν βρέθηκε στατιστικώς σημαντική σχέση με τα επίπεδα NT-proBNP και των διατροφικών συνηθειών του πληθυσμού. Όλα τα παραπάνω προέκυψαν λαμβάνοντας υπόψη διάφορους συγχυτικούς παράγοντες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα επίπεδα του NT-pro-BNP εξαρτώνται από το φύλο, σχετίζονται θετικά με την ηλικία, τα επίπεδα κρεατινίνης ορού και τα επίπεδα γλυκόζης ορού ενώ σχετίζονται αρνητικά με το δείκτη μάζας σώματος. Μη στατιστικά σημαντική σχέση προκύπτει μεταξύ διατροφής και επιπέδων NT-proBNP.

A

bstract

INTRODUCTION: The brain natriuretic peptide (BNP) is a peptide composed as a preprohormone. The pre-proBNP is clived into pro-BNP, which during its secretion it is decomposed into the biologically active BNP and the biologically inactive aminotelic terminal, called NT-proBNP. Numerous clinical tests have indicated the clinical usefulness of NT-proBNP as a diagnostic marker in cases of patients suffering from a congestive cardiac failure as well as a left ventricular systolic dysfunction. Recent studies show that the levels of this particular peptide can be used as predictive markers for coronary syndrome in apparently healthy populations. Additionally, the protective role of nutrition against the risk of cardiovascular disease and inflammation is already known.

OBJECTIVES: To exam the existence of a possible relationship between varying dietary habits and biochemical factors with the NT-proBNP levels in apparently healthy populations.

SAMPLE-METHODOLOGY: A sub-population of the ATTICA study consist of 493 subjects (224 females aging 40.38 ± 12.39 and 269 males aging 40.89 ± 12.07) were analyzed. The serum NT-proBNP levels were measured using electro chemiluminescence immunoassay (Roche Diagnostics).

RESULTS: A percentage of 21% of the total population of the present study had undetected NT-proBNP values ($<5\text{pg/ml}$). The remaining 79% of the population had detectable NT-proBNP values. The statistical analysis was performed to 79% of the population using logNT-proBNP values, that was found to follow a normal distribution. The multiple linear regression model, revealed that males have lower NT-proBNP levels compared with females -1.79pg/ml ($B \pm SE = -1.79 \pm 1.10$, $P_v < 0.001$), as well as that an increase in the age per 10 years entails an increase of 10.2pg/ml ($B \pm SE = 1.02 \pm 1.00$, $P_v < 0.001$) in the NT-proBNP levels. Moreover the analysis revealed that an increase of 0.5mg/dl in the creatinine levels entails an increase of 8.4pg/ml ($B \pm SE = 1.68 \pm 1.28$, $P_v = 0.035$) and an increase of 10mg/dl in the serum glucose levels seems to induce a rise of 10.0pg/ml ($B \pm SE = 1.00 \pm 1.00$, $P_v = 0.036$) in the NT-proBNP levels. A negative relation was noticed between BMI and the NT-proBNP levels, since a rise of 1kg/m^2 in BMI entails a reduction of 1.02pg/ml ($B \pm SE = 1.02 \pm 1.01$, $P_v = 0.013$) in the NT-proBNP levels. There was no statistical importance relationship between the NT-proBNP levels and the nutritional habits of the population. All the above results were found taking under consideration several biochemical factors as covariances.

CONCLUSIONS: The NT-proBNP levels depend on the gender, are positively related to age, creatinine levels as well as serum glucose levels, whereas they are negatively related to body mass index. Of no statistical importance was found to be the relationship between the NT-proBNP levels and nutritional habits of the population.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

AAG	Αλκυλοακετυλογλυκερόλης
AgII	Αγγειοτενσίνη II
AHA	Αμερικανική Εταιρεία Καρδιολογίας
ALA	Αλανίνη
Apo-	Απολιποπρωτεΐνη-
ANP	Κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο ή Α-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο
BNP	Εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο
BNP	Εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο
bFGF	Βασικός παράγοντας ανάπτυξης των ινωβλαστών
CNP	C-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο
CVD	Καρδιαγγειακή νόσος
CPE	Καρδιο-πνευμονικό οίδημα
CRP	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
CAMs	Μόρια προσκόλλησης
cAMP	Κυκλική τριφωσφορική αδενοσίνη
cGMP	Κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη
CHD	Στεφανιαία νόσος
CHO	Υδατάνθρακες
DHA	Εικοσιδεξανοϊκό οξύ
DNP	D-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
EDTA	Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ
Ε.Σ.Υ.Ε.	Εθνική Στατιστική Υπηρεσία Ελλάδος
EPA	Εικοσαπεντανοϊκό οξύ
ET-1	Ενδοθηλίνη
FAAs	Ελεύθερα λιπαρά οξέα
FAT	Λίπη
GI	Γλυκαιμικός δείκτης
GFR	Ρυθμός σπειραματικής διήθησης
GL	Γλυκαιμικό Φορτίο
GM-CSF	Παράγοντας διέγερσης των αποικιών κοκκιοκυττάρων μακροφάγων (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)
GTP	Τριφωσφορική γουανοσίνη
HbA1c	Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη
HIV/AIDS	Ιός Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας

HDL	Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
HF	Καρδιακή ανεπάρκεια
HRE	Hormone response element, στοιχείο αποκρινόμενο σε ορμόνες
I-CAM	Ενδοκυτταρικό μόριο προσκόλλησης
Ig-	Ανοσοσφαιρίνη-
IL-	Ιντερλευκίνη-
IMA	Αλβουμίνη τροποποιούμενη από ισχαιμία
LDL	Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
Lpa	Λιποπρωτεΐνη α
LPS	Λιποπολυσακχαρίτης
logNT-proBNP	Λογάριθμος NT-proBNP
MCP1	Πρωτεΐνη χημειοτακτισμού μονοκυττάρων
MMP-9	Μεταλλοπρωτεϊνάση-9
MPO	μυελοπεροξυδάση
MUFA	Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα
NEP	Ουδέτερη Ενδοπεπτιδάση
NT-ANR	Αμινοτελικό Α-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο
NT-proBNP	Αμινοτελικό-πρόδρομο εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο
NO	Οξείδιο του Αζώτου
NPR-	Νατριουρητικός υποδοχέας
NPS	Νατριουρητικά πεπτίδια
NYHA	New York Heart Association
OxLDL	Οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
PAF	Παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων
PCR	Αλυσωτή αντίδραση πολυμεράσης
PAPP-A	Πρωτεΐνη πλάσματος σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη -Α
PDGF	Παραγόμενος από τα αιμοπετάλια παράγοντας ανάπτυξης
PRO	Πρωτεΐνες
pro-BNP	Πρόδρομο εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο
ΠΘΦΑ	Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα
Π.Ο.Υ.	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
SFA	Κορεσμένα λιπαρά οξέα
sSSCD40L	Υδατοδιαλυτό ιόν-SSCD40
TGF	Αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού
TnI	Καρδιακή τροπονίνη I
TnT	Καρδιακή τροπονίνη T

TNF-(α)	Ογκονεκρωτικός παράγοντας (παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α)
V-CAM	Αγγειακό μόριο προσκόλλησης
VEGF	Αγγειακός επιδερμικός παράγοντας ανάπτυξης
VLDL	Λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας

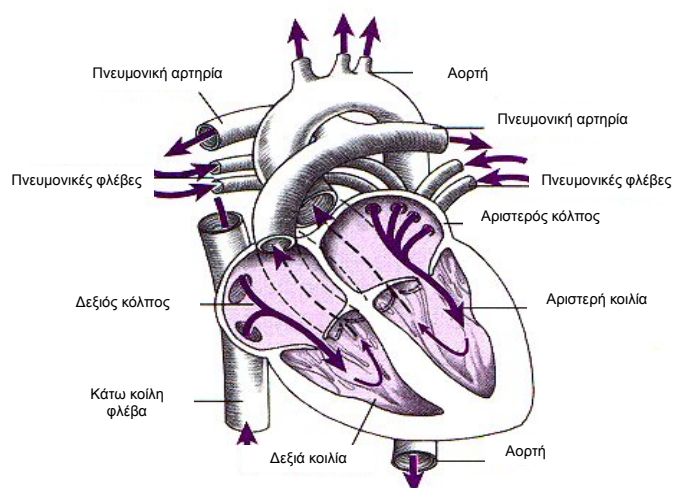
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ & ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

Κ
Ε
Φ
Α
Λ
Λ
Ι
Ο
1^ο

1.1. Εισαγωγή

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα (CVD) είναι από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Πριν το 1900, οι μολυσματικές ασθένειες και ο υποσιτισμός αποτελούσαν τις πιο γνωστές αιτίες θανάτου στον κόσμο, ενώ τα CVD ήταν υπεύθυνα για <10% των συνολικών θανάτων. Σήμερα, το ποσοστό αυτό ανέρχεται κατά μέσο όρο στο 30%, με τις οικονομικά ισχυρές χώρες να «αγγίζουν» το 40%, ενώ οι μετρίου και χαμηλού εισοδήματος χώρες το 28%. [1]

Από τις παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος, όπως είναι η υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια, η βαλβιδοπάθεια, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η ρευματική καρδιοπάθεια κ.α., η στεφανιαία νόσος αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θανάτου, τόσο στον αναπτυγμένο όσο και στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Τις τελευταίες δεκαετίες πολλές διεθνείς επιδημιολογικές μελέτες έχουν διερευνήσει το αιτιολογικό σύμπλεγμα της στεφανιαίας νόσου αναδεικνύοντας διάφορους παράγοντες κινδύνου, μερικοί εκ των οποίων συνδέονται άμεσα με τον σύγχρονο τρόπο ζωής. [2]



[American Medical women's Assosiation]

1.2. Καρδιακή Ανεπάρκεια

Καρδιακή ανεπάρκεια υπάρχει όταν κάποια διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας συνεπάγεται αδυναμία παροχής αίματος σε ποσότητα επαρκή για την κάλυψη των μεταβολικών αναγκών των ιστών και οργάνων του σώματος [3]. Είναι μια πολύ σοβαρή κατάσταση που εμφανίζεται συχνότερα σε ηλικιωμένους. Η επίπτωση της νόσου είναι περίπου 1/100 άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών και ανεξάρτητα από την αιτία, η πρόγνωση είναι ανεπαρκής. Περίπου 50% των ασθενών πεθαίνει εντός 2 ετών από την εμφάνιση της νόσου, αν και η φαρμακοθεραπεία βελτιώνει σημαντικά την νοσηρότητα [4].

Πίνακας 1.1: Πιθανά αίτια καρδιακής ανεπάρκειας

Ιδιοπαθή
<i>Ιδιοπαθής συμφορητική (διατακτική) μυοκαρδιοπάθεια</i>
<i>Ιδιοπαθής περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια</i>
<i>Ιδιοπαθής Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια</i>
Στεφανιαία Νόσος
<i>Οξεία ισχαιμία</i>
<i>Ανεύρυσμα της αριστερής κοιλίας</i>
<i>Ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια</i>
Υπερφόρτωση Πίεσης
<i>Υπέρταση</i>
<i>Στένωση αορτής</i>
Υπερφόρτωση Όγκου
<i>Ανεπάρκεια της μιτροειδούς</i>
<i>Ανεπάρκεια της αορτής</i>
Τοξικές ουσίες
<i>Αιθανόλη</i>
<i>Κοκαΐνη</i>
<i>Δοξορουβικίνη (Adriamycin)</i>
Μεταβολικά- Ενδοκρινικά
<i>Έλλειψη Θειαμίνης</i>
<i>Διαβήτης</i>
<i>Θυρεοτοξίκωση</i>
Διηθητικά
<i>Αμυλοείδωση</i>
<i>Αιμοχρωμάτωση</i>
Φλεγμονώδη
<i>Ιογενής Μυοκαρδίτιδα</i>

Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να είναι αποτέλεσμα ενός μεγάλου αριθμού ετερογενών διαταραχών (Πίνακας 1.1) [3]. Ωστόσο, κάθε ασθένεια που μπορεί να επηρεάσει την καρδιά και το κυκλοφορικό σύστημα, μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια.

Η πιο κοινή αιτία καρδιακής ανεπάρκειας είναι η στεφανιαία νόσος, όπου λόγω του περιορισμού της κυκλοφορίας του αίματος στις στεφανιαίες αρτηρίες, και ως εκ τούτου του οξυγόνου και των θρεπτικών ουσιών προς το μυοκάρδιο, μπορεί να επηρεαστεί η απόδοση της καρδιάς [4].

Η καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με διάφορα συμπτώματα, τα οποία οφείλονται στην αδυναμία πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και/ή την αδυναμία κένωσής της, που περιλαμβάνουν δύσπνοια και κούραση λόγω άσκησης. Τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας οφείλονται σε μη επαρκή αιμάτωση, φλεβική συμφόρηση και διαταραχές της ισορροπίας ύδατος και ηλεκτρολυτών.

Στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί του σώματος καθίστανται αναποτελεσματικοί και οι προκύπτουσες δευτερογενείς φυσιολογικές δράσεις συμβάλλουν στην εξέλιξη της πάθησης. Η θεραπεία στοχεύει στη βελτίωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, τον έλεγχο των δευτερογενών δράσεων που οδηγούν στην εμφάνιση των συμπτωμάτων και την καθυστέρηση της εξέλιξης της ασθένειας. Η φαρμακοθεραπεία ενδείκνυται σε όλους τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια για τον έλεγχο των συμπτωμάτων, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την επιμήκυνση της επιβίωσης [5]. Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μπορούν να διακριθούν σύμφωνα με τη λειτουργική τους κατάσταση χρησιμοποιώντας το σύστημα κατάταξης της New York Heart Association (NYHA) (Πίνακας 1.2).

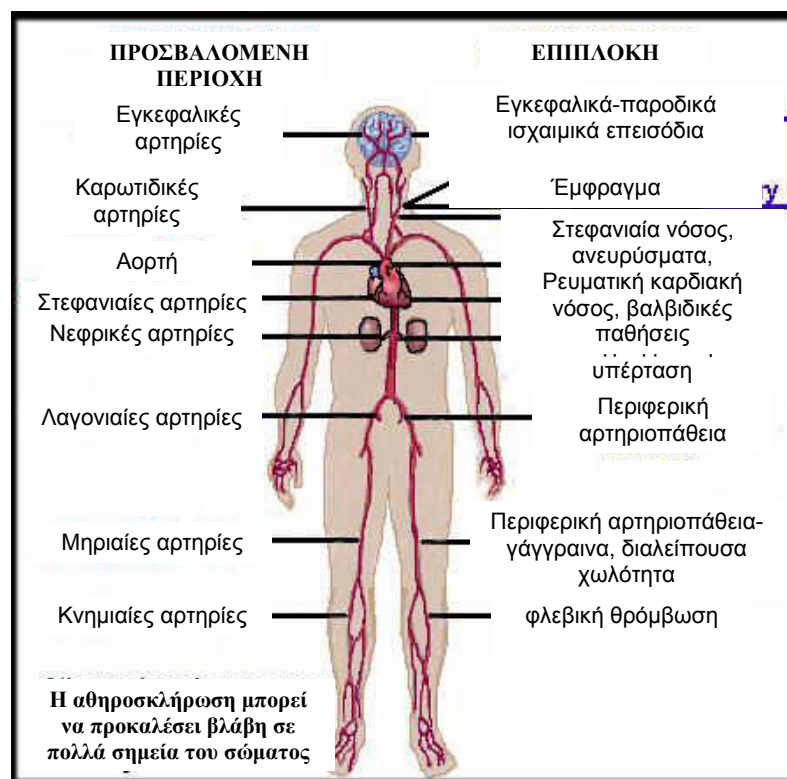
Πίνακας 1.2: Ταξινόμηση και λειτουργική κατάσταση των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA).

Σοβαρότητα καρδιακής ανεπάρκειας	Συμπτώματα
I	Χωρίς συμπτώματα με συνήθη φυσική δραστηριότητα (βάδισμα ή ανέβασμα σκαλιών).
II	Ελαφρύς περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας με εμφάνιση δύσπνοιας με μέτρια ή σοβαρή προσπάθεια (ανέβασμα σκαλιών ή ανηφορικό βάδισμα).
III	Σημαντικός περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας, μικρότερη από τη φυσιολογική φυσική δραστηριότητα που προκαλεί δύσπνοια (περιορίζοντας την απόσταση βαδίσματος και το ανέβασμα σκαλιών).
IV	Σοβαρή ανικανότητα, δύσπνοια σε κατάσταση ανάπαυσης (ο ασθενής αδυνατεί να εκτελέσει τις λειτουργίες της φυσικής δραστηριότητας χωρίς ταλαιπωρία).

Οι στόχοι της φαρμακοθεραπείας είναι ο έλεγχος των συμπτωμάτων και η βελτίωση της επιβίωσης. Τα διουρητικά αποτελούν τη συνήθη συμπληρωματική θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα στη διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια και σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της συστολικής καρδιακής ανεπάρκειας. Οι β-αποκλειστές και χαμηλές δόσεις σπιρονολακτόνης έχουν δείξει ότι βελτιώνουν τη νοσηρότητα και θνησιμότητα, ενώ διγοξίνη δεν επηρεάζει τη θνησιμότητα αλλά έχει δείξει ότι βελτιώνει τα συμπτώματα και μειώνει το ρυθμό εισαγωγών στο νοσοκομείο [6].

1.3. Στεφανιαία νόσος

Το κλινικό εύρος της στεφανιαίας νόσου εκτείνεται από τη σιωπηλή (ασυμπτωματική) ισχαιμία μέχρι την χρόνια σταθερή στηθάγχη, την ασταθή στηθάγχη, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, την ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Τα κλινικά σύνδρομα της στεφανιαίας καρδιοπάθειας οφείλονται, κατά το μέγιστο μέρος, σε αθηροσκλήρυνση των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών [3]. Όταν η αθηροσκλήρωση εντοπίζεται στα στεφανιαία αγγεία προκαλεί τη στηθάγχη (σταθερή και ασταθή) και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, στα αγγεία του εγκεφάλου προκαλεί ισχαιμικά έμφρακτα και ισχαιμικά παροδικά εγκεφαλικά επεισόδια, ενώ στα περιφερικά αγγεία προκαλεί διαλείπουσα χωλότητα (πόνος κατά την κίνηση του άκρου που οφείλεται σε στένωση ή απόφραξη των περιφερικών αγγείων) [7]. Η διαδικασία της αθηροσκληρωτικής νόσου υπάρχει σε κάποιο βαθμό σε όλες σχεδόν τις ηλικίες και στα δύο φύλα, αλλά η έκταση της διαφέρει σε κάθε συγκεκριμένο άτομο και κατά ένα μέρος εξαρτάται από το γενετικό υπόστρωμα, τους παράγοντες κινδύνου και τις τοπικές αιμοδυναμικές συνθήκες.



Εικόνα 1.1: Βλάβες που προκαλεί η αθηροσκλήρωση στις αρτηρίες του σώματος. [8]

1.4. Αθηροσκλήρυνση

1.4.1. Παθοφυσιολογία

Το εναρκτήριο γεγονός για την δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας είναι η βλάβη του αγγειακού ενδοθηλίου. Για την δημιουργία της αρχικής βλάβης είχε αρχικά υιοθετηθεί παγκοσμίως το μοντέλο της «απόκρισης στον τραυματισμό του ενδοθηλίου» [9]. Στη συνέχεια αναπτύχθηκε η θεωρία της «οξειδωτικής τροποποίησης», όπου θέση κλειδί κατέχει η οξειδωμένη LDL. Τα τελευταία χρόνια θεωρείται ότι η φλεγμονή, η θρόμβωση και η οξείδωση παίζουν εξίσου σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου με τον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF) να κατέχει κεντρικό ρόλο σ' αυτούς τους μηχανισμούς [10].

Το υγιές ενδοθήλιο αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή του αγγειακού τόνου, παράγοντας αγγειοδραστικές ουσίες. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι η πρώτη διαταραχή που μπορεί να μετρηθεί στα αθηροκληριντικά αγγεία. Η αλλοίωση αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση μακροφάγων (που προέρχονται από μονοκύτταρα της κυκλοφορίας) και λιποειδών (κυρίως λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας) στη θέση της αγγειακής βλάβης. Οι χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες οξειδώνονται και προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα, δημιουργώντας αφρώδη κύτταρα. Στη συνέχεια τα διεγερμένα αυτά κύτταρα μέσω της έκκρισης κυτοκινών (IL-1, TNF- α , IL-6), παραγόντων φλεγμονής και θρόμβωσης (π.χ. CRP, ινωδογόνο, αμυλοειδές A), μορίων προσκόλλησης (I-CAM, V-CAM) και άλλων ουσιών (π.χ. ομοκυστεΐνη), διεγείρουν τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών κυττάρων και ινοβλαστών [11].

Το μεγαλύτερο ποσοστό των λιποειδών στα αφρώδη κύτταρα είναι χοληστερόλη και εστέρες χοληστερόλης. Καθώς τα αφρώδη κύτταρα πολλαπλασιάζονται, τα λιποειδικά συστατικά τους συσσωρεύονται με τη μορφή των λιποειδών γραμμώσεων. Αυτές τελικά επεκτείνονται, κλείνουν τον αρτηριακό αυλό σε βαθμό που μπορεί να εμφανιστεί στένωση και παρεμπόδιση της ροής του αίματος [11].

Άτομα με οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου και άλλους παράγοντες κινδύνου, θεωρείται ότι παρουσιάζουν μειωμένη λειτουργική ικανότητα του ενδοθηλίου και ειδικότερα ελαττωμένη παραγωγή του οξειδίου του αζώτου, μιας πλειοτροπικής ουσίας, με αποτέλεσμα την ευκολότερη δημιουργία της βλάβης [7].

Ο σχηματισμός αθηροματικών πλακών εμφανίζεται κυρίως σε αγγεία ατόμων με αυξημένα επίπεδα LDL-χοληστερόλης και σε σημεία όπου επικρατούν ειδικές αιμοδυναμικές συνθήκες αυξημένης στροβιλώδους ροής αίματος (π.χ. στα σημεία διχασμού των αρτηριών), όπου ο τραυματισμός των αγγείων είναι ευκολότερος [9]. Στον πίνακα 1.3 φαίνονται τα στάδια δημιουργίας της αθηροματικής πλάκας.

Πίνακας 1.3: Στάδια αθηροσκλήρωσης [12]

- *Αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών παραγόντων (PAF).*
- *Τραυματισμός του ενδοθηλίου σε αγγεία ατόμων με αυξημένα επίπεδα LDL-χοληστερόλης και σε σημεία όπου επικρατούν ειδικές αιμοδυναμικές συνθήκες αυξημένης στροβιλώδους ροής αίματος (π.χ. στα σημεία διχασμού των αρτηριών).*
- *Είσοδος και παγίδευση της LDL-χοληστερόλης στον υπενδοθηλιακό χώρο.*
- *Οξείδωση της LDL από τα μακροφάγα, τα λεία μυϊκά κύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα.*
- *Κατά την οξείδωση παραγωγή PAF και οξείδωση φωσφολιποειδών.*
- *Ενεργοποίηση της χημειοταξίας των μονοκυττάρων στη θέση της αγγειακής βλάβης, είσοδος στο ενδοθήλιο και παρεμπόδιση της εξόδου αυτών από τον υπενδοθηλιακό χώρο.*
- *Μετατροπή των μονοκυττάρων σε μακροφάγα. Τα μακροφάγα ενδοκυττάρουν την οξειδωμένη LDL και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα.*
- *Απελευθέρωση ενζύμων και τοξικών ουσιών από τα μακροφάγα, προκαλώντας απόπτωση του ενδοθηλίου. Προσκόλληση αιμοπεταλίων στη θέση της βλάβης.*
- *Αυξητικοί παράγοντες από τα αιμοπετάλια και τα μακροφάγα, διεγείρουν την τη μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών κυττάρων και ινοβλαστών.*
- *Σχηματισμός ινώδους αλλοίωσης του έσω χιτώνα ή ινώδους καλύπτρας πάνω σε ένα πλούσιο σε λιποειδή πυρήνα.*
- *Στένωση αυλού του αγγείου και ελάττωση της ροής του αίματος προς το αγγείο.*
- *Νέκρωση των κυττάρων αυτών λόγω συσσώρευσης λιποειδών. Δημιουργία ελεύθερης δεξαμενής λιποειδών στο πυρήνα της πλάκας.*
- *Πιθανότητα ρήξης της αθηροματικής πλάκας και την δημιουργία θρόμβωσης.*

1.4.2. Παράγοντες Κινδύνου

Ο όρος παράγοντες κινδύνου περιγράφει εκείνα τα χαρακτηριστικά, τα οποία έχει βρεθεί ότι αυξάνουν τις πιθανότητες εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου [13].

Η προχωρημένη ηλικία, το ανδρικό φύλο και το οικογενειακό ιστορικό πρόωρης αθηροσκλήρυνσης θεωρούνται μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου. Με την πρόοδο της ηλικίας ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου αυξάνεται. Ο κίνδυνος αυτός είναι ανεξάρτητος των άλλων παραγόντων κινδύνου που συνυπάρχουν. Η αύξηση δηλαδή του αθηρωματικού φορτίου με την πάροδο της ηλικίας, συμβαίνει ανεξαρτήτως της δράσης των άλλων παραγόντων κινδύνου [2]. Σε κάθε συγκεκριμένη ηλικία ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου είναι μεγαλύτερος στους άνδρες, ενώ στις γυναίκες η νόσος τείνει να εκδηλώνεται κατά μέσο όρο 10 περίπου χρόνια αργότερα σε σύγκριση με τους άνδρες (άνδρες > 55 έτη, γυναίκες > 65 έτη). Η διαφορά αυτή οφείλεται, εν μέρει, στις προστατευτικές επιδράσεις των οιστρογόνων όπως δείχνουν η σημαντική αύξηση της στεφανιαίας νόσου μετά την εμμηνόπαυση και η άμβλυνση αυτής της αύξησης με τη χορήγηση οιστρογόνων κατά τη μετεμμηνόπαυσιακή περίοδο [3].

Πίνακας. 1.4: Παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου

Μη τροποποιήσιμοι
<i>Μεγάλη Ηλικία</i>
<i>Ανδρικό φύλο</i>
<i>Οικογενειακό ιστορικό</i>
Τροποποιήσιμοι, αυτοτελείς παράγοντες κινδύνου
<i>Υπερλιπιδαιμία</i>
<i>Υπέρταση</i>
<i>Σακχαρώδης Διαβήτης/ Δυσανεξία στη γλυκόζη</i>
<i>Κάπνισμα</i>
Άλλοι τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου
<i>Παχυσαρκία</i>
<i>Καθιστική ζωή</i>
<i>Υπερομοκυστεϊναιμία</i>
<i>Αυξημένη λιποπρωτεΐνη α</i>
<i>Αυξημένο ινωδογόνο</i>
<i>Ελαττωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα</i>
<i>(αυξημένος αναστολέας ενεργοποιητή του ινωδογόνου)</i>

Το θετικό οικογενειακό ιστορικό και ιδιαίτερα η παρουσία πρώιμου ιστορικού εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αιφνίδιου θανάτου σε πρώτου βαθμού συγγενείς (<55ετών για τους άνδρες και <65 ετών για τις γυναίκες αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης οξέος στεφανιαίου επεισοδίου [8].

Άλλοι παράγοντες κινδύνου μπορούν κατά μεγάλο μέρος να τροποποιηθούν και η αντιμετώπιση τους μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης αθηροσκλήρυνσης.

Όλοι οι παράγοντες κινδύνου μπορεί να επηρεάζουν ο ένας τον άλλον. Για παράδειγμα, το οικογενειακό ιστορικό εμπλέκεται στα αυξημένα επίπεδα LDL-χοληστερόλης. Επιπλέον, το αντρικό φύλο σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα HDL-χοληστερόλης. Αν ένας παράγοντας κινδύνου δεν επηρεάζει κάποιον άλλο ήδη γνωστό παράγοντα, τότε καλείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου [13].

1.5. Φλεγμονή και στεφανιαία νόσος

Διάφορες κλινικές μελέτες, έχουν ήδη καταδείξει τη σχέση ανάμεσα στη φλεγμονή και τα επίπεδα των διαφόρων κυκλοφορούντων στο αίμα παραγόντων φλεγμονής, με τη μελλοντική εμφάνιση διαφόρων καρδιαγγειακών νοσημάτων, τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε πάσχοντες από στεφανιαία νόσο [14]. Ανάμεσα στους διάφορους φλεγμονώδεις παράγοντες είναι, ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF), η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), που ανήκουν στη κατηγορία των κυτταροκινών, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και τα μόρια προσκόλλησης (I-CAM, V-CAM) [15].

Η IL-6 είναι ο αρχικός καθοριστικός παράγοντας για την παραγωγή της CRP από το ήπαρ. Επιπλέον, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα IL-6 στον ορό [15], ενώ η αύξηση αυτή σχετίζεται με καρδιαγγειακή θνητότητα σε ηλικιωμένα άτομα [16]. Φαίνεται, λοιπόν, ότι η IL-6 κατέχει «θέση-κλειδί» στην ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου μέσω ενός αριθμού διαφορετικών μηχανισμών (μεταβολικά, ενδοθηλιακά, διαδικασία πήξεως). Η IL-6 αυξάνει την βασική απορρόφηση της γλυκόζης, μεταβάλλοντας την ευαισθησία των κυττάρων στην ινσουλίνη. Συγχρόνως, αυξάνει την απελευθέρωση μορίων προσκόλλησης από τον ενδοθήλιο, την παραγωγή ινωδογόνου από το ήπαρ και την συσσώρευση των αιμοπεταλίων [17].

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (TNF-α) συμμετέχει στην αθηροσκληρωτική διαδικασία αυξάνοντας την παραγωγή της IL-6 και της IL-1 [15], ενώ παράλληλα με άλλες κυτταροκίνες προωθεί την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι επηρεάζει το μεταβολισμό των λιποειδών, αυξάνοντας τη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων (υπερτριγλυκεριδαιμία) και μειώνοντας τα επίπεδα της χοληστερόλης (υποχοληστερολαιμία) [18].

Από όλους τους φλεγμονώδεις παράγοντες, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) είναι η περισσότερο μελετημένη. Παραγόμενη από το ήπαρ σε απάντηση στην IL-6, η CRP είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης, η οποία χρησιμεύει ως μόριο αναγνώρισης από το εγγενές ανοσοποιητικό σύστημα [19]. Πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν ότι η CRP έχει ενεργό ρόλο στη διαδικασία της αθηρογένεσης. Μάλιστα αυξημένα επίπεδα της CRP στον ορό έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία σύνδρομα σε ασθενείς με εγκατεστημένη και μη εγκατεστημένη στηθάγχη [20].

Συγκεκριμένα, η CRP δρα ως μεσολαβητής για την πρόσληψη των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) από τα μακροφάγα, ενώ παράλληλα ενισχύει την δράση των κυτταροκινών, κυρίως της IL-6 και TNF-α, για την απελευθέρωση μονοκυττάρων. Επίσης, μεσολαβεί για την είσοδο της πρωτεΐνης χημειοτακτισμού των μονοκυττάρων (MCP-1) στο ενδοθηλιακό κύτταρο, της πρωτεΐνης που παίζει βασικό ρόλο για την επιστράτευση των μονοκυττάρων στις περιοχές όπου υπάρχει τραύμα και μόλυνση [21]. Με αυτό τον τρόπο προκαλεί την έκκριση των μορίων προσκόλλησης I-CAM (*intercellular adhesion molecule-I*) και V-CAM (*vascular cellular adhesion molecule*) [15].

Ένας μεγάλος αριθμός επιδημιολογικών μελετών υποστηρίζει ότι η CRP είναι ανεξάρτητος ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για καρδιαγγειακό κίνδυνο τόσο σε φαινομενικά υγιή πληθυσμό όσο και σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα [19,22]. Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν ότι ενδεδειγμένος έλεγχος των μελετών αυτών δεν συγκεντρώνει αρκετά στοιχεία, ώστε η μέτρηση των επιπέδων της CRP στον ορό να θεωρηθεί ως εξέταση ρουτίνας για την πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου [22,23].

Τα μόρια προσκόλλησης ICAM και VCAM είναι μέλη της οικογένειας των ανοσοσφαιρινών. Αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μορίων προσκόλλησης (CAMs) και των ενεργοποιημένων υποδοχέων τους πάνω στα λευκοκύτταρα έχει ως αποτέλεσμα την σταθεροποίηση της προσκόλλησης και την ενσωμάτωση των λευκοκυττάρων μέσα στη μεμβράνη του ενδοθηλίου [24]. Το VCAM δεν εκκρίνεται υπό φυσιολογικές συνθήκες, ενώ παράγεται ταχύτατα σε προ-αθηροματικές καταστάσεις [25]. Αιμοπετάλια και ενδοθηλιακά κύτταρα μπορούν επίσης να συνδεθούν με τα μόρια προσκόλλησης, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει φαινόμενα όπως αυτό της αιμόστασης και της θρόμβωσης σε τραυματισμένα αγγεία αναπτύσσοντας και προωθώντας το φαινόμενο της αθηροσκλήρωσης [24].

1.6. Επιδημιολογία Στεφανιαίας Νόσου

Στο πρώτο ήμισυ του 20^{ου} αιώνα πραγματοποιήθηκαν τα πρώτα σημαντικά βήματα για τον πλήρη ορισμό της στεφανιαίας νόσου και παράλληλα διατυπώθηκαν οι πρώτες υποψίες για τη μεταβλητότητα στη γεωγραφική κατανομή της αλλά και τη σχέση της με διάφορες διατροφικές και κοινωνικές συνήθειες των πληθυσμών. Η ουσιαστική, όμως, πρόοδος στην αιτιολογική προσέγγιση της νόσου άρχισε από τις δεκαετίες του 1950 και 1960 με την έναρξη της μελέτης των Επτά Χωρών από τον Keys και τους συνεργάτες του, της μελέτης Framingham καθώς επίσης και από άλλες παράλληλες μελέτες στην Ιαπωνία, το Σαν Φραντζίσκο, την Χαβάη και την Κίνα [2].

Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, τα CVD ήταν υπεύθυνα για λιγότερο από 10% των θανάτων παγκοσμίως, αλλά μέχρι το 2001 το ποσοστό αυτό αυξήθηκε στο 30%. Σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.), το 56% και το 45% του συνόλου των θανάτων το 2001 στις γυναίκες και τους άνδρες, αντίστοιχα, αποδόθηκε στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Επίσης, στις μεν γυναίκες, η πιο συχνή αιτία θανάτου μεταξύ των καρδιαγγειακών παθήσεων ήταν το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ), ενώ στους δε άντρες η στεφανιαία νόσος.

Περίπου το 80% των παγκόσμιων επεισοδίων των CVD λαμβάνει χώρα στις χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες. Οι Murray and Lopez [26], το 1996 προέβλεψαν ότι τα CVD θα αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου μέχρι το 2020, διότι θα αυξάνονταν στις χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες. Το 2001, τα CVD έχουν γίνει η κύρια αιτία θανάτου στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπως ήταν το 1900 στις αναπτυγμένες χώρες [27,28]. Περίπου το 50% των θανάτων στις υψηλού εισοδήματος χώρες και το 28% στις χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες είναι αποτέλεσμα των CVD [27]. Άλλες αιτίες θανάτου, όπως τραυματισμοί, μολύνσεις του αναπνευστικού, διατροφικές ανεπάρκειες, HIV/AIDS, όλες εξακολουθούν να αποτελούν βασικές αιτίες σε κεντρικές περιοχές, αλλά ακόμη και σε αυτές τις περιοχές, τα CVD είναι τώρα σημαντική αιτία θνησιμότητας.

Η στεφανιαία νόσος στον Ελληνικό πληθυσμό έχει απασχολήσει, κατά καιρούς, διάφορους ερευνητές. Πιο γνωστές προσπάθειες είναι η συμμετοχή της Ελλάδας στη μελέτη των Επτά Χωρών, όπου συμπεριελήφθησαν δύο ελληνικοί υπο-πληθυσμοί, της Κρήτης και της Κέρκυρας, η μελέτη των Αθηνών (*The Athens Study*), που διεξήχθη τη δεκαετία του 1980 [2].

Υπάρχουν, επίσης και άλλες μελέτες με μικρότερο αριθμό ατόμων που διερεύνησαν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά υποομάδων του πληθυσμού στα μέσα της δεκαετίας του 1990.

Σύμφωνα με την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Ελλάδος (ΕΣΥΕ) περίπου 51.600 θάνατοι (περίπου 49%) σε σύνολο 105.529 θανάτων, το 2003 οφείλονταν σε καρδιαγγειακές παθήσεις. Αναλυτικά, ο αριθμός των θανάτων που αποδόθηκε σε κάθε πάθηση του καρδιαγγειακού συστήματος αναφέρεται στον πίνακα 1.5.

Πίνακας 1.5: Αριθμός θανάτων για διάφορες παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος.

Νόσος εγκεφαλικών αγγείων	18.468
Νοσήματα της πνευμονικής κυκλοφορίας και άλλες μορφές καρδιοπάθειας	17.840
Ισχαιμική καρδιοπάθεια	14.067
Υπερτασική νόσος	1.226
Άλλα νοσήματα του κυκλοφορικού συστήματος	1.150

Πηγή: [ΕΣΥΕ - <http://www.statistics.gr/anaz.asp>]:

Φαίνεται, λοιπόν, ότι στην Ελλάδα το 2003 η στεφανιαία νόσος ήταν η τρίτη αιτία θανάτου και ευθυνόταν για το 13,3% του συνόλου των θανάτων, ενώ πρώτη αιτία θανάτου ήταν η νόσος των εγκεφαλικών αγγείων (17,5% του συνόλου των θανάτων).

Το 1999 ο τυποποιημένος κατά ηλικία ρυθμός θανάτου ανά 100.000 από τις καρδιαγγειακές παθήσεις ήταν στους μεν άνδρες 264,72 και στις γυναίκες 203,40 (πίνακας 1.6).

Από το 1956 ως το 1988 ο ετήσιος ρυθμός θανάτου από τις καρδιαγγειακές παθήσεις αυξάνεται τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Όμως, μετά το 1988 ως και το 1999 (όπου είναι τα τελευταία επίσημα στοιχεία που διαθέτουμε), παρατηρείται μείωση του ρυθμού και στα δύο φύλα [29].

Πίνακας 1.6: Τυποποιημένος ανά ηλικία-ρυθμός θανάτου ανά 100.000 στην Ελλάδα (1999).

<i>Αιτία θανάτου</i>	<i>Άνδρες</i>	<i>Γυναίκες</i>
Όλες οι αιτίες	624,16	407,87
Ασθένειες του κυκλοφορικού συστήματος	264,72	203,40
Ισχαιμική καρδιοπάθεια	93,35	39,20
Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου	70,84	27,25
ΑΕΕ	79,23	79,65
Υπερτασική νόσος	4,77	4,40
Χρόνια ρευματική καρδιοπάθεια	0,06	0,06

Πηγή: Global Cardiovascular Infobase [<http://www.cvdinfobase.ca/>]

1.6.1. *Επιδημιολογία Παραγόντων κινδύνου*

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει η αιτιολογία της στεφανιαία νόσου είναι πολυπαραγοντική. Συγκεκριμένα, είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης του τρόπου ζωής, γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.

✓ **Ηλικία:**

□ Όσο αυξάνεται η ηλικία, αυξάνονται οι πιθανότητες για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου (CHD). Η ηλικία είναι ανεξάρτητος από τους υπόλοιπους συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου [2].

✓ **Φύλο:**

□ Παραδοσιακά, η CHD εκλαμβάνεται ως νόσος των αντρών. Παρόλα αυτά, η CHD είναι κυρίαρχη αιτία θανάτου τόσο στους άντρες, όσο και στις γυναίκες [30].

□ Είναι υπεύθυνη για το ένα τρίτο των θανάτων παγκοσμίως στις γυναίκες, και το ένα δεύτερο στις γυναίκες ηλικίας άνω των 50 ετών στις αναπτυσσόμενες χώρες [31].

✓ **Κάπνισμα:**

□ Η θνησιμότητα από CHD είναι κατά 60% υψηλότερη στους καπνιστές [32].

□ Η έκθεση σε παθητικό κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου κατά 25% [33,34,35].

□ Έρευνα του Π.Ο.Υ. υπολογίζει ότι πάνω από το 20% των CVD μπορεί να αποδοθεί στο κάπνισμα [36].

✓ **Διατροφή:**

□ Η έκθεση του Π.Ο.Υ το 2003 αναφέρει ότι μια δίαιτα υψηλή σε λίπος (ιδιαίτερα σε κορεσμένο λίπος), νάτριο και ζάχαρη και χαμηλή σε σύνθετους υδατάνθρακες, φρούτα και λαχανικά αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου [37].

□ Η κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε κορεσμένα λίπη (κρέας και πλήρη γαλακτοκομικά) έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων [38].

□ Τα trans-λιπαρά οξέα μειώνουν τα επίπεδα HDL και αυξάνουν τα επίπεδα LDL-χοληστερόλης και τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Μία μετα-ανάλυση έδειξε ότι αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης κατά 2% από trans-λιπαρά οξέα, αυξάνει τα επεισόδια στεφανιαίας νόσου κατά 23% [39].

□ Αύξηση της πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων, μειώνει την θνησιμότητα CHD [40].

✓ **Φυσική δραστηριότητα:**

- Η έκθεση του Π.Ο.Υ. το 2002 αναφέρει ότι πάνω από το 20% των CHD στις αναπτυγμένες χώρες μπορούσε να αποδοθεί στην έλλειψη φυσικής δραστηριότητας [36].
- Σήμερα, περίπου το 60% του πληθυσμού παγκοσμίως δεν πραγματοποιεί σημαντική άσκηση. Στη Δυτική Ευρώπη, το 30% των ενηλίκων δεν είναι σημαντικά δραστήριο και τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας συνεχίζουν να μειώνονται [41].

✓ **Αλκοόλ:**

- Στη μελέτη CARDIO2000, η κατανάλωση 1-2 ποτηριών κρασί (περιεκτικότητα αιθανόλης 12%/100ml) σχετίστηκε με 51% μείωση του κινδύνου εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου, ενώ η κατανάλωση 2-4 ποτηριών σχετίστηκε με αύξηση του ίδιου κινδύνου κατά 24% [2].
- Η έκθεση του Π.Ο.Υ το 2002, υπολογίζει ότι 2% των CHD στους άντρες στις αναπτυγμένες χώρες μπορεί να αποδοθεί στην υψηλή κατανάλωση αλκοόλ [36].

✓ **Ψυχολογικοί παράγοντες:**

- Το στρες κατά την διάρκεια της εργασίας, η κατάθλιψη, το άγχος και η συμπεριφορά (ιδιαίτερα η εχθρική συμπεριφορά) μπορούν όλα να αυξήσουν το κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου [42].

✓ **Αρτηριακή πίεση:**

- Στις περισσότερες χώρες, υπολογίζεται ότι το 30% των ενηλίκων υποφέρει από αρτηριακή πίεση, ενώ ένα επιπλέον 50-60% θα είχε καλύτερη υγεία, αν μείωνε την αρτηριακή πίεση αυξάνοντας την φυσική δραστηριότητα, διατηρούσε φυσιολογικό βάρος και έτρωγε περισσότερα φρούτα και λαχανικά [41].

✓ **Επίπεδα χοληστερόλης**

- Σύμφωνα με την έκθεση του Π.Ο.Υ. το 2007, η υψηλή χοληστερολη ορού ορού ήταν υπεύθυνη για το 18% των νόσων των εγκεφαλικών αγγείων και το 56% των ισχαιμικών καρδιακών επεισοδίων παγκοσμίως [41].
- Σύμφωνα με την μελέτη INTERHEART στο 45% των εμφραγμάτων στη Δυτική Ευρώπη, τα επίπεδα λιποειδών αίματος ήταν μη-φυσιολογικά [43].

✓ Υπέρβαροι-Παχύσαρκοι

□ Σύμφωνα με την έκθεση του Π.Ο.Υ. το 2007, σε πολλές χώρες της Ευρώπης, περίπου το 50% των ενηλίκων είναι υπέρβαροι, ενώ 20-30% του αντίστοιχου πληθυσμού κατατάσσονται κλινικά ως παχύσαρκοι. Τα ποσοστά αυτά είναι ακόμη μεγαλύτερα στα μισά των ανατολικών περιοχών της Ευρώπης [41].

✓ Διαβήτης:

□ Ο σακχαρώδης διαβήτης έχει συσχετιστεί με 2-4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης CHD, και μεταξύ των ατόμων με διαβήτη, περίπου τα 2/3 των θανάτων οφείλονται σε καρδιαγγειακή ασθένεια, περιλαμβανομένου της ισχαιμικής καρδιοπάθειας, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και του εμφράγματος. Η αύξηση της θνησιμότητας σε ασθενείς με διαβήτη, παρατηρείται τόσο σε άντρες όσο και γυναίκες [44].

2.1. Εισαγωγή

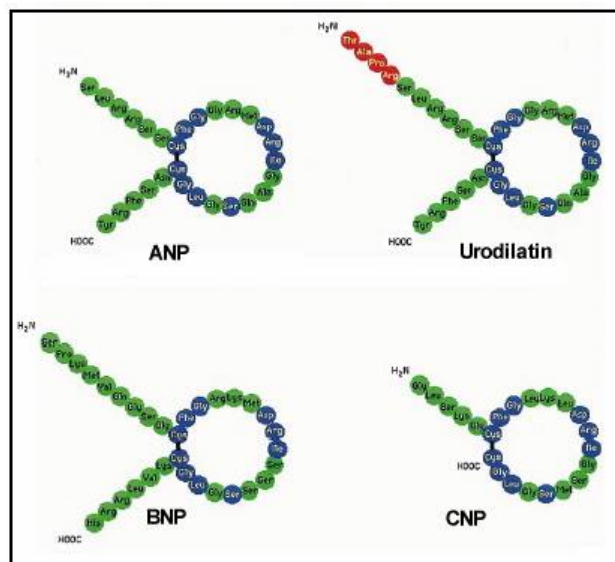
Το 1981, οι *De Bold* και *Sonnenberg* μελέτησαν την επίδραση της έγχυσης υδατικών εκχυλισμάτων καρδιακού ιστού αρουραίων σε αναισθητοποιημένους αρουραίους. Με την έγχυση εκχυλισμάτων από τους καρδιακούς κόλπους παρατήρησαν έντονη διουρητική και νατριουρητική δράση, καθώς και ελάττωση της αρτηριακής πίεσης. Η δραστική ουσία απομονώθηκε αργότερα και είναι σήμερα γνωστή ως κολλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP, *atrial natriuretic peptide*) [45].

Έως τα τέλη του 1980, ανακαλύφθηκαν πρόσθετα πεπτίδια, ομόλογα δομικά του ANP. Τα πεπτίδια αυτά ονομάστηκαν Β-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) και C-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο (CNP) [45]. Τα τελευταία χρόνια, στην οικογένεια των νατριουρητικών πεπτιδίων προστέθηκε το D-νατριουρητικό πεπτίδιο (DNP, *D-type natriuretic peptide*) και η ουροδιλατίνη, που είναι γνωστή και ως νεφρικό νατριουρητικό πεπτίδιο, και ανήκει στην κατηγορία Α-τύπου των νατριουρητικών πεπτιδίων [46].

Σήμερα είναι γνωστό ότι τα νατριουρητικά πεπτίδια αποτελούν μία οικογένεια πεπτιδίων με διουρητικές και αγγειοσυσταλτικές δράσεις και έχουν σχετισθεί με σημαντικές παραμέτρους της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

ΑΜΙΝΟΤΕΛΙΚΟ-ΠΡΟΔΡΟΜΟ- ΝΑΤΡΙΟΥΡΗΤΙΚΟ ΠΕΠΤΙΔΙΟ (NT-proBNP)

Κ
Ε
Φ
Λ
Λ
Ι
Ο
2^ο



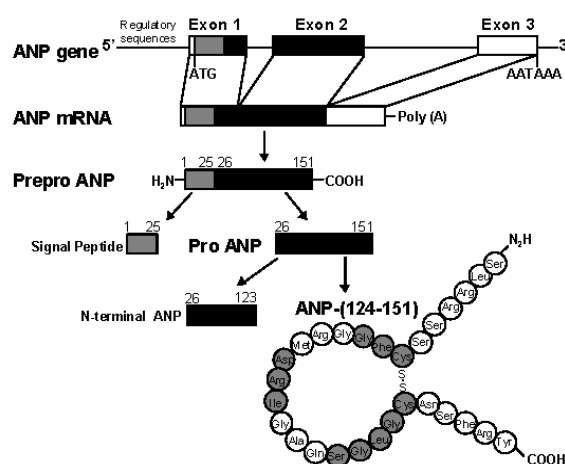
2.2. Σύστημα νατριουρητικών πεπτιδίων (NPS)

Το κύριο χαρακτηριστικό της κοινής δομής των νατριουρητικών πεπτιδίων είναι ένας δακτύλιος, που αποτελείται από 17 αμινοξέα, σχηματίζεται από μία ενδομοριακή δισουλφιδική γέφυρα η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην δραστικότητα τους.

Ο δακτύλιος εμφανίζει δύο προεκτάσεις που καταλήγουν σε ένα αμινικό και σε ένα καρβοξυλικό άκρο. Τα νατριουρητικά πεπτίδια έχουν πολλά κοινά αμινοξέα, διαφέρουν όμως σημαντικά στη σύνθεση και το μήκος των δύο προεκτάσεων [47].

2.2.1. Κολπικό Νατριουρητικό Πεπτίδιο (ANP, A-type Natriuretic peptide ANP)

Το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (ANP) είναι ένα πολυπεπτίδιο 28-αμινοξέων που παράγεται από τα κύτταρα του κόλπων της καρδιάς. Το γονίδιο για την πρόδρομη μορφή του ANP βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 1 (p36.2) και αποτελείται από τρία εξόνια και δύο ιντρόνια [48]. Παράγεται ως μια pre-pro-ορμόνη, pre-proANP, η οποία γρήγορα μετατρέπεται και αποθηκεύεται ως μία pro-ορμόνη 126-αμινοξέων, που καλείται pro-ANP (εικόνα 2.1). Στους ανθρώπους, κατά της έκκριση της διασπάται από μία πρωτεάση σερίνης, που καλείται corin, στο βιολογικά ανενεργό και μεγαλύτερο N-τελικό τμήμα, το NT-ANP (98-αμινοξέων) και σε ένα μικρότερο βιολογικά ενεργό πεπτίδιο 28-αμινοξέων, το ANP. Το ANP έχει πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (2-5 λεπτά) συγκρινόμενο με το NT-ANP (40-59 λεπτά), και γι' αυτό το λόγο τα επίπεδα του ANP στο πλάσμα είναι μικρότερα από εκείνα του NT-ANP [49].



Εικ. 2.1: Σχηματική αναπαράσταση ANP, του γονιδίου του και της διάσπασης του στο βιολογικά ενεργό ANP (28-αμινοξέα) και το βιολογικά ανενεργό NT-ANP (98-αμινοξέα).

Τα μυοκύτταρα των κόλπων είναι η κύρια πηγή ANP στην καρδιά ενός υγιούς ενήλικα, με μικρές ποσότητες να παράγονται και από τα μυοκύτταρα των κοιλιών. Εκφράζεται επίσης και στον υποθάλαμο, από όπου πιστεύεται ότι ελέγχει την αρτηριακή πίεση, την ροή αίματος μέσω του συμπαθητικού συστήματος, την έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης, την συμπεριφορά της δίψας και την καρδιαγγειακή αιμόσταση. Επιπλέον, εκφράζεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στα οστά και στο ενδοθήλιο των αιμοφόρων αγγείων [50].

Το ANP ελευθερώνεται από τους κόλπους και τις κοιλίες της καρδιάς, ως απάντηση στο τέντωμα (*stretch*) των τοιχωμάτων. Αυξημένα επίπεδα στην κυκλοφορία και στους ιστούς της νορεπινεφρίνης, αγγειοτενσίνης II, ενδοθηλίνης και κυτταροκινών, συμβάλλουν επίσης στην παραγωγή ή απελευθέρωση του ANP. Στην εμβρυϊκή καρδιά, το ANP εκφράζεται κυρίως από τα μυοκύτταρα των κοιλιών της καρδιάς, με γρήγορη ελάττωση μετά την γέννηση. Σε περίπτωση υπερτροφίας που σχετίζεται με υπέρταση ή καρδιακή ανεπάρκεια (HF), καταστάσεις χαρακτηριζόμενες από επιστροφή σε έναν εβρυϊκό γονότυπο, το γονίδιο για το ANP ρυθμίζεται από τις κοιλίες, και οι κοιλίες συντελούν σε μια υψηλότερη αναλογία του κυκλοφορούντος ANP. Πράγματι, το mRNA για το ANP έχει θεωρηθεί ως ένας χρήσιμος ιστικός κλινικός δείκτης για την υπερτροφία [51,52].

2.2.2. Ουροδιλατίνη (Urodilatin)

Το νατριουρητικό πεπτίδιο ουροδιλατίνη [ANP-(95-126)] είναι ένα A-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο και ανακαλύφθηκε το 1988 σε ανθρώπινα ούρα. Συντίθεται στα άπω σωληνάρια των νεφρών και αλληλεπιδρά με τα σωληναριακά κύτταρα με παρακρινή τρόπο. Συγκρινόμενο με το ANP του αίματος [(ANP-99-126)] διαθέτει 4 παραπάνω αμινοξέα από την πλευρά του N-τελικού άκρου. Συνεπώς, η ουροδιλατίνη [ANP-(95-126)] και το ANP [(ANP-99-126)], προέρχονται από το ίδιο γονίδιο και το ίδιο πρόδρομο μόριο ANP-1-126 [46,53].

2.2.3. C-τύπου Νατριουρητικό Πεπτίδιο (CNP, C-type Natriuretic Peptide)

Το C-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο (CNP) είναι το τρίτο μέλος της οικογένειας των νατριουρητικών πεπτιδίων. Το γονίδιο του βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2 και αποτελείται από δύο εξόνια και ένα ιντρόνιο. (Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το ANP και το BNP βρίσκονται κοντά μαζί στο χρωμόσωμα 1 και αποτελούνται από τρία εξόνια που χωρίζονται από δύο ιντρόνια). Αρχικά απομονώθηκε από τον εγκέφαλο χοίρου. Πιστεύεται, ωστόσο, ότι κυρίαρχη πηγή του είναι τα ενδοθηλιακά κύτταρα [54,55].

Πράγματι, τόσο το CNP, όσο και ο υποδοχέας του βρίσκονται στο περιφερικό αγγειακό σύστημα, υποστηρίζοντας μία παρακρινή λειτουργία για το CNP ή ρόλο κυτταροκίνης. Αν και το CNP μπορεί επίσης να μετρηθεί στο πλάσμα, τα επίπεδα του είναι πολύ μικρότερα από του ANP ή του BNP [56].

Το CNP έχει βρεθεί στο κεντρικό νευρικό σύστημα, το καρδιαγγειακό, το γαστρεντερικό, στο αναπαραγωγικό, στο αναπνευστικό και σχεδόν σε όλο το σώμα. Το γονίδιο του παρουσιάζει 95% ομολογία μεταξύ ανθρώπινων δομών, αρουραίου και χοιρινού και έχει αναγνωριστεί σε πολλά είδη, συμπεριλαμβανομένου τα ψάρια, τα ερπετά, τα τρωκτικά και φυσικά τον άνθρωπο [57]. Το CNP προκαλεί χάλαση των αγγείων των μαλακών μυών, μέσω ενεργοποίησης μεγάλων αγωγίμων ασβεστιοεξαρτώμενων καναλιών καλίου [58].

Ένας αριθμός κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων διεγείρουν ισχυρά την σύνθεση του CNP, περιλαμβανομένου του TGF-β, του TNF, της IL-1, της LPS, του BFGF και της θρομβίνης [59].

Όμοια με το ANP και το BNP (όπως θα δούμε παρακάτω), το CNP συντίθεται ως προ-ορμόνη και ακολούθως μεταπίπτει στο βιολογικά ενεργό 22-αμινοξέων πεπτίδιο, το CNP (το οποίο μοιάζει δομικά με δακτυλίδι), και σε μια μεγαλύτερη βιολογικά ανενεργή προ-μορφή, το CNP-53 [54].

Ο ρόλος του CNP στην καρδιαγγειακή φυσιολογία δεν είναι ξεκάθαρος, καθώς τα επίπεδα πλάσματος μπορεί να μην αντικατοπτρίζουν την λειτουργική σημαντικότητα του CNP, το οποίο μπορεί να δρα ως παρακρινής παράγοντας ή κυτταροκίνη στο αγγειακό σύστημα.

Σύμφωνα με παλαιότερες μελέτες, τα επίπεδα CNP δεν αυξάνονται σε περίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας (HF), ωστόσο έχει βρεθεί αυξημένη κολπική και κοιλιακή ιστική περιεκτικότητα, προτείνοντας έναν ισχυρό παρακρινή ρόλο για το CNP [60]. Παρόλα αυτά, πρόσφατες μελέτες, καταδεικνύουν αύξηση των επιπέδων CNP και στο πλάσμα, η οποία σχετίζεται με την κλινική και λειτουργική σοβαρότητα της HF [61]. Με την αύξηση των επιπέδων του CNP και των συνδιεγερόμενων κυτταροκινών στην HF, το CNP μπορεί να παίζει ρόλο στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου [59].

2.2.4. *D-τύπου Νατριουρητικό Πεπτίδιο* (DNP, *Dendroaspis natriuretic peptide*)

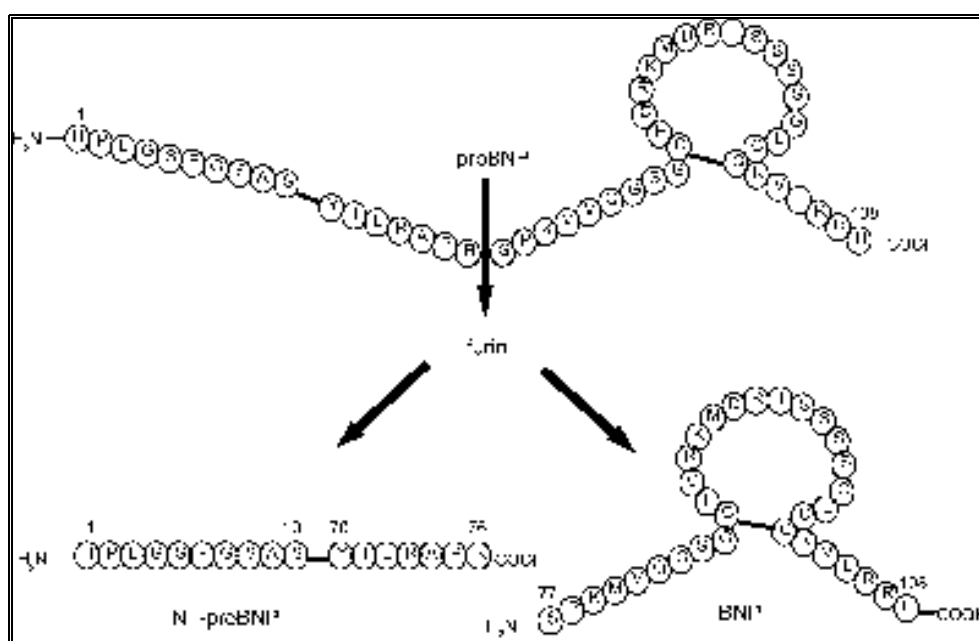
Πρόσφατα, ο Schweitz et al, ανέφεραν την απομόνωση ενός 38-αμινοξέων πεπτιδίου από το δηλητήριο του πράσινου φιδιού «δένδρασπης», που παρουσιάζει δομικές ομοιότητες με τα νατριουρητικά πεπτίδια και ονομάστηκε DNP [62].

Το πεπτίδιο αυτό αποτελείται από ένα 8-αμινοξέων αμινοτελικό άκρο, ένα 17-αμινοξέων δισουλφιδικό δακτυλίδι όμοιο με τα άλλα νατριουρητικά πεπτίδια και ένα 15-αμινοξέων καρβοξυτελικό άκρο. Το DNP είναι παρόν στο ανθρώπινο πλάσμα και στο μυοκάρδιο των κόλπων, ενώ αυξάνεται στο πλάσμα ασθενών με HF [63]. Ο ρόλος του DNP στην ανθρώπινη φυσιολογία και παθολογία δεν έχει προσδιοριστεί επ'ακριβώς, ωστόσο, σύμφωνα με ενδείξεις από επιδράσεις του συνθετικού DNP σε σκύλους, προτείνεται ότι το DNP μπορεί να παίζει ρόλο ως καρδιακό αποσυμφορητικό και λυσιτροπικό πεπτίδιο [64].

2.3. B-Τύπου Νατριουρητικό Πεπτίδιο (BNP, B-type Natriuretic peptide) - Δομή

Το BNP συντίθεται ως pre-pro-ορμόνη αποτελούμενη από 134 αμινοξέα. Το γονίδιο για το pre-proBNP βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1 και αποτελείται από τρία εξόνια και δύο ιντρόνια. Το pre-proBNP μετατρέπεται σε pro-BNP αποτελούμενο από 108 αμινοξέα, το οποίο αποθηκεύεται στα εκκριτικά κοκκία [65].

Κατά την έκκριση του, το pro-BNP διασπάται καταλυτικά στο 32-αμινοξέων βιολογικά ενεργό BNP με χρόνο ημίσειας ζωής 20 λεπτών, ενώ παραμένει το βιολογικά ανενεργό τμήμα 76-αμινοξέων, που καλείται NT-proBNP και έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής που αντιστοιχεί στα 60 λεπτά (Εικόνα 2.2).



Εικόνα 2.2: Σχηματική αναπαράσταση pro-BNP και της διάσπασης του στο βιολογικά ενεργό BNP (32-αμινοξέα) και το βιολογικά ανενεργό NT-proBNP (76-αμινοξέα).

Το στάδιο αυτό καταλύεται από τα πρωτεολυτικά ένζυμα furin και corin, ενώ η διάσπαση του pro-BNP πιστεύεται ότι συμβαίνει κατά την έκκριση του πεπτιδίου. Ωστόσο, υπό αμφισβήτηση βρίσκεται το που και πότε λαμβάνει χώρα η διάσπαση της προ-ορμόνης, καθώς μικρές ποσότητες pro-BNP μπορεί να βρεθούν στην κυκλοφορία, ενώ BNP και NT-proBNP μπορεί εξίσου να βρεθούν στα κυτταρικά εκχυλίσματα. Αξίζει ακόμη να σημειωθεί ότι, σε αντίθεση με τα άλλα δύο νατριουρητικά πεπτίδια, η δομή του BNP του ανθρώπου είναι διαφορετική από αυτή των πειραματοζώων, αλλά και μεταξύ των διαφόρων ειδών των τελευταίων παρατηρούνται διαφορές [66].

2.4. Παραγωγή-έκκριση του NT-proBNP

Η αρχική απομόνωση του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP) από τον εγκέφαλο χοίρου οδήγησε στην υπόθεση ότι δρα ως νευρομεταβιβαστής στα καρδιαγγειακά ρυθμιστικά κέντρα. Αργότερα, όμως, διαπιστώθηκε ότι οι κοιλίες της καρδιάς (καρδιακά μυοκύτταρα) αποτελούν την κύρια πηγή σύνθεσης και έκκρισης του BNP, ενώ μικρότερες ποσότητες παράγονται και στους κόλπους [67]. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το 70% όλης της καρδιακής παραγωγής BNP παράγεται από τις κοιλίες, ενώ σε παθοφυσιολογικές καταστάσεις το ποσοστό αυτό φτάνει το 88%. Πρόσφατα, αποδείχθηκε ότι και οι καρδιακοί φιμπροπλάστες μπορούν να παράγουν BNP, παρόλα αυτά, δεν είναι γνωστή η ποσότητα που προσφέρουν στην κυκλοφορία. BNP στους ανθρώπους μπορεί να παραχθεί και από τον εγκέφαλο, τους πνεύμονες, τα νεφρά, την αορτή και τα επινεφρίδια σε μικρότερες ποσότητες από αυτές που παράγονται στους κόλπους της καρδιάς [68].

Το κύριο ερέθισμα για την σύνθεση και την έκκριση του BNP είναι η εμφάνιση πίεσης-στρες στο τοίχωμα των καρδιακών μυοκυττάρων (σε αντίθεση με το ANP που παράγεται σε μικρότερη ποσότητα σε απόκριση στην ίδια κατάσταση), η οποία ενεργοποιεί το γονίδιο του pro-BNP, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την *de novo* σύνθεση και έκκριση του BNP και NT-proBNP. Η αύξηση των πεπτιδίων αυτών στο πλάσμα έχει συσχετισθεί με το μέγεθος και την ένταση του ερεθίσματος. Πολλά καρδιακά νοσήματα συνοδεύονται από αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης ανάλογα με την σοβαρότητα του νοσήματος. Ως εκ τούτου, τα επίπεδα των πεπτιδίων στο πλάσμα έχουν έμμεσα αντίκτυπο στην όξυνση του προβλήματος [69].

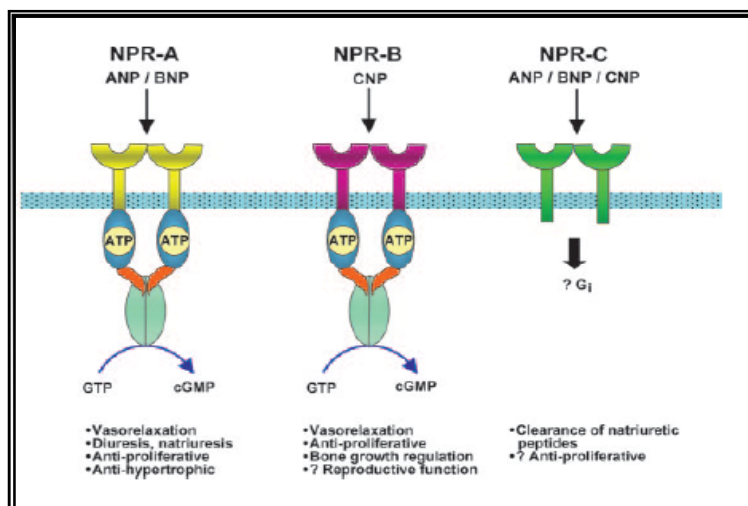
Παρά το γεγονός ότι το στρες στο τοίχωμα των καρδιακών μυοκυττάρων θεωρείται ως ο κύριος παράγοντας έκκρισης του NT-proBNP, συγκεκριμένες ορμόνες (π.χ. οι κατεχολαμίνες, η αγγειοτενσίνη II, ενδοθελίνη) μπορεί να παρατείνουν ακόμη περισσότερο την έκκριση διαμέσου παρακρινών και πιθανότατα ενδοκρινών μηχανισμών.

Επίσης, πρόσφατες έρευνες καταδεικνύουν ότι η υποξία, ανεξαρτήτως της ύπαρξης στρες, μπορεί επίσης να προκαλέσει έκκριση pro-BNP. Στην περίπτωση στεφανιαίας νόσου, το NT-proBNP αποτελεί έναν εξαιρετικά ισχυρό προγνωστικό δείκτη. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, το στρες, οι ορμόνες και η υποξία ενδέχεται να συμβάλουν συνολικά στην πρόκληση των παρατηρηθέντων αλλαγών στη συγκέντρωση των πεπτιδίων στο πλάσμα [70].

2.5. Υποδοχείς Νατριουρητικών Πεπτιδίων

Τα νατριουρητικά πεπτίδια ρυθμίζουν την καρδιαγγειακή ομοιοστασία «απασχολώντας» τρεις μεμβρανικούς υποδοχείς (δύο ομάδες) (εικόνα 2.3). Η πρώτη ομάδα περιλαμβάνει δύο είδη υποδοχέων, τους A (NPRA) και B (NPRB). Ο υποδοχέας NPRA ενεργοποιείται από το ANP, BNP και DNP, ενώ ο υποδοχέας NPRB παρουσιάζει υψηλή συγγένεια για CNP. Οι υποδοχείς αυτοί ενεργοποιούν την ενδοκυττάρια γουανυλική κυκλάση, η οποία προάγει το σχηματισμό της 3', 5',-κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP) από την 5'-τριφωσφορική γουανοσίνη (GTP).

Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει τους υποδοχείς C (NPRC), οι οποίοι καλούνται υποδοχείς «κάθαρσης» και είναι βιολογικά ανενεργείς. Δεν προκαλούν ενδοκυττάρια παραγωγή cGMP, συμμετέχουν όμως στην απομάκρυνση από την κυκλοφορία του αίματος και το μεταβολισμό όλων των νατριουρητικών πεπτιδίων, ενώ έχουν μικρότερη χημική συγγένεια για το BNP [71].



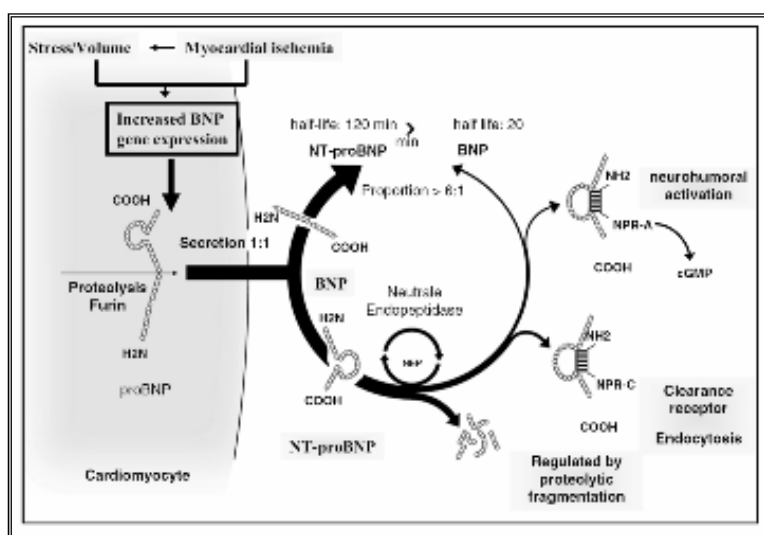
Εικόνα 2.3: Σύστημα υποδοχέων νατριουρητικών πεπτιδίων.

Εκτός από τους υποδοχείς, στην απομάκρυνση των νατριουρητικών πεπτιδίων συμμετέχει και η ουδέτερη ενδοπεπτιδάση (NEP), ένα ένζυμο που βρίσκεται σε αφθονία στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια των νεφρών, αλλά και στους πνεύμονες, το λεπτό έντερο, τα επινεφρίδια, τον εγκέφαλο, την καρδιά και τα περιφερικά αγγεία. Η ουδέτερη ενδοπεπτιδάση καταλύει την αντίδραση διάσπασης των νατριουρητικών πεπτιδίων και της ουροδιλατίνης, αλλά και άλλων πεπτιδικών ορμονών, όπως της αδρενομεδουλίνης και της βραδυκινίνης.

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι τα νατριουρητικά πεπτίδια και το οξείδιο του αζώτου (NO) μοιράζονται την c-GMP ως δεύτερο μήνυμα, αλλά το NO διεγείρει μια διαφορετική μορφή της γουανυλικής κυκλάσης, την υδατοδιαλυτή γουανυλική κυκλάση [72].

2.6. Αποικοδόμηση του BNP, pro-BNP και NT-proBNP

Μετά την έκκριση τους, το BNP και το NT-proBNP απομακρύνονται από την κυκλοφορία διαφορετικά (εικόνα 2.4). Η κάθαρση του BNP επιτυγχάνεται με 2 τρόπους: α) με ενδοκύττωση μέσω του υποδοχέα NPRC και β) μέσω της επίδρασης της ενδοπεπτιδάσης NEP (ουδέτερη ενδοπεπτιδάση) που βρίσκεται στην κυκλοφορία του αίματος και προκαλεί διάσπαση του δακτυλίου, αν και έχει βρεθεί ότι η NEP έχει μικρότερη χημική συγγένεια για το BNP από ότι για τα άλλα νατριουρητικά πεπτίδια. Επιπλέον, μπορεί να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία και παθητικά από όργανα με υψηλό ποσοστό ροής αίματος, συμπεριλαμβανομένων και των νεφρών. Αντίθετα, το NT-proBNP φαίνεται να στερείται μηχανισμών ενεργής κάθαρσης και να αποβάλλεται μόνο μέσω οργάνων υψηλής ροής αίματος (π.χ. μύες, συκώτι, νεφρά) [73,74].



Εικόνα 2.4: Σχηματική αναπαράσταση της σύνθεσης, απελευθέρωσης και αποικοδόμησης του BNP & NT-proBNP [75].

Η σχετική συμβολή των νεφρών στην απομάκρυνση του NT-proBNP από την κυκλοφορία του αίματος παραμένει εξαιρετικά αντιφατική. Παρά το ότι αρκετοί υποστηρίζουν ότι το NT-proBNP απομακρύνεται μόνο από τα νεφρά και για το λόγο αυτό είναι περισσότερο εξαρτημένο από την λειτουργία των νεφρών από το BNP όσον αφορά στην κάθαρση του, τα αποτελέσματα εκτεταμένων ερευνών δείχνουν ότι τα ποσοστά έκκρισης των BNP και NT-proBNP από τους νεφρούς είναι ισόποσα και κυμαίνονται μεταξύ 15% - 20% [68,76].

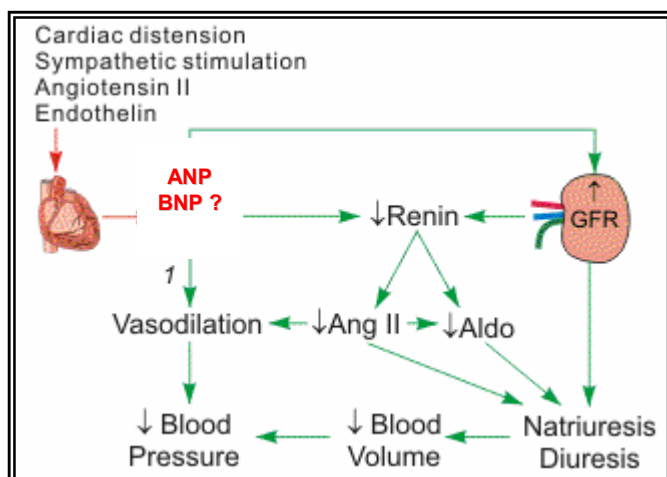
Μεταγενέστερη έρευνα, επιβεβαίωσε τα παραπάνω αποτελέσματα αξιολογώντας την νεφρική και περιφερική έκκριση των BNP και NT-proBNP σε ασθενείς με υπέρταση και κίρρωση συγκριτικά με ασθενείς που υπέστησαν καθετηριασμό της μηριαίας αρτηρίας και των μηριαίων και νεφρικών φλεβών, διαπιστώνοντας ότι δεν υπήρχε καμία ποσοτική διαφορά στην έκκριση του NT-proBNP και του BNP από τα νεφρά [77].

2.7. Βιολογικές Δράσεις Νατριουρητικών Πεπτιδίων

2.7.1. Αγγειοδιαστολή:

Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα NPS μπορούν να προκαλέσουν αγγειοδιαστολή περιλαμβάνουν τη κατασταλτική επίδραση τους πάνω στα αγγειοσυστολικά ορμονικά συστήματα, όπως το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόλης και της ενδοθηλίνης [78]. Το BNP και το ANP δεν μειώνουν πάντα τη συστηματική αγγειακή αντίσταση στους φυσιολογικούς οργανισμούς, όπως για παράδειγμα σε περιπτώσεις αναισθησίας, όπου το φαινόμενο της υπότασης επηρεάζεται από μειώσεις στο καρδιακό προ-φορτίο, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν αντανακλαστική αγγειοσυστολή. Ωστόσο, παρατεταμένη έγχυση νατριουρητικών πεπτιδίων (5 ημερών) σε υγιή πρόβατα είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης, ενώ εγχύσεις χωρίς νατριουρητικά πεπτίδια δεν προκαλούσαν αντανακλαστική αγγειοσυστολή, γεγονός που καταδεικνύει ότι τα NPS έχουν άμεση αγγειοδιασταλτική επίδραση. Όταν τα NPS εγχύθηκαν σε καταστάσεις αυξημένου αγγειακού τόνου, όπως σε περιπτώσεις HF, παρατηρήθηκαν μειώσεις στις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις. Το BNP προκαλεί, επίσης, αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων σε HF [72].

2.7.2. Νεφρικές Επιδράσεις:



Εικ. 2.5: Πρόκληση αγγειοδιαστολής και νεφρικές επιδράσεις των NPS.

Το ANP (και λιγότερο το BNP, όπως θα δούμε παρακάτω) έχει βρεθεί ότι επιδρά στα νεφρά προκαλώντας αύξηση της υπερδιήθησης μέσω χάλασης των μεσαγγειακών κυττάρων, αναστολή της άμεσης σωληναριακής μεταφοράς του νατρίου και μείωση της επαναρρόφησης του νατρίου στα αθροιστικά σωληνάκια (εικόνα 2.5). Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αύξηση του

ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), και της ροής αίματος προς τους νεφρούς με αποτέλεσμα την πρόκληση νατριούρησης και διούρησης. Αντίθετα με τα διουρητικά, τα οποία μειώνουν τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης και προκαλούν υπονατρίαemia, τα NPS μπορεί να παίζουν προστατευτικό ρόλο στη νεφρική λειτουργία [78].

Ένας δεύτερος τρόπος με τον οποίο τα NPS επιδρούν στα νεφρά είναι μέσω του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Προκαλούν αναστολή των λειτουργιών της ρενίνης, αγγειοτενσίνης II και της αλδοστερόνης, με αποτελέσματα την περαιτέρω πρόκληση νατριούρησης και διούρησης. Η αναστολή της αγγειοτενσίνης II με την σειρά της προκαλεί αγγειοδιαστολή των αγγείων και μείωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων [79].

2.7.3. Ορμονικές Επιδράσεις:

Τα NPS ασκούν ανασταλτική επίδραση στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, όπως ήδη αναφέρθηκε.

Έχει περιγραφεί, επίσης, ένας συνδυασμός αλληλεπιδράσεων μεταξύ ενδοθηλίνης και NPS, με την ενδοθηλίνη να διεγείρει την απελευθέρωση του ANP, μέσω αύξησης της αρτηριακής πίεσης, ενώ τα ίδια ANP και BNP αναστέλλουν την απελευθέρωση της ενδοθηλίνης [80].

2.7.4. Λυσιτροπισμός (*Lusitropism*):

Το δεύτερο μήνυμα για τα NPS (η cGMP) έχει φανεί ότι έχει θετικές επιδράσεις στην ταχύτητα μυοκαρδιακής χάλασης (θετική λυσιτρόπος δράση) τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. Σε *in vivo* μελέτες, ενδοφλέβια και συστηματική έγχυση του BNP ενισχύει την ταχύτητα και την έκταση της αγγειακής χάλασης σε υγιή και πάσχοντα από HF σκυλιά. Αυτή η λυσιτροπική επίδραση φαίνεται να είναι άμεση, τουλάχιστον στη περίπτωση μέσω των μυοκαρδιακών νατριουρητικών υποδοχέων, καθώς οι επιδράσεις που έχουν φανεί με ενδοστεφανιαία έγχυση του BNP, απουσία αιμοδυναμικών επιδράσεων, και με ενδοστεφανιαία έγχυση του HS-142-1, ενός συνθετικού ανταγωνιστή του υποδοχέα NPRA, επιδείνωσαν την μυοκαρδιακή χάλαση σε σκύλους με HF. Οι μελέτες αυτές προτείνουν ότι η ενδογενής ενεργοποίηση των NPS βοηθά στη διατήρηση της διαστολικής λειτουργίας σε περίπτωση HF [39-40]. Καθώς οι μελέτες αυτές υποστηρίζουν μια άμεση λυσιτροπική επίδραση, τα ANP και BNP ασκούν επίσης θετικές αιμοδυναμικές επιδράσεις (μείωση του προ- και μετά-φορτίου), οι οποίες επίσης βελτιώνουν την διαστολική λειτουργία [81].

2.7.5. *Αντι-υπερτροφικές - Αντι-ινωτικές δράσεις:*

Μια επιπλέον πολύ σημαντική δράση των νατριουρητικών πεπτιδίων, όσον αφορά στις μυο-καρδιακές δράσεις αναφέρεται στη δομή των καρδιακών αγγείων μέσω αντι-υπερτροφικών και αντι-ινωτικών επιδράσεων. *In vitro*, τα νατριουρητικά πεπτίδια αναστέλλουν την προκαλούμενη από χυμικούς διεγέρτες ανάπτυξη των μυοκυττάρων, μια δυνητικά άμεση επίδραση μέσω της διεγερόμενης από το cGMP πρωτεϊνικής κινάσης. Επιπλέον, αναστολή των υποδοχέων NPRA, σε τεχνητή καλλιέργεια μυοκαρδιακών κυττάρων χρησιμοποιώντας ειδικό ανταγωνιστή του υποδοχέα NPRA, έχει συσχετιστεί με υπερτροφία [82,83].

2.7.6. *Κυτταροπροστασία:*

Ο ρόλος των νατριουρητικών πεπτιδίων στην ανάπλαση του οξέος μυοκαρδιακού ισχαιμικού τραύματος έχει πρόσφατα διαπιστωθεί. Σε μοντέλο αρουραίων με οξύ μυοκαρδιακό έμφραγμα, η εξωγενής πρόσληψη BNP περιορίσε το μέγεθος του εμφράγματος και μάλιστα με δοσο-εξαρτώμενο τρόπο [65,66]. Η δράση αυτή είναι ανεξάρτητη των υπόλοιπων συστηματικών επιδράσεων του BNP (όπως αιμοδυναμική αποκατάσταση ισορροπίας) και φαίνεται να είναι άμεση κυτταροπροστατευτική δράση, η οποία πραγματοποιείται μέσω αύξησης των επιπέδων του cGMP, καθώς και μέσω διάνοιξης καναλιών ATP [84,85].

2.8. Βιολογικές δράσεις BNP

Οι βιολογικές δράσεις του BNP στον οργανισμό εξαρτώνται από τον υποδοχέα NPR-A, ο οποίος βρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στα νεφρά, στα επινεφρίδια, στη καρδιά, στα μαλακά αγγεία, στους μύες και στους πνεύμονες. Το πεπτίδιο αυτό φαίνεται να εμφανίζει ποιοτικά όμοια δραστηριότητα με τα υπόλοιπα πεπτίδια, το οποίο πιστοποιείται από το μεγάλο φάσμα επιδράσεων που εμφανίζουν σε ποικίλους ιστούς (πίνακας 2.1). Ωστόσο υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι η έγχυση φαρμακολογικών δόσεων BNP σε υγιή άτομα αυξάνει το GFR [86,87,88,89], με άλλοτε αύξηση [88], μείωση [86] ή χωρίς καμία μεταβολή [87,90,91] της ροής του αίματος προς τους νεφρούς.

Οι επιδράσεις αυτές, με λίγες μόνο εξαιρέσεις, αντιτάσσονται αυτών του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης [75]. Θα πρέπει, επίσης, να αναφερθεί ότι παραμένει ακόμη άγνωστο το αν το NT-proBNP αυτό καθ'αυτό παρουσιάζει βιολογικές δράσεις [92].

Πίνακας 2.1: Βιολογικές δράσεις BNP [75].

<i>ΝΕΦΡΑ</i>	<i>ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟ</i>	<i>ΚΑΡΔΙΑ</i>	<i>ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΑ</i>
Νατριούρηση	Αγγειοδιαστολή	Λυσίτροπος δράση	↓ Αλδοστερόνης
Διούρηση	↑ Διαπερατότητας	Διαστολή των στεφανιαίων	
↓ Ρενίνης	↓ ET-1	Αντι-υπερτροφικές-Αντι-ινωτικές Επιδράσεις	
κυτταροπροστασία			

2.9. Συσχετίσεις του BNP & NT-proBNP με παθήσεις

Γενικά, σχεδόν όλες οι καρδιαγγειακές παθήσεις σχετίζονται με αύξηση των επιπέδων του BNP. Οι παθήσεις αυτές περιλαμβάνουν την καρδιακή δυσλειτουργία, την καρδιακή αρρυθμία, οξεία αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια (HF) και το καρδιο-πνευμονικό οίδημα (CPE). Η οξεία αριστερή HF, χωρίς την ύπαρξη καρδιακής αρρυθμίας, δεν επηρεάζει τα επίπεδα του BNP. Ωστόσο, η καρδιακή αρρυθμία σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων του NT-proBNP. Ασθενείς με CPE έχουν υψηλότερα επίπεδα BNP σε σχέση με τους ασθενείς που πάσχουν μόνο από πνευμονική νόσο. Ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία έχουν αυξημένα επίπεδα BNP, άλλα όχι τόσο αυξημένα όπως στην περίπτωση συστολικής δυσλειτουργίας της καρδιάς.

Υπάρχουν διαφορές μεταξύ των ασθενειών, οι οποίες συγκαταλέγονται, υπό την ευρεία έννοια, στη κατηγορία της καρδιακής ισχαιμίας, γεγονός που φαίνεται να καταδεικνύει την σοβαρότητα της αρτηριακής στεφανιαίας νόσου. Ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα παρουσιάζουν υψηλή συγκέντρωση NT-proBNP, αλλά δεν υπάρχει καμία διαφορά μεταξύ ασθενών με ή χωρίς ισχαιμία, εκτός εκείνων που εμφανίζουν παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Περιπτώσεις οξέος εμφράγματος ή ιστορικό εμφράγματος σχετίζονται με αυξημένες συγκεντρώσεις του BNP. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχει καμία διαφορά μεταξύ ασθενών που πάσχουν από μη-ισχαιμική καρδιομυοπάθεια και εκείνων που έχουν ιστορικό εμφράγματος [93].

Άλλες παθήσεις, όπως η μη καρδιαγγειακή πρόκληση δύσπνοιας [94], περιπτώσεις διαβητικής νεφροπάθειας [95] και εγκεφαλικού επεισοδίου [96], όλες μπορεί να σχετίζονται με υψηλά επίπεδα BNP. Πνευμονικές παθήσεις συσχετιζόμενες με καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακή ανεπάρκεια σε συνδυασμό με πνευμονική πάθηση έχουν αντίστοιχα χαμηλότερες συγκεντρώσεις BNP και NT-proBNP [97].

Όσον αφορά στον διαβήτη, οι περισσότερες μελέτες καταδεικνύουν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση με τα επίπεδα του NT-proBNP [98,99,100], μία ωστόσο αναφορά δείχνει θετική συσχέτιση με το NT-proBNP [96]. Επίσης, σε ότι αφορά την υπέρταση οι περισσότερες μελέτες δείχνουν την ύπαρξη σχέσης με την συγκέντρωση του BNP [96,101,102].

2.10. Συσχετίσεις του BNP & NT-proBNP με άλλους παράγοντες

Η ηλικία είναι από τους πιο συχνά αναφερόμενους παράγοντες που εμφανίζει θετική συσχέτιση με τα επίπεδα BNP και NT-proBNP [103, 104, 105]. Τα υψηλότερα επίπεδα όλων των νατριουρητικών πεπτιδίων όσο αυξάνεται η ηλικία μπορεί να εξηγηθούν από την φυσική απώλεια των υποδοχέων κάθαρσης NPRC με αύξηση της ηλικίας [106]. Ωστόσο, υπάρχει μικρός αριθμός μελετών που δείχνει ότι δεν υπάρχει καμία συσχέτιση με τον παράγοντα της ηλικίας [102,108]. Όμως, λεπτομερής εξέταση των μελετών αυτών αποδεικνύει ότι το μέγεθος του δείγματος είναι μικρό (<30 άτομα).

Όσον αφορά στο φύλο, οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν ότι οι γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες έχουν υψηλότερα επίπεδα BNP και NT-proBNP [104,105,108, 109]. Πιθανή εξήγηση για το γεγονός αυτό είναι ότι έχει βρεθεί θετική συσχέτιση των επιπέδων BNP με τα επίπεδα οιστρογόνων, σε γυναίκες που ελάμβαναν θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα [103]. Ελάχιστες είναι οι μελέτες που αναφέρουν ότι το φύλο δεν επηρεάζει καθόλου τα επίπεδα των BNP και NT-proBNP. Μάλιστα, η μία από αυτές αναφερόταν σε παιδιά κάτω των 13ετών, και πιθανότατα η αρνητική αυτή συσχέτιση να οφείλόταν στα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων [110]. Παρόλα αυτά τελευταίες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα ανδρογόνα και όχι τα οιστρογόνα είναι υπεύθυνα για τα διαφορετικά επίπεδα του proBNP μεταξύ αντρών και γυναικών. Μια ισχυρή αρνητική σχέση έχει βρεθεί μεταξύ ελεύθερης τεστοστερόνης και NT-proBNP [108].

Η παχυσαρκία είναι, ως γνωστόν, ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας. Παραδόξως, για λόγους οι οποίοι παραμένουν ασαφείς, οι παχύσαρκοι ασθενείς με HF φαίνεται να έχουν καλύτερη πρόγνωση από εκείνους των οποίων το βάρος είναι φυσιολογικό, γεγονός που ερμηνεύεται ως «παράδοξο της παχυσαρκίας» [111]. Συγκεκριμένα, υπάρχουν αρκετές μελέτες [112,113, 114], που έχουν δείξει αντιστρόφως ανάλογη σχέση των επιπέδων BNP και NT-proBNP με τον ΔΜΣ. Ειδικότερα, ο *Krauser* και οι συνεργάτες του [113], κατέδειξαν ότι υπάρχει μία σχεδόν ίδια μείωση και στο BNP και στο NT-proBNP, όσο αυξάνεται ο ΔΜΣ. Επιπλέον, ο *Taylor* και οι συνεργάτες του [114] επιβεβαίωσαν την μείωση στα επίπεδα του NT-proBNP σε περιπτώσεις παχυσαρκίας.

Υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί οι οποίοι πιθανότατα οφείλονται για την προαναφερθήσα αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ BNP, NT-proBNP και ΔΜΣ.

Πρώτον, ο υποδοχέας κάθαρσης του BNP (NPR-C), έχει απομονωθεί στο λιπώδη ιστό σε ανθρώπους και έχει παρατηρηθεί σε παχύσαρκους ασθενείς υψηλή έκφραση NPR-C, καθώς και αυξημένη έκκριση ουδετέρων ενδοπεπτιδασών. Αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι η αποικοδόμηση των BNP και NT-proBNP, μπορεί να είναι αυξημένη σε παχύσαρκους ασθενείς με HF, γεγονός το οποίο θα μπορούσε να εξηγήσει μερικώς το αντίκτυπο του ΔΜΣ στα επίπεδα πλάσματος του BNP.

Παρόλα αυτά, η περιφερική αποικοδόμηση του NT-proBNP δεν βασίζεται στις δράσεις του NPR-C ή στην δράση των ουδετέρων ενδοπεπτιδασών. Συνεπώς, η σύνθεση και η έκκριση των BNP πεπτιδίων από τα καρδιακά μυοκύτταρα σε παχύσαρκους ασθενείς, πιθανότατα να παίζει ρόλο στους μηχανισμούς που συμβάλουν στα μειωμένα επίπεδα τους σε άτομα με υψηλότερες τιμές ΔΜΣ. Υποστηρίζοντας αυτό το γεγονός, στοιχεία από το *Framingham Heart Study* δείχνουν ότι οι τιμές του NT-proANP είναι, επίσης, αντιστρόφως ανάλογες με το ΔΜΣ. Επίσης, ένα σύνολο ασθενών που υποβλήθηκαν σε βαριατρική χειρουργική επέμβαση ο *van Kimmenade* και οι συνεργάτες τους βρήκαν μία παράλληλη αύξηση του BNP και NT-proBNP μετά από απώλεια βάρους [110].

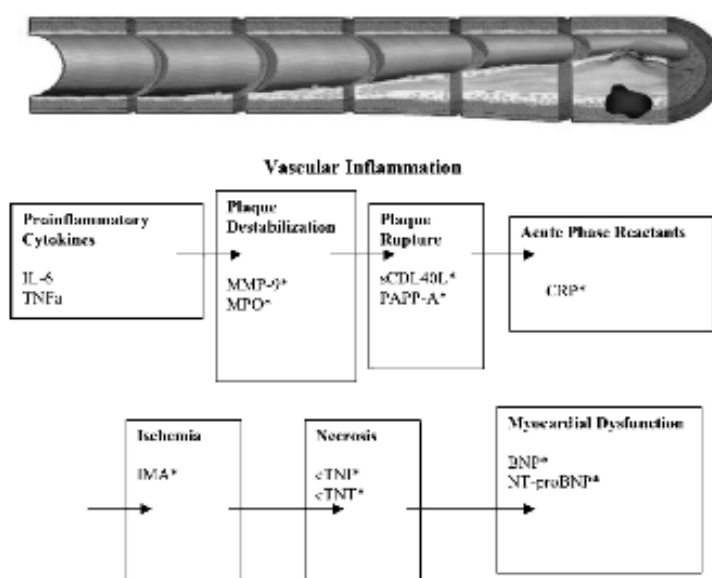
Τέλος, συγκριτικά με τα παραπάνω, το κάπνισμα φαίνεται να έχει μελετηθεί λιγότερο. Οι ελάχιστες διαθέσιμες μελέτες στη βιβλιογραφία, δεν καταδεικνύουν καμία συσχέτιση του καπνίσματος με τα επίπεδα BNP και NT-proBNP [96,100].

Όσον αφορά τους βιοχημικούς δείκτες, υπάρχουν στη βιβλιογραφία περίπου 29 βιοχημικοί και αιματολογικοί δείκτες που έχουν συσχετιστεί με το BNP. Δείκτες που υποδηλώνουν μυοκαρδιακή καταστροφή, περιλαμβανομένου της καρδιακής τροπονίνης I (Tn-I), της καρδιακής τροπονίνης Τα (Tn-T), μυογλοβίνη, και CK-MB είναι κυρίως θετικά συνυφασμένοι με τη συγκέντρωση του BNP. Οι καρδιακές ορμόνες ANP και NT-proANP, καθώς και το c-GMP βρέθηκε να έχουν επίσης θετική σχέση το BNP. Επιπρόσθετα, αρκετοί δείκτες φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένου των CRP και IL-6 έχουν την ίδια θετική συσχέτιση με το B-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο [93].

Η κρεατινίνη, ένας έμμεσος δείκτης της νεφρικής λειτουργίας παρουσιάζει θετική συσχέτιση με το proBNP και το NT-proBNP. Ωστόσο, υπάρχουν και μερικές μελέτες που υποστηρίζουν το αντίθετο. Στις μελέτες αυτές, ο αριθμός των ατόμων που συμμετείχαν στην έρευνα ήταν μικρός [102: n=64, 115: n=36]. Η γλυκόζη νηστείας (σε αντιθεση με την τυχαία γλυκόζη πλάσματος) και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) δεν φαίνεται να σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τα επίπεδα proBNP. Το ίδιο συμβαίνει και με τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης πλάσματος [95].

2.11. Το BNP ως καρδιακός δείκτης

Για να θεωρηθεί ένα δείκτης, κλινικά χρήσιμος, πρέπει να βοηθά στη διάγνωση, να οριοθετεί την πρόγνωση και να καθοδηγεί τη θεραπεία. Ιδανικά, ένας δείκτης σε ανάγκη επείγουσας περίθαλψης, είναι απαραίτητο να αποσαφηνίζει τον κίνδυνο, χωρίς ενδοιασμούς, προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν τυχόν λάθη. Καθώς ολοένα και περισσότεροι κλινικοί δείκτες, πολλά υποσχόμενοι, ανακαλύπτονται με γρήγορους ρυθμούς και μια ασθένεια περιγράφεται από πληθώρα κλινικών και βιοχημικών δεικτών, είναι αναγκαίο να γνωρίζουμε τους περιορισμούς των μεθόδων που μετριώνται και την λειτουργία τους. Για παράδειγμα, σε περίπτωση αγγειακής φλεγμονής (εικόνα 2.6), οι φλεγμονώδεις παράγοντες, όπως η IL-6 και οι άλλες κυτταροκίνες, ανιχνεύονται πριν την εμφάνιση ισχαιμίας και νέκρωσης και αυτό γιατί εμφανίζονται πριν συμβεί το ισχαιμικό επεισόδιο, ενώ δεν εμπλέκονται σε εγκατεστημένη στηθάγχη. Αντίθετα, το B-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο είναι παρόν σε περίπτωση μυοκαρδιακής δυσλειτουργίας (λόγω μυοκαρδιακού *stretch*), ένα γεγονός που μπορεί να συμβεί σε περίπτωση ισχαιμίας [116].



Εικόνα 2.6: Κλινικοί και βιοχημικοί δείκτες σε περίπτωση αγγειακής φλεγμονής.

IL-6: ιντερλευκίνη-6, TNFα: παράγοντας νέκρωσης των όγκων, MMP-9: μεταλλοπρωτεϊνάση-9, MPO: μυελοπεροξιδάση, sSSCD40L: υδατοδιαλυτό ιόν-SSCD40, PAPP-A: πρωτεΐνη πλάσματος σχετιζόμενη με την εγκυμοσύνη-A, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, IMA, ischemia-modified albumin; cTnT: καρδιακή τροπονίνη-T, cTnI: καρδιακή τροπονίνη-I; BNP: εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο NT-proBNP: αμινοτελικό-πρόδρομο εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο.

Οι τιμές BNP και NT-proBNP, είναι χρήσιμες για την διάγνωση ασθενών με HF. Τιμές <100pg/ml βοηθούν στο να αποκλειστεί το ενδεχόμενο HF. Επίπεδα proBNP πάνω από 500pg/ml θεωρούνται πολύ κοντά στη διάγνωση, με συσχετιζόμενη πρόβλεψη στο 90% (τιμές όπου μπορεί να δοθεί εξιτήριο σε έναν ασθενή). Οι τιμές μεταξύ 100pg/ml και 500pg/ml, όπου κυμαίνονται πολλοί ασθενείς, έχουν μικρότερη δυνατότητα πρόβλεψης και η ακρίβεια μειώνεται.

Για το NT-proBNP τιμές 9450pg/ml σε ασθενείς μικρότερους των 50 ετών, ο δείκτης είναι ταυτόχρονα ευαίσθητος και ειδικός για την HF. Για τιμές 9900pg/ml σε ασθενείς μεγαλύτερους των 50 ετών, ο δείκτης είναι εξίσου ευαίσθητος και ειδικός.

Πολλές μελέτες έχουν καταδείξει ότι όταν οι τιμές proBNP και NT-proBNP χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα, μπορούν να διαγνώσουν με ακρίβεια ασθενείς με HF.

Η προοπτική του proBNP (ή NT-proBNP) ως προγνωστικό δείκτη είναι πολλά υποσχόμενη. Ασθενείς με υψηλότερες τιμές proBNP πριν την είσοδο τους στο νοσοκομείο και κατά το εξιτήριο έχουν χειρότερη πρόγνωση συγκριτικά με αυτούς που παρουσιάζουν αξιολόγες μειώσεις, κατά την διάρκεια της θεραπείας. Με άλλα λόγια, ο χρόνος που απαιτείται για να επανέλθει ο οργανισμός στη φυσιολογική κατάσταση, είναι μεγαλύτερος από αυτό που αναμενόταν, παρόλο τον μικρό χρόνο ημίσειας ζωής και των δύο πεπτιδίων (20λεπτά για το proBNP και περίπου 2 ώρες για το NT-proBNP).

Όταν η μέτρηση του proBNP και του NT-proBNP εισήχθη στην κλινική πρακτική, δεν υπήρχε εξέταση αίματος για την HF. Ωστόσο είναι πλέον γεγονός, οι περιορισμοί της μέτρησης τους (υψηλότερα επίπεδα στις γυναίκες και μεγαλύτερα άτομα, μικρότερα σε παχύσαρκους κ.α.). Λόγω αυτής της μεταβλητότητας, μερικοί υποστηρίζουν ότι αν οι μετρούμενες τιμές είναι αξιόπιστες, τότε χρειάζεται να μειωθούν στο μισό ή να διπλασιαστούν για να υπάρξει σαφής αλλαγή.

Όλα τα παραπάνω, γεννούν απορίες για το ποια τελικά είναι τα κατάλληλα όρια (κατώφλι) σε έναν κόσμο με ποικιλία γένους και παθολογικών καταστάσεων [116].

3.1. Εισαγωγή

Η σχέση μεταξύ διατροφής και στεφανιαίας καρδιακής νόσου (CHD) έχει μελετηθεί εκτενώς για περίπου έναν αιώνα. Το 1908, ο *Ignatowski* προκάλεσε αθηροσκλήρωση σε κουνέλια μέσω δίαιτας υψηλής σε χοληστερόλη και κορεσμένο λίπος, ενώ στο ίδιο αποτέλεσμα κατέληξε όταν τους παρείχε δίαιτα μόνο υψηλή σε χοληστερόλη. Στις αρχές τις δεκαετίας του 1950, ανάλογες μελέτες έδειξαν ότι τα κορεσμένα λίπη, και σε μικρότερο βαθμό η χοληστερόλη, μπορούσαν να αυξήσουν τα επίπεδα χοληστερόλης ορού στους ανθρώπους. Εν τω μεταξύ, διάφορες επιδημιολογικές μελέτες την ίδια εποχή, έβρισκαν ότι αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης μπορούσαν να αποτελέσουν προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση CHD [117]. Οι ανακαλύψεις αυτές οδήγησαν στην υπόθεση «*δίαιτα-καρδιά*», δίνοντας έτσι έμφαση στην πρωταρχική σημασία της διαιτητικής πρόσληψης κορεσμένου λίπους και χοληστερόλης ως βασικές αιτίες πρόκλησης αθηροσκλήρωσης και CHD στους ανθρώπους.

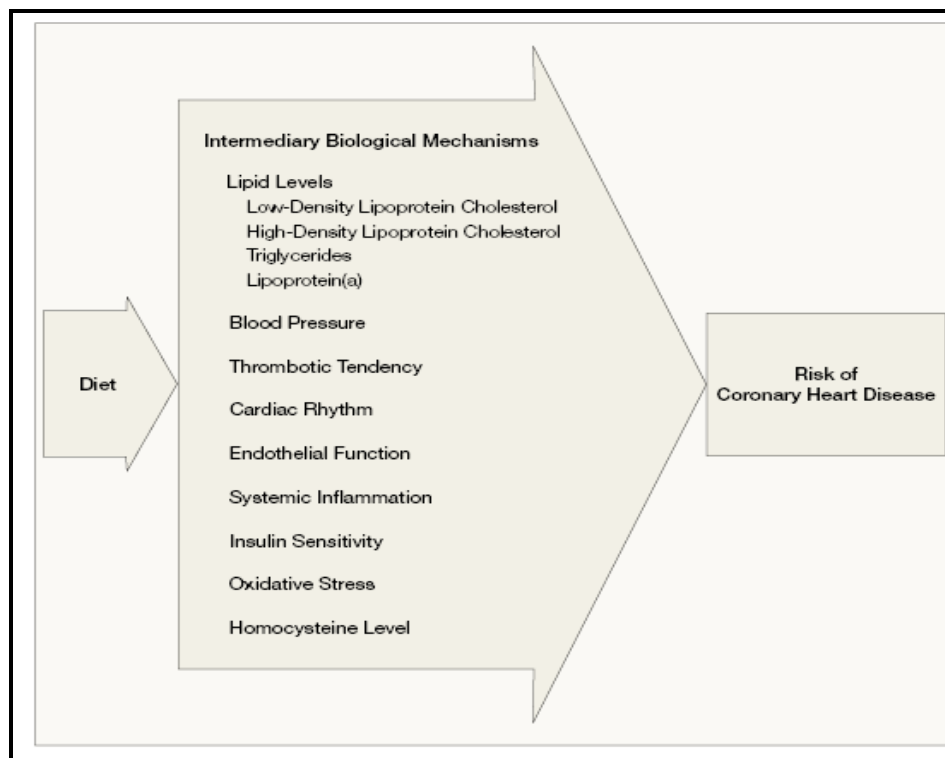
Μέχρι πρόσφατα, οι περισσότερες επιδημιολογικές και κλινικές έρευνες στη διατροφή και τα CHD είχαν καταταχθεί υπέρ της παραπάνω υπόθεσης. Ωστόσο, σήμερα γνωρίζουμε ότι η υπόθεση αυτή είναι πλέον υπεραπλουστευμένη [118].

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ



3.2. Παράγοντες με τους οποίους η διατροφή επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου

Πληθώρα επιδημιολογικών μελετών έχει διεξαχθεί προκειμένου να διαπιστωθεί ο ρόλος της διατροφής στην επίπτωση διαφόρων χρόνιων νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένου και των καρδιαγγειακών νοσημάτων (CVD). Καθώς οι άνθρωποι δεν καταναλώνουν μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά, αλλά συνδυασμό τροφίμων, μεγάλη σύγχυση επικρατεί από την έλλειψη επιστημονικά τεκμηριωμένων στοιχείων όσον αφορά στις διαθέσιμες δίαιτες και τα πιθανά οφέλη τους στην υγεία του ανθρώπου. Απόδειξη αυτού είναι η ύπαρξη ενός μεγάλου αριθμού πολλά υποσχόμενων διαιτών που φαίνεται ότι μπορούν να επηρεάσουν την καρδιαγγειακή υγεία επιδρώντας στους παράγοντες κινδύνου όπως είναι η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση, καθώς επίσης και σε παράγοντες που συμμετέχουν στη συστηματική φλεγμονή, την ινσουλινοαντίσταση, το οξειδωτικό στρες, την ενδοθηλιακή καταστροφή, τη θρόμβωση και τον καρδιακό ρυθμό (εικόνα 3.1) [118].



Εικόνα 3.1: Βιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους η διατροφή επηρεάζει εν δυνάμει το κίνδυνο εμφάνισης CHD [118].

3.3. Περιγραφή διαφόρων παραδοσιακών και μη διατροφικών μοντέλων

Από το 1991, το ποσοστό παχυσαρκίας στην Αμερική αυξήθηκε κατά 61%. Κάθε χρόνο εκτιμάται ότι περίπου 300.000 Αμερικανοί ενήλικοι πεθαίνουν από αιτίες σχετιζόμενες με την παχυσαρκία, ενώ το 9.4% του προϋπολογισμού του Αμερικανικού κράτους για την υγεία παρέχεται για την αντιμετώπιση καταστάσεων παχυσαρκίας που συνδέονται με καθιστική ζωή [119].

Η βελτίωση των συνηθειών διατροφής μπορεί σημαντικά να αντικρούσει την αύξηση βάρους και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Για χρόνια, η Αμερικανική Εταιρεία Καρδιολογίας (AHA) είχε συστήσει μια δίαιτα χαμηλών λιπαρών με το 55% των συνολικών θερμίδων να παρέχεται από τους υδατάνθρακες (CHO), το 15% από τις πρωτεΐνες (PRO) και το 30% από τα λίπη (FAT) και την πρόσληψη χοληστερόλης να περιορίζεται σε λιγότερο από 300mg/ημέρα. [120]. Λόγω όμως, του αυξανόμενου ποσοστού της παχυσαρκίας, παρόλη την σύσταση για μείωση της πρόσληψης λίπους, ολοένα και περισσότερες δίαιτες, πολλά υποσχόμενες, κάνουν την εμφάνισή τους. Ενώ κάποιες από αυτές μπορούν να έχουν κάποιο όφελος για την υγεία, άλλες μπορεί, εν δυνάμει, να βλάψουν την καρδιαγγειακή υγεία ή και την υγεία γενικότερα.

Η δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες πρωτοεμφανίστηκε το 1860 από τον William Banting, αλλά αυτός ο τύπος διαίτας βρήκε γρήγορα μεγάλη υποστήριξη από το Dr Atkins με το «Dr Atkins New Diet Revolution» [121].

Πιν. 3.1: Γλυκαιμικός δείκτης (GI) και γλυκαιμικό φορτίο (GL) ορισμένων κοινών τροφίμων.

Τρόφιμο	GI	GL
Γλυκόζη	100	-
Δημητριακά πρωινού	92	24
Ψητές πατάτες	85	26
Ρύζι	75	28
Λευκό ψωμί	70	10
Coca-cola	63	16
Σταρένιο Ψωμί	52	10
καρότα	47	3
μακαρόνια	41	20
μήλο	40	6
φακές	29	5

Οι δίαιτες χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη (GI επιτρέπουν την κατανάλωση μόνο των υδατανθράκων που έχουν χαμηλό GI. Ο γλυκαιμικός δείκτης είναι ουσιαστικά ένα μέτρο των επιπέδων της γλυκόζης αίματος σε απόκριση της κατανάλωσης συγκεκριμένων υδατανθράκων. Το γλυκαιμικό φορτίο (GL) ενός τροφίμου υπολογίζεται πολλαπλασιάζοντας το GI με την ποσότητα υδατανθράκων σε γραμμάρια, που παρέχεται από ένα τρόφιμο και διαιρώντας το αποτέλεσμα με το 100. Το διαιτητικό γλυκαιμικό φορτίο είναι το άθροισμα των γλυκαιμικών φορτίων όλων των τροφίμων που καταναλώνονται στη δίαιτα. (πίνακας 3.1). [122].

Στον πίνακα 3.2 φαίνονται τα χαρακτηριστικά ορισμένων δημοφιλών διαιτών, καθώς και κάποιων που έχουν χρησιμοποιηθεί για κλινικές μελέτες.

Πίνακας 3.2.: Χαρακτηριστικά δημοφιλών διαιτών & διαιτών που έχουν χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες.

ΤΥΠΟΣ ΔΙΑΙΤΑΣ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ
Σύνηθες πρότυπο Αμερικανικής Δίαιτας	CHO 49%, FAT 34%, PRO 12%-16%
Συστάσεις ATP III	- CHO 50% - 60% - FAT 25%- 35% - SFA <7% των συνολικών θερμίδων - PUFA έως 10% των συνολικών θερμίδων - MUFA έως 20% των συνολικών θερμίδων - Χοληστερόλη <200 mg/ημ. - PRO 15% - Φυτικές Ίνες 20-30γρ/ημ. - Η ενεργειακή πρόσληψη πρέπει να βρίσκεται σε ισορροπία με την ενεργειακή κατανάλωση για τη διατήρηση του επιθυμητού σωματικού βάρους
Δίαιτα Weight Watchers	Ελάττωση του μεγέθους των διατροφικών μερίδων και της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης
Δίαιτες Χαμηλές σε CHO	
Δίαιτα Atkins	CHO 5%, FAT 68% (SFA 26%), PRO 27% [†]
Δίαιτα Stillman	CHO 3%, FAT 33% (SFA 13%), PRO 64% [†]
Δίαιτα Protein Power	CHO 16%, FAT 54% (SFA 18%), PRO 26% [†]
Δίαιτα της Ζώνης (Zone diet)	CHO 36%, FAT 29% (SFA 9%), PRO 34% [†]
Δίαιτες Βασιζόμενες στον Γλυκαιμικό Δείκτη (GI)	
Δίαιτα Montignac	CHO έως 30%-40%: κατά την διάρκεια απώλειας βάρους επιτρέπονται μόνο οι CHO που έχουν GI<35* μεγαλύτερη έμφαση στον GI δίνεται στη φάση διατήρησης του σωματικού βάρους
Δίαιτα Sugar Busters	52% CHO (έμφαση σε CHO με χαμηλό GI), FAT 21% (SFA 4%), PRO 27% [†]
Δίαιτα South Beach	Ακραία απαγόρευση CHO για 2 εβδομάδες, ακολουθούμενη από επανένταξη στη διατροφή CHO με χαμηλό GI επίσης ενθάρρυνση της κατανάλωσης MUFAs, PUFAs, φυτικών ινών, και άπαχης πρωτεΐνης.
Φυτοφαγικές Δίαιτες	
Vegan ή Ολική Φυτοφαγική Δίαιτα	Επιτρέπονται μόνο τρόφιμα από φυτικής προέλευσης όπως φρούτα, λαχανικά, όσπρια, σιτηρά, σπόροι και ξηροί καρποί* όλα τα είδη ζωικής προέλευσης (συμπεριλαμβανομένου γαλακτοκομικά, αυγά και μέλι) ΔΕΝ επιτρέπονται
Λακτο-φυτοφαγική Δίαιτα	παρόμοια με την Ολική Φυτοφαγική Δίαιτα, αλλά επιτρέπονται τα γαλακτοκομικά
Λάκτο-όβο-φυτοφαγική Δίαιτα	παρόμοια με την Ολική Φυτοφαγική Δίαιτα, αλλά επιτρέπονται τα γαλακτοκομικά και τα αυγά
Πολύ Χαμηλές σε Λίπος Δίαιτες	
Δίαιτα Pritikin	Παραλλαγή των Φυτοφαγικών Διαιτών. FAT<15%
Δίαιτα Ornish	Παραλλαγή των Φυτοφαγικών Διαιτών. FAT<15%
Δίαιτα εμπλουτισμένη σε PUFAs	FAT 35%- 46%, PUFA 13%-21%, SFA 9% ή PUFA/SFA=2
Δίαιτα εμπλουτισμένη σε ω3 PUFAs	1-1.8γρ./ημ EPA/DHA ή 2-3 γρ/ημ ALA
Μεσογειακή Διατροφή	- Αφθονία φυτικών τροφίμων (λαχανικά, όσπρια, φρούτα, ξηροί καρποί και δημητριακά ολικής άλεσης) - Το ελαιόλαδο ως βασική πηγή λίπους - μέτρια ως υψηλή κατανάλωση ψαριού και γαλακτοκομικών - χαμηλή κατανάλωση κρέατος και πουλερικών - μέτρια κατανάλωση κρασιού (γενικά παράλληλα με τα γεύματα)
Δίαιτα DASH	υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, γαλακτοκομικών χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, χαμηλή πρόσληψη συνολικού λίπους, SFA, χοληστερόλης, Na=2.300mg/ημ.

CHO: υδατάνθρακες, **FAT:** λίπος, **PRO:** πρωτεΐνη, **SFA:** κορεσμένα λιπαρά οξέα, **PUFA:** πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, **MUFA:** μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, **GI:** γλυκαιμικός δείκτης, **EPA/DHA:** εικοσαπεντανοϊκό οξύ/εικοσιδεκανοϊκό οξύ, **ALA:** αλανίνη, * τα ποσοστά των μακροθρεπτικών συστατικών αναφέρονται σε σχέση με την συνολική ενεργειακή πρόσληψη, † μέσος όρος κατανάλωσης 3 ημερών [123]

Η φυτοφαγία έχει βρει αρκετούς υποστηρικτές. Τα κίνητρα που δηλώνουν όσοι ακολουθούν φυτοφαγική διαίτα είναι η βελτίωση της προσωπικής υγείας και ζωτικότητας, οικονομικοί και θρησκευτικοί λόγοι, ηθικά ζητήματα και πολιτική διαμαρτυρία.

Ως τύπος, οι φυτοφαγικές δίαιτες χαρακτηρίζονται από χαμηλή πρόσληψη ολικού και κορεσμένου λίπους, ενώ η περιεκτικότητα των διαιτών αυτών σε χοληστερόλη συνήθως είναι μικρότερη σε σχέση με τις μη-φυτοφαγικές δίαιτες. Τα τρόφιμα που καταναλώνονται περισσότερο είναι αυτά που είναι πλούσια σε φυτικές ίνες (π.χ. φρούτα, λαχανικά, όσπρια, δημητριακά κ.α.).

Μια καλά ισορροπημένη ποικιλία φυτικών πηγών και η πρόσληψη ορισμένων συμπληρωμάτων, συχνά επιβεβαιώνει μια επαρκής πρόσληψη απαραίτητων και μη απαραίτητων αμινοξέων, σιδήρου, βιταμίνης B12 και βιταμίνης D σε μια φυτοφαγική διαίτα. Ωστόσο, καθώς συχνά εγκυμονούν κίνδυνοι διατροφικών ελλείψεων, κυρίως στους αυστηρά φυτοφάγους, θα ήταν χρήσιμη η παροχή συμβουλών από ειδικούς στα θέματα διατροφής.

Ανάλογα με τις διατροφικές τους προτιμήσεις, οι φυτοφάγοι μπορούν να ταξινομηθούν στις παρακάτω κατηγορίες:

- **Φυτοφάγοι:** Αποκλείουν το κόκκινο κρέας (red-meat eaters), αλλά καταναλώνουν ψάρι, κοτόπουλο και γαλακτοκομικά προϊόντα.
- **Λακτοφυτοφάγοι:** Δεν καταναλώνουν κρέας, ψάρι, κοτόπουλο ή αυγά, όμως συμπεριλαμβάνουν στη διατροφή τους τα γαλακτοκομικά προϊόντα, όπως το γάλα και το τυρί.
- **Ωογαλακτοφυτοφάγοι:** Έχουν τις ίδιες συνήθειες με τους λακτοφυτοφάγους αλλά καταναλώνουν επιπλέον και αυγά.
- **Ωοφυτοφάγοι:** Συμπεριλαμβάνουν και τα αυγά στην διατροφή τους.
- **Φρούτοφυτοφάγοι (fruitarians):** καταναλώνουν μόνο φρούτα και λαχανικά.
- **Αυστηρά φυτοφάγοι (vegans):** Λαμβάνουν τα περισσότερα θρεπτικά συστατικά από φρούτα, ψωμί, δημητριακά, όσπρια και σπόρους, ενώ αποκλείουν οποιοδήποτε τρόφιμο ζωικής προέλευσης.
- **Ωμοφυτοφάγοι (raw-food vegans)** [124].

Οι δίαιτες πολύ χαμηλές σε λίπος πρωτοδιαδόθηκαν από τον *Nathan Pritikin* το 1970, και αργότερα από τον *Dean Ornish*. Οι δίαιτες αυτές χρησιμοποιούν παραλλαγές των φυτοφαγικών διαιτών με ταυτόχρονο περιορισμό της πρόσληψης του λίπους σε ποσοστό κάτω του 15% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης. Επιπλέον, συστήνουν και άλλες ενισχυτικές αλλαγές του τρόπου ζωής όπως φυσική δραστηριότητα και διαχείριση του στρες.

Οι δίαιτες εμπλουτισμένες σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs) στη θέση των κορεσμένων λιπών έχουν μελετηθεί εκτενώς. Από καρδιαγγειακή σκοπιά, τα απαραίτητα διαιτητικά PUFAs περιλαμβάνουν τα n-3 PUFAs, ειδικότερα τα μακρύς αλυσίδας εικοσιπεντενοϊκό οξύ (EPA:20:5n3) και δοκοσανεξανεικό οξύ (DHA:22:6n3). Η παραγωγή των ω-3 ξεκινάει από ένα απαραίτητο λιπαρό οξύ το α-λινολενικό οξύ (ALA), που δεν συντίθεται στον οργανισμό μας, αλλά το λαμβάνουμε από την τροφή (π.χ. ο λιναρόσπορος, πράσινα φυλλώδη λαχανικά, όπως η αντράκλα και το σπανάκι, τα καρύδια, ο κολοκυθόσπορος κλπ. Το α-λινολενικό οξύ με την βοήθεια ενζύμων (Δ5 Δεσατουράση κ.λπ.), μετατρέπεται σε εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και μέσω επόμενων μεταβολικών βημάτων, σε εικοσιδεξανοϊκό οξύ (DHA). Η μετατροπή του α-λινολενικού οξέως σε EPA και DHA, παρεμποδίζεται από διάφορους παράγοντες όπως: τη μεγάλη πρόσληψη κορεσμένων λιπών, τρανς λιπαρών ουσιών, ζάχαρης, καφέ, αλκοόλ, από έλλειψη βιταμινών (B3,B6,C), μαγνησίου, ψευδαργύρου, από το κάπνισμα και από ιογενείς μολύνσεις. Έτσι, βλέπουμε ότι πολλοί παράγοντες εμπλέκονται για να γίνει η μετατροπή, με αποτέλεσμα η λήψη ω-3 από τροφές φυτικής προέλευσης να οδηγεί σε μετατροπή μικρού μόνο ποσοστού α-λινολενικού οξέος σε EPA (0.2-8%) και DHA (0.05%).

Η άλλη μεγάλη ομάδα των PUFAs είναι τα n-6 PUFAs. Τα κυριότερα n-6 PUFAs είναι Τα ω6 - λιπαρά οξέα είναι το λινολεϊκό οξύ και αραχιδονικό οξύ [123].

3.4. ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Οι χώρες γύρω από την λεκάνη της μεσογείου (Ισπανία, Αλβανία, Ιταλία, πρώην Γιουγκοσλαβία και Ελλάδα) έχουν διαφορετική διατροφή, θρησκεία και πολιτισμό. Η διατροφή τους διαφέρει κυρίως ως προς την ποσότητα του συνολικού λίπους, το ελαιόλαδο, τον τύπο κρέατος και την κατανάλωση κρασιού.

Ωστόσο, παρόλο που οι διάφορες περιοχές της μεσογείου ακολουθούν δικές τους διατροφικές συνήθειες, παρουσιάζουν ορισμένα κοινά χαρακτηριστικά, με κυριότερο το γεγονός ότι το ελαιόλαδο καταλαμβάνει σημαντική θέση σε όλες, ώστε να μπορούν να θεωρηθούν ως παραλλαγές της ίδιας οντότητας, της Μεσογειακής Δίαιτας [125]. Για παράδειγμα, η ολική πρόσληψη λίπους μπορεί να είναι υψηλή (κοντά ή και πάνω από το 30% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας) στην Ελλάδα, ή μέτρια (κοντά στο 30% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας) στην Ιταλία. Σε κάθε περίπτωση, όμως, ο λόγος μονοακόρεστων προς κορεσμένα λιπαρά οξέα είναι κατά πολύ υψηλότερος από ότι σε άλλα μέρη του κόσμου, συμπεριλαμβανομένης της Βόρειας Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής. Η Ιταλική παραλλαγή της Μεσογειακής Δίαιτας χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη ζυμαρικών, ενώ στην Ισπανία είναι ιδιαίτερα υψηλή η κατανάλωση ψαριού.

Ως Μεσογειακή Δίαιτα μπορεί να οριστεί το διατροφικό πρότυπο που συναντά κανείς στις ελαιοπαραγωγικές περιοχές της Μεσογείου στα τέλη της δεκαετίας του 1950 και αρχές της δεκαετίας του '60, όπου οι συνέπειες του 2^{ου} Παγκόσμιου Πολέμου είχαν ξεπεραστεί, αλλά ο πολιτισμός των «ταχυφαγείων» δεν είχε εισβάλλει ακόμη [126].

3.4.1. Χαρακτηριστικά Μεσογειακής Δίαιτας

Η παραδοσιακή Μεσογειακή Δίαιτα και ειδικά η Ελληνική εκδοχή της μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει 9 χαρακτηριστικά:

- ☒ υψηλή κατανάλωση
 - ελαιολάδου
 - οσπρίων
 - δημητριακών
 - φρούτων και λαχανικών
- ☒ μέτρια με υψηλή κατανάλωση
 - ψαριού

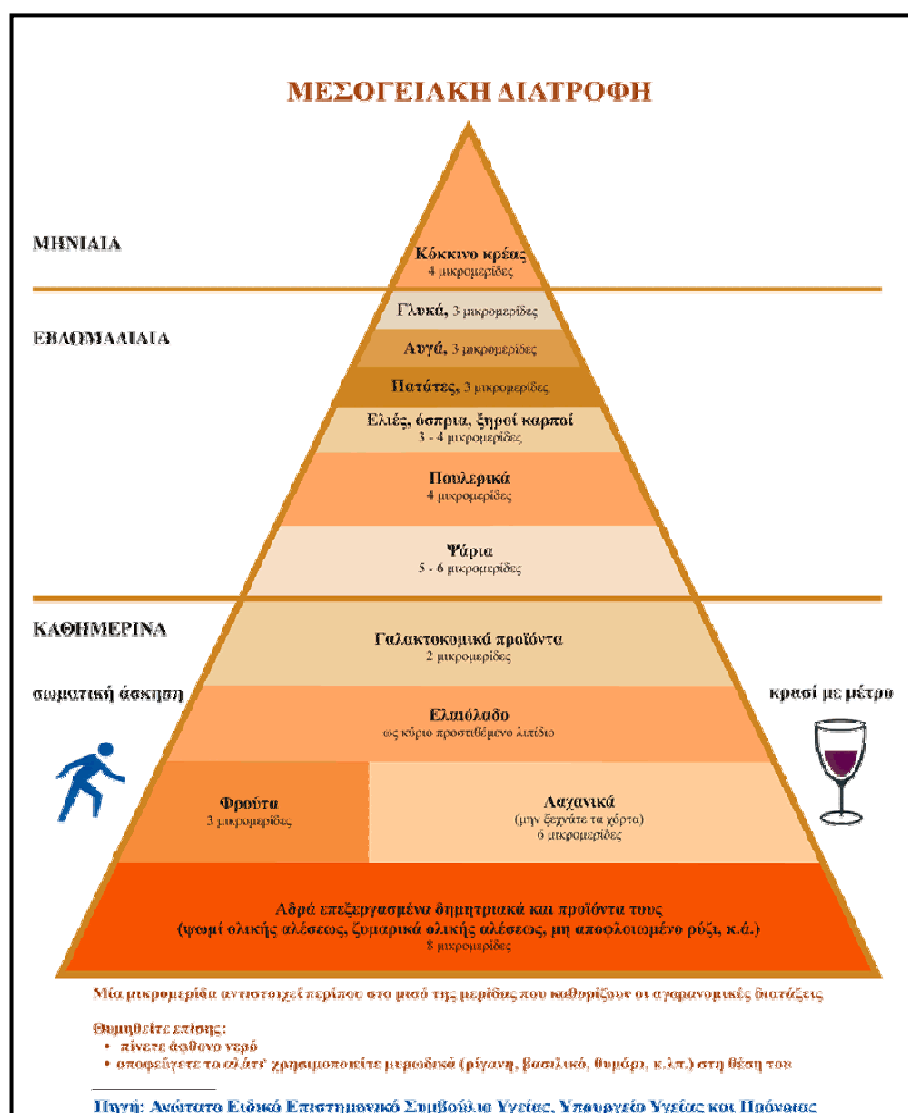
- κρασιού
- γαλακτοκομικών, κυρίως τυριού και γιαουρτιού
- ☑ και χαμηλή κατανάλωση
 - κρέατος και παραγώγων του

Ειδικότερα, αυτό το πρότυπο διατροφής προϋποθέτει: α) καθημερινή κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών και προϊόντων τους (ψωμί και ζυμαρικά ολικής άλεσεως, καστανό ρύζι κ.τ.λ.), λαχανικών (2-3 μερίδες ανά ημέρα), φρούτων (4-6 μερίδες ανά ημέρα), ελαιολάδου (ως το κυριότερο προστιθέμενο λίπος) και πλήρως ή μερικώς αποβουτυρωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων (1-2 μερίδες ανά ημέρα), β) εβδομαδιαία κατανάλωση πατάτας (4-5 μερίδες ανά εβδομάδα), ψαριού (4-5 μερίδες ανά εβδομάδα), ελιάς, οσπρίων και καρυδιών (>4 μερίδες ανά εβδομάδα) και σπανιότερα πουλερικών (1-3 μερίδες ανά εβδομάδα), αυγών και γλυκών (1-3 μερίδες ανά εβδομάδα) και γ) μηνιαία κατανάλωση κόκκινου κρέατος και παραγώγων αυτού (4-5 μερίδες ανά μήνα). Επίσης, χαρακτηρίζεται από μέτρια κατανάλωση κρασιού (1-2 ποτήρια κρασιού ανά ημέρα) και υψηλό λόγο μονοακόρεστων προς κορεσμένα (>2). Επιπρόσθετα, ενώ η κατανάλωση γάλατος είναι μέτρια, η κατανάλωση τυριού και γιαουρτιού είναι σχετικά υψηλή. Το τυρί φέτα συχνά προστίθεται στις σαλάτες και συνοδεύει βραστά λαχανικά.

Η υψηλή περιεκτικότητα της δίαιτας σε λαχανικά, φρέσκα φρούτα και δημητριακά και η μεγάλη χρήση ελαιόλαδου εξασφαλίζει μια επαρκή πρόσληψη σε β-καροτένιο, βιταμίνη C, τοκοφερόλες, α-λινολενικό οξύ και ποικίλα σημαντικά ανόργανα στοιχεία και αρκετές πιθανώς σημαντικές, ευεργετικές ουσίες που δεν συμπεριλαμβάνονται στα θρεπτικά συστατικά, όπως οι πολυφαινόλες και οι ανθοκυανίνες. Το κρασί καταναλώνεται σε μέτρια ποσότητα και σχεδόν πάντα κατά την διάρκεια των γευμάτων. Η διατροφή αυτή είναι χαμηλή σε κορεσμένα λιπαρά (λιγότερο από περίπου 9% της ολικής ενέργειας) με την ολική πρόσληψη λίπους να κυμαίνεται από λιγότερο από 30 ως περισσότερο από 40% της ενέργειας στις διάφορες περιοχές.

Η Μεσογειακή Διατροφή συνηθίζεται να απεικονίζεται στη μορφή ενός τριγώνου (πυραμίδα), η βάση της οποίας αναφέρεται σε τρόφιμα που πρέπει να καταναλώνονται πιο συχνά και η κορυφή σε εκείνα που πρέπει να καταναλώνονται σπανιότερα, με τα υπόλοιπα τρόφιμα να καταλαμβάνουν τις ενδιάμεσες θέσεις (εικόνα 3.1) [126].

Οι διατροφικές οδηγίες που βασίζονται στη Μεσογειακή διαίτα έχουν στόχο τη διατήρηση μιας υγιούς κατάστασης, γεγονός που τις περισσότερες φορές αντανακλά στη διατήρηση του βάρους κάθε ατόμου σε υγιή επίπεδα. Για να επιτευχθεί αυτός ο στόχος θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο η ποικιλία όσο και η ποσότητα κατανάλωσης των διαφόρων τροφών. Στην πυραμίδα δίνεται έμφαση στις συχνότερες κατανάλωσης και όχι στις ακριβείς ποσότητές τους σε γραμμάρια. Έτσι, ο αριθμός των μικρομερίδων που αναγράφονται σε αυτή είναι ενδεικτικός και αντιστοιχεί στον μέσο άνθρωπο. Οι ακριβείς ποσότητες της κάθε τροφής εξαρτώνται από το βάρος, το ύψος, την ηλικία, το φύλο και τον βαθμό της σωματικής δραστηριότητας του κάθε ατόμου [126].



Εικόνα 3.1.: Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής

3.5. Διατροφή και καρδιαγγειακός κίνδυνος

3.5.1. Συσχέτιση διατροφών με λιποειδή αίματος.

Τέσσερις στρωματοποιημένες κλινικές μελέτες (*Foster et al.*, *Stern et al.*, *Brehm et al.*, *Yancy et al.*) έχουν συγκρίνει δίαιτες χαμηλές σε υδατάνθρακες και δίαιτες χαμηλές σε λίπος. Παρόλο, που οι κλινικές δοκιμές διέφεραν μεταξύ τους ως προς τον σχεδιασμό, όλες βρήκαν μια μέση απώλεια 4-6 κιλών μεγαλύτερη στην ομάδα με την χαμηλή πρόσληψη CHO σε 6 μήνες. Ωστόσο, δύο από αυτές τις μελέτες, που συνεχίστηκαν για 1 χρόνο, βρήκαν μη στατιστικά σημαντική διαφορά στο βάρος ανάμεσα στις δύο ομάδες. Επιπλέον, τρεις από τις παραπάνω μελέτες έδειξαν μια στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων HDL στην ομάδα με την χαμηλή πρόσληψη CHO, ενώ δύο έδειξαν μια μεγαλύτερη μείωση στα επίπεδα τριγλυκεριδίων αίματος με την συγκεκριμένη δίαιτα.

Η επίδραση του γλυκαιμικού δείκτη (GI), στα επίπεδα λιποειδών αίματος έχει επίσης ερευνηθεί. Έχει προταθεί, ότι μια δίαιτα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη αυξάνει το αίσθημα της πείνας, καθώς και τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFAs), οδηγώντας έτσι σε αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία, διαβήτη και CVD. Διάφορα *in vitro* πειράματα καταδεικνύουν ότι αυξημένες τιμές των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης αίματος προκαλούν οξειδωτικό στρες, οδηγώντας σε ενδοθηλιακή καταστροφή και ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης. Δύο έρευνες, η *British Adult Survey* και η *Third National Health and Nutrition Examination Survey* έδειξαν μια αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ GI και επιπέδων HDL. Παρόλα αυτά, αυτοί οι συσχετισμοί, δεν υποστηρίχτηκαν από μία 10χρονη προοπτική μελέτη σε ηλικιωμένους Ολλανδούς άντρες (*Zutphen Elderly Study*), στους οποίους ο GI δεν συμβάδιζε με τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης αίματος, τα επίπεδα HDL ή τα επίπεδα τριγλυκεριδίων.

Κατά καιρούς έχουν γίνει έρευνες πάνω σε δίαιτες πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος, αν και η παρέμβαση συνήθως ενέπλεκε μία ολιστική πολυμεταβλητή προσέγγιση. Στην μελέτη *Ornish lifestyle heart trial*, 48 άνδρες με στεφανιαία νόσο, υποβλήθηκαν, στα πλαίσια τυχαιοποιημένης έρευνας, σε συνηθισμένη θεραπεία ή εντατικοποιημένες αλλαγές του τρόπου ζωής τους (χορτοφαγική δίαιτα με περιορισμό λίπους στο 10% της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης, μέτριου βαθμού αερόβια άσκηση, μαθήματα διαχείρισης άγχους στρες, διακοπή καπνίσματος, καθώς και ψυχολογική υποστήριξη) [123].

Μετά από ένα χρόνο υπήρξε σημαντική μείωση στα επίπεδα LDL της ομάδας των ασθενών που υπεβλήθη σε εντατικοποιημένες αλλαγές του τρόπου ζωής, σε σύγκριση με την ομάδα που είχε την συνηθισμένη θεραπεία. Πολλές έρευνες ωστόσο, υποστηρίζουν ότι το είδος του λίπους στη δίαιτα μπορεί να επηρεάσει τα λιποειδή πλάσματος σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι το απόλυτο ποσό λίπους (πίνακας 3.3).

Πίνακας 3.3.: Έρευνες που έχουν συσχετίσει την διατροφή με τα λιποειδή αίματος [123].

Type of Diet	Study or Author	Type of Study	Patients	Duration	Dietary Intervention	Results
Low carbohydrate diet	Foster et al. ¹⁹	Randomized trial	50 Obese men and women	1 y	Advised diet vs low fat diet (50% CHO, 15% protein, 25% fat)	Low-CHO group had significantly greater increase in HDL and decrease in TG. Within each group, significant weight loss was achieved. The difference in weight loss between the two groups was not significant at 1 year.
Low carbohydrate diet	Sten et al. ²⁰	Randomized trial	102 Obese patients	1 y	Low-CHO diet (<30 g CHO/d) vs calorie restricted low-fat diet (<1000 calories/d, <30% fat)	Low-CHO group had significant decrease in TG and less decrease in HDL. Significant weight loss was achieved within each group (5.5 ± 4.0 kg in low-CHO group, 3.5 ± 5.0 kg in low-fat group), but the difference in weight loss between the 2 groups was not significant.
Low carbohydrate diet	Uehara et al. ²¹	Randomized trial	50 Obese women	6 mo	Low-CHO diet vs calorie restricted low-fat diet (<1250 calories/d, <30% fat)	Low-CHO group had greater increase in HDL. Within each group, significant weight loss was achieved (9.1 ± 1.0 kg in low-CHO group, 4.1 ± 1.0 kg in low-fat group). The difference in weight loss between the 2 groups was significant (P<0.001).
Low carbohydrate diet	Yancy et al. ²²	Randomized trial	120 Overweight and hyperlipidemic patients	6 mo	Low-CHO diet initially, <20 g CHO/d vs low-fat diet (<30% of calories from fat, <10% saturated fat, <300 mg cholesterol/d)	Low-CHO group had greater increase in HDL and decrease in LDL, but this was counteracted by nutritional supplements, eg, fish oil, given to low-CHO group. Within each group, significant weight loss was achieved (12.2 ± 2.0 kg in low-CHO group, 7.2 ± 2.0 kg in low-fat group). The difference in weight loss between the 2 groups was significant (P<0.001).
GI-based diet	British Adult Survey ²³	Cross-sectional	1420 British men and women	---	GI	GI correlated inversely with HDL and had no correlation with total cholesterol or LDL.
GI-based diet	MEALS II ²⁴	Cross-sectional	19,907 US adults	---	GI	GI correlated inversely with HDL (0.05 mmol/L decrease in HDL for every 15-unit increase in GI).
GI-based diet	Zulphari Elderly Study ²⁵	Prospective cohort	690 Dutch men (64-84 y of age without DM or CVD)	10 y	GI	GI did not correlate with total cholesterol, HDL, or TG.
GI-based diet	Stallard et al. ²⁶	Randomized trial with crossover design	50 Obese women (16 per trial) in crossover study	12 wk	Diet designed to evoke a low insulin response (control), conventionally balanced diet	In the first 12-wk study, intervention and control groups lost 4.4 and 7.4 kg, respectively (P=0.14). In the 12-wk crossover study, intervention and control groups lost 7.4 and 4.5 kg, respectively (P=0.04).
Very low fat diet	Ornish Lifestyle Heart Trial ²⁷	Randomized trial	40 Men with moderate to severe CVD	5 y	Intensive lifestyle changes (Ornish diet with 10% of calories from fat and exercise, smoking cessation, etc) (control: usual care)	At 1 y, compared with control group, intervention group had significant decrease in LDL (40% vs 1%), P<0.0001. At 1 and 5 y, compared with control group, intervention group had significantly greater weight loss (-10.8 kg at 1 y, -5.8 kg at 5 y).
Very low fat diet	Barnard et al. ²⁸	Prospective cohort	60 Patients with dyslipidemia and already on a statin	1-3 wk	Prudent diet (<10% of calories from fat) and vigorous exercise	Total cholesterol, LDL, TG decreased by 19%, 26%, and 29%, respectively; HDL also decreased by 11%.
Low-carbohydrate diet vs Weight Watchers diet vs very-low-fat diet	Dennis et al. ²⁹	Randomized trial	160 Overweight and obese adults	1 y	Adkins vs Zone vs Weight Watchers vs Ornish diet	Percentage of patients who completed 1 y of the assigned diet: 89% (Adkins), 85% (Zone), 86% (Weight Watchers), 50% (Ornish). Mean weight loss: 2.1 kg (Adkins, P<0.0001), 3.2 kg (Zone, P<0.0001), 3.0 kg (Weight Watchers, P<0.0001), 3.3 kg (Ornish, P<0.0001). Amount of weight loss correlated with self-reported dietary adherence, not with diet type.

CHO indicates carbohydrate; TG, triglycerides; and DM, diabetes mellitus.

3.5.2. Συσχέτιση Τροφίμων με καρδιαγγειακό κίνδυνο.

3.5.2.1. Δημητριακά

Πολλά από τα συστατικά που περιέχουν τα δημητρικά, όπως λινολεϊκό οξύ, διαιτητικές ίνες, βιταμίνη Ε, σελήνιο και φυλλικό οξύ, έχει βρεθεί ότι μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Τα δημητριακά περιέχουν επίσης, φυτοοιστρογόνα και διάφορα φαινολικά οξέα με αντιοξειδωτικές ιδιότητες, έχουν χαμηλή περιεκτικότητα αλατιού σε αντίθεση με τα επεξεργασμένα προϊόντα τους, όπως είναι το ψωμί [127].

Συγκεκριμένα, τα δημητρικά σίτου αποτελούν σημαντική πηγή ελεύθερων και εστεροποιημένων φαινολικών οξέων που αποτελούν ισχυρά αντιοξειδωτικά [128]. Ωστόσο δεν φαίνεται να έχουν επίδραση στα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης. Πιθανότητα να αυξάνουν τα επίπεδα της HDL, χωρίς όμως να υπάρχει στατιστική σημαντικότητα στα αποτελέσματα μελετών που το έχουν ελέγξει [127].

Τα δημητριακά βρώμης έχουν υψηλή περιεκτικότητα πρωτεϊνών, διαλυτών φυτικών ινών, υδατανθράκων και αποτελούν καλή πηγή αντιοξειδωτικών, όπως είναι η βιταμίνη Ε και το φυτικό οξύ [129]. Έχει βρεθεί, λοιπόν, ότι προκαλούν μείωση των επιπέδων ολικής και LDL χοληστερόλης [127].

Μελέτες, επίσης, έχουν καταδείξει την επίδραση της κατανάλωσης δημητριακών πρωινού ολικής άλεσης στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ο *Liu* και οι συνεργάτες του [130] σε έρευνα που πραγματοποίησαν βρήκαν ότι η καταναλώση πρωινού ολικής άλεσης (>1 μερίδα ανά ημέρα) μπορούσε να μειώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 24%. Επιπλέον, ορισμένες μελέτες που δεν έχουν βρει κάποια σχέση μεταξύ δημητριακών και καρδιαγγειακού κινδύνου [131, 132] δεν είχαν συμπεριλάβει την προσλαμβανόμενη ενέργεια ως παράγοντα.

3.5.2.2. Φρούτα και λαχανικά

Η Αμερικανική Εταιρεία Καρδιολογίας (AHA), καθώς και άλλοι οργανισμοί συστήνουν ότι μια δίαιτα θα πρέπει να περιλαμβάνει ≥ 5 μερίδες φρούτων και λαχανικών ημερησίως. Οι συστάσεις αυτές βασίζονται στο γεγονός ότι τα τρόφιμα αυτά μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου εξαιτίας των διαφόρων μικροσυστατικών που περιέχουν, αντιοξειδωτικών, διαιτητικών ινών και φυτοχημικών ενώσεων [133].

Τέτοιες φυτοχημικές ουσίες είναι το λυκοπένιο, η λουτεΐνη, οι φλαβονοειδείς ουσίες, οι ανθοκυανίνες, οι ινδόλες και η αλισίνη που περιέχεται στο σκόρδο, ενώ κύρια αντιοξειδωτική βιταμίνη των φρούτων και των λαχανικών είναι η βιταμίνη C.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας συστήνει επίσης ότι η ημερήσια πρόσληψη φρούτων και λαχανικών ανά άτομο θα πρέπει να ξεπερνά τα 400gr [134].

Σε μελέτη που διεξήχθη στην Ελλάδα από τον *Panagiotakos* και τους συνεργάτες του (CARDIO2000) διαπιστώθηκε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 72% στα άτομα που καταναλώναν >5 φρούτα ημερησίως σε σχέση με τα άτομα που καταναλώναν <1 φρούτο ημερησίως και μείωση του ίδιου κινδύνου κατά 70% στα άτομα που καταναλώναν >3 μερίδες λαχανικών την ημέρα σε σχέση με εκείνα που δεν καταναλώναν καμία μερίδα [135].

3.5.2.3. Κρέας

Το κρέας και τα αυγά περιέχουν πρωτεΐνες υψηλής βιολογικής αξίας. Το κρέας περιέχει επίσης βιταμίνες του συμπλέγματος B και σελήνιο. Επιπλέον, αποτελεί καλή πηγή σιδήρου και ψευδαργύρου. Ωστόσο, η κατανάλωση κρέατος, και ιδιαίτερα του κόκκινου κρέατος, σχετίζεται σταθερά με στεφανιαία νόσο, λόγω του μεγάλης περιεκτικότητας κορεσμένου λίπους και χοληστερόλης [136]. Τα κορεσμένα λίπη αυξάνουν τα επίπεδα της ολικής και LDL χοληστερόλης, ενώ επιδρούν αντίθετα στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης.

Ο *Panagiotakos* και οι συνεργάτες του (μελέτη ΑΤΤΙΚΗ) εξετάζοντας τη σχέση μεταξύ διαιτητικών συνηθειών, επιπέδων γλυκόζης, ινσουλίνης σε φαινομικά υγιή πληθυσμό, βρήκαν ότι η κατανάλωση κόκκινου κρέατος σχετίζεται θετικά με την ινσουλίνη και τη γλυκόζη αίματος, παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Συγκεκριμένα βρήκαν ότι για κάθε μερίδα κόκκινου κρέατος που καταναλώνεται καθημερινά, παρατηρείται αύξηση κατά 0,42mg/dl γλυκόζης και 0,32μU/ml της ινσουλίνης, λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία, το BMI και άλλα κλινικοδημογραφικά χαρακτηριστικά [137].

Συμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη (*Tappel A. 2007*), προσπαθώντας να ερμηνευτεί η θετική συσχέτιση της κατανάλωσης κόκκινου κρέατος με διάφορες ασθένειες (π.χ. καρκίνος του παχέως εντέρου, στομάχου, παγκρέατος, πνευμόνων κ.α. και της καρδιακής νόσου) διαπιστώθηκε ότι ο σίδηρος της αίμης μπορεί να λειτουργήσει ως καταλύτης σε αντιδράσεις οξειδωσης. Οι αντιδράσεις που καταλύονται από την αίμη μπορούν να βλάψουν τα λιποειδή, τις πρωτεΐνες, το DNA και άλλα νουκλεϊκά οξέα, καθώς και άλλα συστατικά του βιολογικού συστήματος [138].

3.5.2.4. Ψάρι

Σύμφωνα με τα παραπάνω, ενώ η κατανάλωση κρέατος φαίνεται να αυξάνει το κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, η κατανάλωση ψαριού φαίνεται να λειτουργεί προστατευτικά λόγω των μεγάλων ποσοτήτων ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μακράς αλύσου που περιέχουν [136].

Σύμφωνα με την μελέτη CARDIO2000, ο *Panagiotakos* και οι συνεργάτες του, διαπίστωσαν ότι η μέτρια κατανάλωση ψαριού (60-180 γρ/εβδ.) σε σχέση με την χαμηλή κατανάλωση (<60γρ/εβδ.) σχετίζεται με μείωση του κινδύνου εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου κατά 15% μεταξύ ατόμων που είναι ενεργοί καπνίζοντες. Αντίθετα, η υψηλή κατανάλωση (180-300γρ/εβδ. ή >300γρ./εβδ.) δεν φαίνεται να έχει κανένα όφελος για τον κίνδυνο αυτό [139].

Ανάλογα αποτελέσματα προκύπτουν και μεταξύ αντρών και γυναικών. Ο *Albert* και οι συνεργάτες του σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε μεταξύ αντρών ιατρών βρήκαν ότι η μέτρια κατανάλωση ψαριού, (τουλάχιστον 1 γεύμα που περιλαμβάνει ψάρι ανά εβδομάδα) συσχετίζεται με μείωση του αιφνίδιου θανάτου κατά 52% σε σχέση με την μηδαμινή κατανάλωση (<1 φορά ψάρι/μήνα) [140].

Μια μετανάλυση που πραγματοποιήθηκε από τον *He* και τους συνεργάτες του, κατέληξε ότι οι θάνατοι από στεφανιαία νόσο (CHD) μπορούν να μειωθούν κατά 15%, τρώγοντας ψάρι 1 φορά την εβδομάδα. Επίσης, βρέθηκε μια δοσο-εξαρτώμενη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης ψαριού και της θνησιμότητας από CHD. Μια αύξηση της κατανάλωσης ψαριού 20γρ/ημ. Μπορεί να μειώσει την θνησιμότητα από CHD κατά 7%. Η αντίστροφη αυτή σχέση ήταν πιο έκδηλη στα >12 έτη ή περισσότερο χρονικό διάστημα των μελετών που ερευνήθηκαν [141].

Άλλη μία επιπλέον πιθανή εξήγηση για τα θετικά οφέλη της κατανάλωσης ψαριού είναι ότι σχετίζεται με άλλους παράγοντες που επηρεάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Από την στιγμή που η κατανάλωση κόκκινου κρέατος είναι μειωμένη στα άτομα που καταναλώνουν περισσότερο ψάρι και ενδεχόμενα προσέχουν τη διατροφή τους περισσότερο, πιθανότατα η κατανάλωση ψαριού αυτή καθ' αυτή να μην είναι τόσο προστατευτική. Ωστόσο μια πιο προσεκτική ανάλυση των μεταβλητών που λαμβάνονται υπόψη όταν ελέγχεται η κατανάλωση ψαριού συνηγορούν υπέρ της ανεξάρτητης επίδρασης του κατανάλωσης ψαριού και ω-3 λιπαρών οξέων στον καρδιαγγειακό κίνδυνο [142].

3.5.2.5. Γαλακτοκομικά

Τα εύρηματα των μελετών που αποτιμούν τη σχέση μεταξύ της γαλακτοκομικών προϊόντων (και ασβεστίου) με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου είναι αντιφατικά. Μέχρι το 2006, πέντε προοπτικές μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ γάλακτος ή πρόσληψης ασβεστίου με τον κίνδυνο θνησιμότητας ή εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. [143-147]. Δύο από αυτές έχουν δείξει αντίστροφη σχέση μεταξύ ισχαιμίας και γαλακτοκομικών [143-144], ενώ άλλες δύο έχουν αποτύχει να καταδείξουν την συγκεκριμένη σχέση [145-146].

3.5.2.6. Ξηροί Καρποί

Οι ξηροί καρποί έχουν κατά κανόνα υψηλή περιεκτικότητα σε μονοακόρεστα λιποειδή. Μάλιστα πολλοί ξηροί καρποί έχουν και υποχοληστερολαιμική δράση. Συχνά μελετώνται μαζί με τους σπόρους, οι οποίοι όπως και οι ξηροί καρποί, έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνη Ε και φυτικές ίνες. Στο βαθμό στον οποίο η ενεργειακή πρόσληψη δεν ξεπερνά την κατανάλωση ενέργειας, οι ξηροί καρποί αποτελούν μια από τις υγιεινότερες επιλογές δεκατιανού [136].

Σύμφωνα με τους *Kelly* και *Sabatè*, αναλύοντας 4 μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες (*Adventist Health Study, Iowa Women's Health Study, Nurses's Health Study* και *Physicians' Health Study*), διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου ήταν κατά 37% μικρότερος μεταξύ των ατόμων που κατανάλωναν ξηρούς καρπούς 4 φορές/εβδομάδα, σε σύγκριση με τα άτομα που δεν κατανάλωναν ή κατανάλωναν σπάνια ξηρούς καρπούς, με ένα μέσο όρο μείωσης του κινδύνου 8,3% για κάθε μερίδα ξηρών καρπών εβδομαδιαία [148].

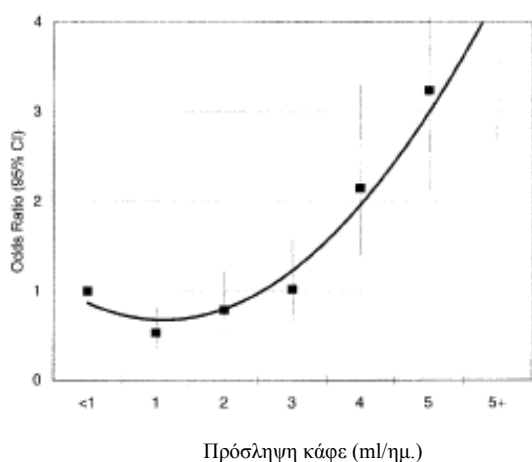
3.5.2.7. Αλκοόλ

Η επίδραση της κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών και κυρίως κρασιού, στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα έχει διερευνηθεί σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες. Το όφελος από τη μέτρια κατανάλωση οινοπνεύματος όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου έχουν δείξει οι μεγαλύτερες μελέτες [149-152] με άντρες και γυναίκες να καταναλώνουν κατά μέσο όρο 1 με 2 αλκοολούχα ποτά την ημέρα και να εμφανίζουν μικρότερη επίπτωση στεφανιαίας νόσου, Σακχαρώδη Διαβήτη και ισχαιμικά επεισόδια. Η μέτρια κατανάλωση οινοπνεύματος προκαλεί αύξηση της HDL χοληστερόλης. Συγκεκριμένα, η πρόσληψη 10-20 γρ οινοπνεύματος την ημέρα αυξάνει την HDL-χοληστερόλη κατά 12% περίπου σε διάστημα 4 έως 5 εβδομάδες.

Ωστόσο, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, οδηγεί σε αύξηση των τριγλυκεριδίων ορού. Επιπλέον, μια μετα-ανάλυση έχει δείξει ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (5-7 ποτά/εβδ.) προκαλεί δοσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων της CRP, η οποία ήταν ανεξάρτητη από την επίδραση της αιθανόλης στο μεταβολισμό των λιποειδών [153].

3.5.2.8. Καφές

Η καφεΐνη αποτελεί ένα από τα κύρια συστατικά του καφέ. Η πρόσληψη καφεΐνης, προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης, του μεταβολικού ρυθμού και της διούρησης, ενώ ενεργοποιεί το κεντρικό νευρικό σύστημα.



Εικόνα 3.2.: Ημερήσια κατανάλωση καφέ και καρδιαγγειακός κίνδυνος.

Σύμφωνα με μια πρόσφατη μετα-ανάλυση η οποία αξιολόγησε 13 μελέτες ασθενών-μαρτύρων και 10 προοπτικές μελέτες, υπάρχουν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της υψηλότερης (>4 φλιτζάνια τη μέρα) και μέτριας (3-4 φλιτζάνια τη μέρα) κατανάλωσης καφέ και εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, ενώ δεν παρατηρήθηκαν

σημαντικές συσχετίσεις στα άτομα που καταναλώνουν καφέ σε μικρή ποσότητα (<2 φλιτζάνια τη μέρα). Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται

να παρατηρείται μια σχέση σχήματος J μεταξύ της πιθανότητας ανάπτυξης οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και της ποσότητας καφέ που καταναλώνεται ημερησίως (εικόνα 3.2). Από την άλλη πλευρά η ανάλυση των προοπτικών μελετών δεν έδειξε συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και της εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου [154].

Η κατανάλωση καφέ φαίνεται να σχετίζεται και με ορισμένους παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως για παράδειγμα την αρτηριακή πίεση και την ομοκυστεΐνη πλάσματος. Ο αφιλτράριστος καφές περιέχει δι-τερπένια που μαζί με την περιεχόμενη καφεΐνη φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Κάποιοι ερευνητές επίσης, υποστηρίζουν ότι η αύξηση του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αύξησης της αρτηριακής πίεσης και της χοληστερόλης κατά την διάρκεια ανθυγιεινών διαιτητικών συνηθειών σε συνεργασία με την αύξηση των συνηθειών καπνίσματος που έχει συσχετιστεί με την κατανάλωση καφέ [155].

Τέλος, ο καφές που δεν περιέχει καφεΐνη δεν φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων.

3.6. Δίαιτα και BNP, proBNP και NT-proBNP

Από το 1988, όπου αρχικά απομονώθηκε το BNP από εγκέφαλο χοίρου, μέχρι σήμερα, έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες και έχει διατυπωθεί πληθώρα απόψεων σχετικά με τον ρόλο του νέου αυτού ενδοκρινούς και παρακρινούς «συστήματος» στον ανθρώπινο οργανισμό. Οι περισσότερες έρευνες εστιάζονται στο ρόλο που κατέχει ως εμπλεκόμενος παράγοντας στην καρδιακή λειτουργία.

Όσον αφορά στην διατροφή, ελάχιστες μελέτες φαίνεται να έχουν συσχετίσει τα επίπεδα BNP, proBNP και NT-proBNP με θρεπτικά συστατικά ή διατροφικές συνήθειες.

Οι *Wambach* και *Koch* διαπίστωσαν μετά από περιφερική έγχυση 2000ml 0,9% αλατόνευρου για 30λεπτά σε 21 υγιείς άντρες που βρίσκοταν σε θέση κατάκλισης, τα επίπεδα BNP έμειναν σταθέρη. Σε δεύτερο πείραμα που πραγματοποίησαν, ελέγχοντας την πρόσληψη νατρίου για πέντε μέρες. Παρατήρησαν αύξηση στα επίπεδα proBNP χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα [156].

Ο *Minami* και οι συνεργάτες του εξετασαν, εκτός των άλλων, την επίδραση υποθερμιακής διαίτας στα επίπεδα BNP σε 12 παχύσαρκα άτομα με υπέρταση. Στα άτομα δόθηκε αρχικά δίαιτα 2000kcal όπου ακολουθήθηκε για μία εβδομάδα. Τις υπόλοιπες τρεις από τις τέσσερις συνολικά εβδομάδες που ήταν η διάρκεια της μελέτης, δόθηκε υποθερμική δίαιτα 850kcal. Τα επίπεδα BNP μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά ($p=0,042$) [157].

Ο *Damgaard* και οι συνεργάτες του ερεύνησαν εάν τροποποιούνται τα επίπεδα BNP και proBNP ανάλογα με διάφορες προσλαμβανόμενες ποσότητες νατρίου. Στη μελέτη συμμετείχαν 12 υγιείς και 12 ασθενείς με φαρμακευτικά ελεγχόμενη HF. Η μελέτη είχε διάρκεια 2 συνεχόμενες εβδομάδες, όπου όλοι οι συμμετέχοντες έλαβαν αρχικά για μία εβδομάδα δίαιτα χαμηλή σε νάτριο (70mmol/1.61gr) και στη συνέχεια δίαιτα υψηλή σε νάτριο (250mmol/5.75g) την δεύτερη εβδομάδα. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν μετά από 1 ώρα σε καθιστή θέση και 1 ώρα σε ύπτια θέση. Τα επίπεδα BNP αυξήθηκαν στατιστικά σημαντικά από 1.32 σε 3.03, $p=0,004$ (high sodium/low sodium=2) μεταξύ των υγείων ατόμων. Στους ασθενείς αυξήθηκαν από 1.25 σε 2.29 ($p=0,003$). Τα επίπεδα BNP αυξήθηκαν περισσότερο στην ύπτια θέση τόσο στους υγιείς όσο και στους ασθενείς. Τα επίπεδα proBNP δεν επηρεάστηκαν από την πρόσληψη νατρίου [158].

Ο *Köbber* και οι συνεργάτες του εξετάζοντας την επίδραση της υψηλής πρόσληψης ασβεστίου και φωσφόρου πάνω στον τόνο μικρών αρτηριών σε ποντίκια με νεφρική ανεπάρκεια, διαπίστωσαν ότι η σύνθεση του BNP αυξήθηκε στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα που έλαβε δίαιτα υψηλή σε φώσφορο [159].

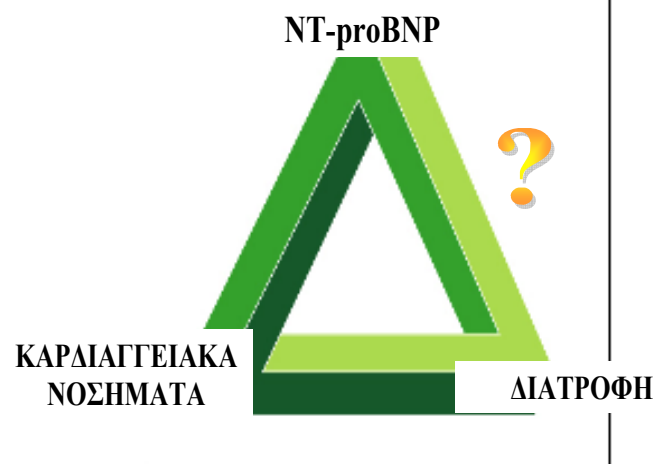
Τα νατριουρητικά πεπτίδια αποτελούν μία οικογένεια πεπτιδίων με διουρητικές και αγγειοσυσταλτικές δράσεις και έχουν συσχετισθεί με σημαντικές παραμέτρους της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας.

Το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) και το αμινοτελικό πρόδρομο εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (NT-proBNP), μέλη της οικογένειας των νατριουρητικών πεπτιδίων, έχει βρεθεί ότι συσχετίζονται θετικά με όλες σχεδόν τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα για την κατανομή τους σε υγιή πληθυσμό.

Η σχέση μεταξύ διατροφής και καρδιαγγειακής νόσου έχει μελετηθεί εκτενώς, σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία και έχει πλέον αποδειχτεί ο προστατευτικός της ρόλος απέναντι σε διάφορες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένου και αυτών της καρδιάς. Ωστόσο, η ύπαρξη τυχόν σχέσης μεταξύ των επιπέδων BNP/NT-proBNP και διατροφής δεν έχει ως τώρα εξεταστεί.

Σκοπός, λοιπόν, της μελέτης μας ήταν να καταδείξουμε την ύπαρξη σχέσης μεταξύ των επιπέδων NT-proBNP, βιοχημικών δεικτών και διατροφικών συνηθειών σε φαινομενικά υγιή υποπληθυσμό της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ



ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

5.1. Συνοπτικός σχεδιασμός της μελέτης

Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ είναι μια διαχρονική μελέτη παρακολούθησης δείγματος του γενικού πληθυσμού, η οποία είχε ως αρχικό στόχο να καταγράψει τις τιμές διαφόρων δημογραφικών, βιοχημικών, κλινικών, γενετικών, διατροφικών και ψυχολογικών παραμέτρων σε τυχαία επιλεγμένο και στρωματοποιημένο κατά ηλικία και φύλο, αντιπροσωπευτικό δείγμα του νομού Αττικής. Ο πληθυσμός αυτός καταγράφει έναν γενικό τύπο του σύγχρονου Έλληνα μια και αποτελείται από άτομα αστικών, ημιαστικών και αγροτικών περιοχών. Παράλληλα αποτελεί το 40% του γενικού πληθυσμού της χώρας. (Πηγή Ε.Σ.Υ.Ε. 2001).

Στα πλαίσια του σχεδιασμού της μελέτης, βρίσκεται σε εξέλιξη η προοπτική παρακολούθηση των ατόμων (συνολικός χρόνος παρακολούθησης 25 χρόνια με ενδιάμεσες αναλύσεις κάθε 5 έτη), έτσι ώστε να αποτιμηθεί ο ρόλος που έχουν οι διερευνούμενοι παράγοντες στον κίνδυνο εκδήλωσης θανατηφόρας ή μη καρδιαγγειακής νόσου (στεφανιαία νόσος και εγκεφαλικά επεισόδια) και καρκίνου, στον Ελληνικό πληθυσμό.



5.2. Πληθυσμός της μελέτης

Από τον Μάιο του 2001 έως τον Δεκέμβριο του 2002, 4056 άτομα επιλέχθηκαν τυχαία για να συμμετάσχουν στη μελέτη. Από αυτούς, συμφώνησαν να συμμετάσχουν, 3042 άτομα άνω των 18ετών (75% συμμετοχή), 1514 (48%) άντρες και 1128 (52%) γυναίκες. Η ηλικιακή κατανομή προέκυψε από τα στοιχεία των δημοτολογίων που διατέθηκαν από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία Ελλάδος (Ε.Σ.Υ.Ε.: απογραφή 2001). Στον πίνακα 5.1 παρουσιάζεται η ηλικιακή κατανομή των ατόμων της μελέτης.

Πίνακας 5.1: Ηλικιακή κατανομή αντρών και γυναικών της μελέτης Αττική.				
Ηλικιακή Ομάδα		Γυναίκες	Άνδρες	Σύνολο
	<35	380	333	713
		24,90%	22,00%	23,40%
	35-45	400	385	785
		26,20%	25,40%	25,80%
	45-55	376	434	810
		24,60%	28,70%	26,60%
	55-65	209	223	432
		13,70%	14,70%	14,20%
	65-75	126	97	223
		8,20%	6,40%	7,30%
	>75	37	42	79
		2,40%	2,80%	2,60%

Κανένας από τους συμμετέχοντες δεν είχε κλινικό σύμπτωμα ή ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Πέντε τοις εκατό των αντρών και 3% των γυναικών εξαιρέθηκαν της μελέτης, καθώς ανέφεραν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή άλλης αθηροσκληρωτικής νόσου ή κάποιας χρόνιας ιογενούς λοίμωξης. Επιπλέον, οι συμμετέχοντες δεν ανέφεραν γριπώδη συνδρομή, οξεία αναπνευστική λοίμωξη, οδοντιατρικά προβλήματα ή οποιοδήποτε είδος χειρουργικής επέμβασης την τελευταία εβδομάδα. Τα άτομα που διέμεναν σε ιδρύματα εξαιρέθηκαν από την μελέτη.

Το τελικό μέγεθος του δείγματος προέκυψε έπειτα από ανάλυση στατιστικής ισχύος με βάση την αποτίμηση διαφορών στο εκτιμώμενο σχετικό κίνδυνο για προοπτική παρακολούθηση 10 ετών (hazard ratio) μεγαλύτερων από 10%, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας <5% και με στατιστική ισχύ (1- Σφάλμα τύπου II) >80% για αμφίπλευρους ελέγχους.

Με βάση την πληθυσμιακή στρωματοποίηση Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας της Ελλάδος (Ε.Σ.Υ.Ε.), δημιουργήθηκαν «χάρτες» ανά περιοχή μελέτης, έτσι ώστε να προσδιορίζεται επ' ακριβώς ο πληθυσμός στόχος.

Η δειγματοληψία ήταν τυχαία, πολυσταδιακή (ανά πόλη), στρωματοποιημένη (ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο) και αναλογική (με βάση δηλαδή τον πληθυσμό των Δήμων και Κοινοτήτων της Υπερνομαρχίας Αττικής, καθώς επίσης και των Νομαρχιών Ανατολικής και Δυτικής Αττικής). Η συνεισφορά των ευρύτερων περιοχών της Αττικής στο τελικό δείγμα της μελέτης ήταν η ακόλουθη:

- Δήμος Αθηναίων ~20%,
- Δήμος Πειραιώς ~8%,
- Ευρύτερη περιφέρεια πρωτεύουσας ~41%,
- «Υπόλοιπο Αττικής» ~29%,
- Νήσοι ~2%.

Με βάση το σχεδιασμό επιλέχθηκαν τυχαία εργασιακοί χώροι (Δημόσιο και Ιδιωτικοί), κέντρα συγκέντρωσης ηλικιωμένων, καθώς επίσης και Δημοτικοί χώροι όπου τυχαία επιλογή εφαρμόστηκε στις λίστες των ατόμων (δυναδική ακολουθία τυχαίων αριθμών, 1= ένταξη στη μελέτη, 0=μη ένταξη στη μελέτη). Με τον τρόπο αυτό ελαχιστοποιήθηκε η συμμετοχή εθελοντών στη μελέτη και του συστηματικού σφάλματος κατά την επιλογή. Το πρωτόκολλο προέβλεπε να επιλέγεται ένα άτομο ανά οικογένεια, οικοδομικό συγκρότημα και τετράγωνο.

Τα στοιχεία συγκεντρώθηκαν σε ειδικά ερωτηματολόγια από τους ερευνητές της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ και κωδικοποιήθηκαν σε βάση δεδομένων που σχεδιάστηκε για το σκοπό της μελέτης. Τα ερωτηματολόγια της μελέτης ήταν εμπιστευτικά, εύκολα στην κατανόηση και γρήγορα προσπελάσιμα. Οι ερωτήσεις περιελάμβαναν κοινωνικο-δημογραφικούς παράγοντες, ιατρικό ιστορικό (σχετικό με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου), ψυχολογικά χαρακτηριστικά, όπως επίσης συνήθειες του τρόπου ζωής (διατροφικές συνήθειες και φυσική δραστηριότητα).

Η μελέτη είχε επίσης την έγκριση της Επιτροπής Βιοηθικής της Καρδιολογικής Κλινικής, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, ενώ όλα τα άτομα ενημερώθηκαν για τους σκοπούς της μελέτης και συμφώνησαν να συμμετάσχουν.

Στη παρούσα μελέτη συμπεριελήφθησαν 493 άτομα (269 άντρες ηλικίας $40,90 \pm 12,075$ και 224 γυναίκες ηλικίας $40,38 \pm 12,390$).

5.3. Εξεταζόμενες παράμετροι στα πλαίσια της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ.

5.3.1. *Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά*

Το ύψος των ατόμων μετρήθηκε μία φορά. Τα άτομα του δείγματος ήταν χωρίς παπούτσια με την πλάτη ίσια και ακουμπισμένη σε μεζούρα τοίχου και με τα μάτια να κοιτάζουν ίσια εμπρός. Χρησιμοποιήθηκε ορθογώνιο τρίγωνο με τη μία κάθετη πλευρά του να εφάπτεται στο τριχωτό της κεφαλής του ατόμου και την άλλη στον τοίχο (εξασφάλιση του οπτικού άξονα σε ευθεία οριζόντια νοητή γραμμή, όταν η οροφή του έξω ακουστικού πόρου βρισκόταν στο ίδιο επίπεδο με την κάτω πλευρά του οφθαλμικού κόγχου). Οι μετρήσεις στρογγυλοποιήθηκαν στο πλησιέστερο 0.5cm του μέτρου.

Το βάρος μετρήθηκε επίσης μία φορά με ράβδο εξισορρόπησης, στρογγυλοποιημένο στη πλησιέστερη εκατοστάδα γραμμαρίων, χωρίς υποδήματα και με ελαφρά εσωτερική ένδυση. Η ζυγαριά ρυθμιζόταν και ελεγχόταν πριν και μετά από κάθε ζύγιση.

Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας τα δύο παραπάνω στοιχεία, υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ως το πηλίκο του βάρους [σε χιλιογραμμάρια (kg)] προς το τετράγωνο του ύψους [σε τετραγωνικά μέτρα (m^2)]. Η παχυσαρκία ορίστηκε ως ΔΜΣ $>29.9 kg/m^2$.

Η περιφέρεια μέσης υπολογίστηκε στο μέσο μεταξύ της 12^{ης} πλευράς και της λαγόνιας ακρολοφίας και η περιφέρεια ισχίου μετρήθηκε γύρω από τους γλουτούς, στο ύψος της μέγιστης έκτασης. Στη συνέχεια υπολογίστηκε ο λόγος περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίου.

5.3.2. *Κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά/αποτίμηση τρόπου ζωής*

Το μορφωτικό επίπεδο των συμμετεχόντων (ως ανάλογο του κοινωνικού επιπέδου) καθορίστηκε από τα χρόνια εκπαίδευσης. Για μεγαλύτερη ευκολία, οι συμμετέχοντες κατατάχθηκαν σε τρεις κατηγορίες:

1η κατηγορία: <9 έτη σχολείου

2η κατηγορία: έως το λύκειο και τεχνικές σχολές (10-14 έτη)

3η κατηγορία: πανεπιστημιακές ή άλλες ανώτερες/ ανώτατες σχολές.

Το μέσο ετήσιο δηλωθέν εισόδημα κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριών ετών καταγράφηκε και το οικονομικό επίπεδο των συμμετεχόντων ταξινομήθηκε σε τρεις ομάδες:

Χαμηλό: <8000 ευρώ

Μεσαίο: 8.000-10.000 ευρώ

Υψηλό: 10.000-20.000 ευρώ

Πολύ υψηλό: >20.000 ευρώ

Συγκεντρώθηκαν, επίσης, πληροφορίες σχετικά με την οικογενειακή κατάσταση (έγγαμος, άγαμος, διαζευγμένος ή σε χηρεία), καθώς επίσης και με τον αριθμό παιδιών ανά οικογένεια.

Ως καπνιστές ορίστηκαν όσοι κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο ημερησίως, πρώην καπνιστές όσοι σταμάτησαν το κάπνισμα για τουλάχιστον ένα χρόνο πριν την εισαγωγή τους στη μελέτη, ενώ ως μη καπνιστές όσοι δεν κάπνισαν ούτε ένα τσιγάρο κατά την διάρκεια της ζωής τους. Οι περιστασιακοί καπνιστές (λιγότερα από 7 τσιγάρα ανά ημέρα) καταγράφηκαν και συνδυάστηκαν με τους καπνιστές, λόγω του μικρού αριθμού των ατόμων της συγκεκριμένης κατηγορίας. Πραγματοποιώντας μια πιο αναλυτική εκτίμηση των καπνιστικών συνηθειών, υπολογίστηκαν τα πακέτα/έτη (πακέτα τσιγάρων ανά ημέρα x έτη καπνίσματος), εξομοιωμένο για ποσότητα νικοτίνης 0.8 mg/τσιγάρο.

Για τον υπολογισμό της φυσικής άσκησης χρησιμοποιήθηκε ένας δείκτης εβδομαδιαίου ενεργειακού ισοζυγίου. Αρχικά λήφθηκε υπόψη η συχνότητα (φορές/εβδομάδα), η διάρκεια (min/ τη φορά) και η ένταση της φυσικής δραστηριότητας κατά την τελευταία περίοδο. Η ένταση της φυσικής δραστηριότητας βαθμονομήθηκε με ποιοτικούς όρους ως εξής:

ελαφρά : <4 kcal/min, όπως αργό βάδισμα, στατική ποδηλασία, ελαφρές διατάσεις κ.τ.λ.,

μέτρια: 4-7 kcal/min, όπως έντονο βάδισμα, ποδηλασία εξωτερικού χώρου, μέτριας έντασης κολύμβηση, κ.λ.π. και

έντονη: >7 kcal/min, όπως έντονο βάδισμα σε κλίση, τρέξιμο μακρινών αποστάσεων, γρήγορη αγωνιστική ποδηλασία, γρήγορη ποδηλασία, γρήγορη κολύμβηση, κ.λ.π.

Οι συμμετέχοντες που δεν δήλωσαν σωματική δραστηριότητα, ορίστηκαν ως φυσικά ανενεργοί (καθιστική ζωή).

Για τους υπόλοιπους υπολογίστηκε ένας ειδικός δείκτης, πολλαπλασιάζοντας την εβδομαδιαία συχνότητα με τη διάρκεια και την ένταση της φυσικής δραστηριότητας. Στη συνέχεια υπολογίστηκαν τα τριτημόρια του δείκτη και κατατάχθηκαν οι σωματικά δραστήριοι σε τρεις ομάδες:

1^ο τριτημόριο: Χαμηλή φυσική δραστηριότητα

2ο τριτημόριο: μεσαία φυσική δραστηριότητα

3ο τριτημόριο: υψηλή φυσική δραστηριότητα

Επίσης καταγράφηκε και η επαγγελματική φυσική δραστηριότητα.

5.3.3. Βιοχημικές παράμετροι

5.3.3.1. Βιοχημικές παράμετροι στα πλαίσια της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ

Τα δείγματα αίματος νηστείας συλλέχθηκαν από τις 8.00π.μ. έως τις 10.00π.μ. Η CRP μετρήθηκε με ανοσονεφελόμετρία (αυτόματο νεφελόμετρο BNII της Dade Behring). Η IL-6 μετρήθηκε με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA). Ο συντελεστής μεταβλητότητας (intra-assay και inter-assay coefficient of variation) ήταν < 5% για την CRP και <10% για την IL-6. Η μέτρηση του TNF-α έγινε με ELISA σε διπλά δείγματα ορού των ατόμων χρησιμοποιώντας το Quantikine SH/ tumor necrosis factor-α immunoassay kit. Η αδιπονεκτίνη και η λεπτίνη μετρήθηκαν με ELISA σε διπλά δείγματα ορού χρησιμοποιώντας το DuoSet immunoassay kit (R & D Systems Inc., Minneapolis, Minnesota). Το intra και inter assay ήταν <10%.

Τα επίπεδα γλυκόζης αίματος (mg/dl) μετρήθηκαν με αναλυτή Beckman (Beckman instruments, Fullerton, CA, USA). Οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης ορού μετρήθηκαν με ραδιοανοσολογική μέθοδο (RIA 100, Pharmacia Co., Erlagen, Germany) και ο συντελεστής μεταβλητότητας (intra-assay coefficient of variation) ήταν <9%. Τα επίπεδα λιποειδών αίματος (ολική χοληστερόλη, HDL-χοληστερόλη, τριγλυκερίδια), μετρήθηκαν με τη χρήση αυτόματου βιοχημικού αναλυτή RA 1000 της Techikon (χρωματομετρική ενζυματική μέθοδος). Η LDL-χοληστερόλη υπολογίστηκε με τον τύπο του Friedewald: **LDL-χοληστερόλη = (Ολική χοληστερόλη) - (HDL-χοληστερόλη) - (τριγλυκερίδια/5)**. Οι intra-assay και inter-assay συντελεστές μεταβλητότητας για τα επίπεδα χοληστερόλης δεν ξεπέρασαν το 3%, για τα τριγλυκερίδια το 4% και για την HDL-χοληστερόλη το 4%.

Ως σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ορίστηκαν τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας >125mg/dl ή χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων. Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 αποκλείστηκαν από την μελέτη εξαιτίας του πολύ μικρού δείγματος (<1% του πληθυσμού της μελέτης).

Ως υπερχοληστερολαιμία ορίστηκαν τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ορού >200mg/dl ή χρήση αντι-υπερλιπιδαιμικών φαρμάκων.

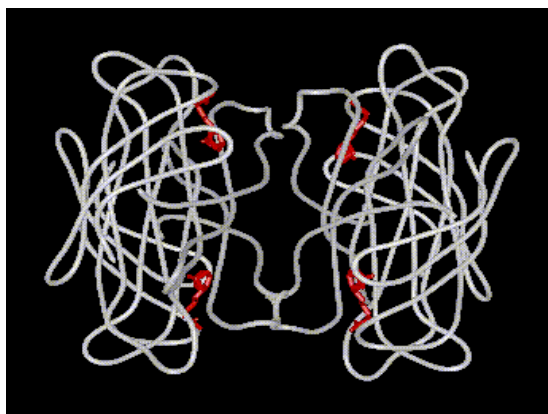
5.3.3.2. Βιοχημικές παράμετροι στα πλαίσια της παρούσας μελέτης

5.3.3.2.1. Μέθοδος προσδιορισμού των επιπέδων NT-proBNP

Στα πλαίσια της παρούσας μελέτης μετρήθηκαν τα επίπεδα NT-proBNP σε ορό αίματος ατόμων υποπληθυσμού της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ. Η μέτρηση πραγματοποιήθηκε σε βιοχημικό αναλυτή Elecsys 2010 με αντιδραστήρια της εταιρείας Roche Diagnostics. Ο αναλυτής Elecsys 2010 είναι ένας πλήρως αυτοματοποιημένος ανοσολογικός αναλυτής βασισμένος στην αρχή της ηλεκτροχημειοφωταύγειας (ECLIA). Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι διαθέτει μεγάλη γραμμικότητα χωρίς αραίωση δείγματος, αυξημένη ευαισθησία στις χαμηλές τιμές (μη-ανιχνεύσιμες) και μικρούς χρόνους επώασης. Η διαδικασία της μεθόδου περιλαμβάνει τα εξής:

1. Το αντιγόνο (NT-proBNP) που βρίσκεται στο δείγμα σχηματίζει ένα σύμπλοκο τύπου sandwich με δύο αντισώματα. Το πρώτο είναι ένα ειδικό βιοτινυλο-μονοκλωνικό αντίσωμα για το NT-proBNP και το δεύτερο είναι ένα ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα για το NT-proBNP επισημασμένο με ρουθίνιο.
2. Προστίθεται στο δείγμα ειδικά μικροσωματίδια όπου έχουν πάνω τους δεσμευμένη στρεπταβιδίνη (εικόνα 5.1). Το σύμπλοκο του δείγματος με τα δύο αντισώματα δεσμεύεται στα μικροσωματίδια μέσω δέσμευσης της βιοτίνης στη στρεπταβιδίνη.
3. Το μίγμα τοποθετείται στη συνέχεια στη κυψελίδα μέτρησης όπου μέσω μαγνητικών δυνάμεων τα μικροσωματίδια έλκονται και δεσμεύονται στο ηλεκτρόδιο.
4. Ξεπλένεται η κυψελίδα με ρυθμιστικό διάλυμα για την απομάκρυνση των μη δεσμευμένων συστατικών του μίγματος.

5. Η εφαρμογή τάσης στη συνέχεια στο ηλεκτρόδιο επάγει την εκπομπή χημειοφωταύγειας, η οποία μετράται από ένα φωτοπολλαπλασιαστή.
6. Τα αποτελέσματα στη συνέχεια υπολογίζονται βάση καμπύλης αναφοράς.



Εικόνα 5.1: Αλληλεπίδραση βιοτίνης και στρεπταβιδίνης.

Η μέθοδος δεν επηρεάζεται από την παρουσία ίκτερου στον ορό (χολερυθρίνη < 428 μmol/L), αιμόλυσης (Hb < 0.621 mmol/L), λιπαιμίας (TG < 17.1 mmol/L) και βιοτίνης < 82 nmol/L. Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με υψηλές δόσεις βιοτίνης (> 5 mg/ημ), κανένα δείγμα δεν θα πρέπει να λαμβάνεται έως ότου περάσουν 8 ώρες από την τελευταία λήψη. Επιπλέον, καμιά αλληλεπίδραση δεν έχει παρατηρηθεί μεταξύ

του NT-proBNP και τους ρευματοειδείς παράγοντες. Υψηλές συγκεντρώσεις NT-proBNP δεν επηρεάζουν τη μέθοδο μέχρι τα επίπεδα 33.400 pmol/L (300.000 pg/mL).

Το εύρος ανίχνευσης των συγκεντρώσεων NT-proBNP είναι 5-35.000 pmg/mL (ή 0.6-4130 pmol/L), που ορίζονται αντίστοιχα ως το ανώτατο και κατώτατο όριο ανίχνευσης. Τιμές μικρότερες του κατώτατου ανιχνεύσιμου ορίου αναφέρονται ως < 5 pg/mL (ή < 0,6 pmol/L), ενώ τιμές μεγαλύτερες του ανώτατου ανιχνεύσιμου ορίου αναφέρονται ως > 35,000 pg/mL (ή > 4130 pmol/L). Η λειτουργική ευαισθησία της μεθόδου είναι 50 pg/mL (5.9 pmol/L) και αναφέρεται στη χαμηλότερη υπό ανάλυση συγκέντρωση που μπορεί να ξαναμετρηθεί με ένα συντελεστή διακύμανσης 20%.

5.3.4. Μέτρηση αρτηριακής πίεσης

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε από καρδιολόγο στο αριστερό χέρι έχοντας τα άτομα σε καθιστή θέση και σε ήρεμη κατάσταση. Πραγματοποιήθηκαν τρεις μετρήσεις και υπολογίστηκε ο μέσος όρος τους. Αν για κάποιο λόγο η μέτρηση έγινε στο δεξί χέρι, αυτό σημειώθηκε στο ερωτηματολόγιο του ατόμου.

Επίσης, σημειώθηκε αν ψηλαφώντας τις κερκιδικές αρτηρίες, διαπιστώθηκε διαφορά στο σφυγμό στα δύο χέρια, όποτε μετρήθηκε η αρτηριακή πίεση και στο δεξί χέρι. Η τιμή της συστολικής πίεσης αντιστοιχούσε στην τιμή που έδειχνε το πιεσόμετρο όταν ακουγόταν ο πρώτος ήχος.

Η τιμή της διαστολικής πίεσης καθοριζόταν όταν ο ήχος σταματούσε να ακούγεται ρυθμικός και ακουγόταν συνεχόμενος. Ο χρόνος μεταξύ των μετρήσεων ήταν ακριβώς όσος χρειαζόταν για να καταγραφεί η προηγούμενη μέτρηση και αφού η περιχειρίδα του σφυγμομέτρου ξεφουσκωνόταν τελείως. Το σφυγμομανόμετρο που χρησιμοποιήθηκε είχε ελεγχθεί πρόσφατα και η στήλη του υδραργύρου ήταν στο 0 mmHg της κλίμακας και όταν η περιχειρίδα ήταν ξεφουσκωμένη. Άτομα των οποίων ο μέσος όρος τιμών αρτηριακής πίεσης ήταν $>140/90$ mmHg ή ελάμβαναν αντιυπερτασική θεραπεία θεωρήθηκαν υπερτασικά.

5.3.5. Διατροφική αποτίμηση

Για την διατροφική αποτίμηση των ατόμων χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων του Ευρωπαϊκού Προγράμματος Συνεργασίας Ιατρικής και Κοινωνίας (ΕΠΙΚ) από το εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας της Ιατρικής σχολής του πανεπιστημίου Αθηνών. Το ερωτηματολόγιο αυτό συμπληρωνόταν είτε από τον ίδιο τον συμμετέχοντα, είτε με την βοήθεια εκπαιδευμένων ατόμων. Οι κατά πρόσωπο συνεντεύξεις, ενδεχομένως, πλεονεκτούν ως προς το ότι επιτρέπουν διευκρινήσεις κατά τη διάρκεια συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου, αλλά αυξάνουν την πιθανότητα συστηματικού σφάλματος λόγω απώλειας της σχετικής ανωνυμίας του συμμετέχοντα.

Τα ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων αποτελούν τη συνηθέστερη μέθοδο συλλογής διατροφικών πληροφοριών σε επιδημιολογικές μελέτες, διότι αντικατοπτρίζουν καλύτερα την έκθεση του ατόμου σε διατροφικούς παράγοντες.

Στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να αναφέρουν την ημερήσια ή εβδομαδιαία κατά μέσο όρο κατανάλωση ορισμένων τροφίμων (στη διάρκεια του τελευταίου χρόνου). Στη συνέχεια, η συχνότητα της κατανάλωσης ποσοτικοποιήθηκε με βάση το πόσες φορές τον μήνα καταναλωνόταν κάθε τρόφιμο. Έτσι η καθημερινή κατανάλωση πολλαπλασιαζόταν με το 30, η εβδομαδιαία με το 4, ενώ η τιμή 0 αντιστοιχούσε σε τρόφιμα που καταναλώνονταν σπάνια ή ποτέ.

Η κατανάλωση αλκοόλ μετρήθηκε με ποτήρια κρασιού (100ml) και ποσοτικοποιήθηκε με την πρόσληψη αιθανόλης (γραμμάρια/ποτό). Ένα ποτήρι κρασιού αντιστοιχούσε σε ποσότητα αιθανόλης 12γρ. Σύμφωνα με μια ομάδα από το Harvard με σημαντική συμμετοχή Ελλήνων επιστημόνων, δημιουργήθηκε μια διαιτητική πυραμίδα για να περιγράψει το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής, τα βασικά συστατικά του οποίου έχουν ήδη περιγραφεί στο θεωρητικό μέρος.

Σύμφωνα με το μεσογειακό αυτό διαιτητικό πρότυπο και την αναφερόμενη μηνιαία συχνότητα κατανάλωσης των τροφίμων, υπολογίστηκε ένα ειδικό διαιτητικό σκόρ για κάθε συμμετέχοντα που εκτιμά την προσκόλληση του στη Μεσογειακή Δίαιτα (εύρος τιμών 0-55). Συγκεκριμένα, για την κατανάλωση τροφίμων που θεωρούνται κοντά στο Μεσογειακό πρότυπο (π.χ. αυτά που συστήνονται σε καθημερινή βάση ή περισσότερες από 4 φορές την εβδομάδα), σημειωνόταν μηδενικό σκόρ, όταν ο συμμετέχων ανέφερε μηδενική κατανάλωση, 1 όταν η αναφερόμενη κατανάλωση ήταν 1-4 φορές/μήνα, 2 για 5-8 φορές, 3 για 9-12 φορές/μήνα, 4 για 13-18 φορές/μήνα και 5 για κατανάλωση περισσότερη από 18 φορές/μήνα.

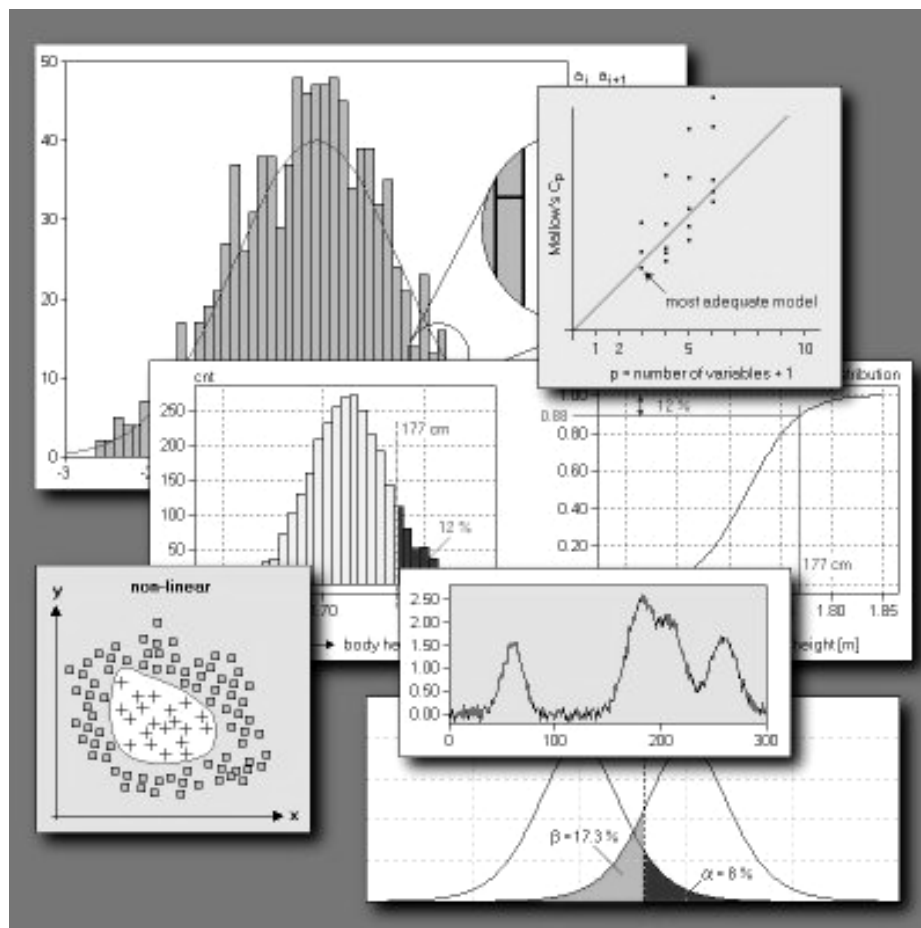
Για την κατανάλωση τροφίμων που θεωρούνται μακριά από το Μεσογειακό πρότυπο (π.χ. κρέας και προϊόντα αυτού), σημειώνονταν τα αντίστροφα σκόρ. Δηλαδή, από 0 όταν ο συμμετέχων ανέφερε σχεδόν καθημερινή κατανάλωση έως σκόρ 5 όταν ο συμμετέχων ανέφερε σπάνια ή μηδενική κατανάλωση).

Ειδικά για το αλκοόλ, σημειωνόταν σκόρ 5 για κατανάλωση λιγότερων από 3 ποτήρια κρασιού ημερησίως, 0 σκόρ για κατανάλωση περισσότερων από 7 ποτήρια κρασιού ημερησίως και σκόρ 1 έως 4 για κατανάλωση 3, 4-5, 6 και 7 ποτηριών ημερησίως. Υψηλότερες τιμές του διαιτητικού σκόρ υποδηλώνουν μεγαλύτερη προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή.

5.4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Ο έλεγχος κανονικότητας τόσο του NT-proBNP όσο και του logNT-proBNP πραγματοποιήθηκε με το τεστ Kolmogorov-Smirnov, όπως επίσης και μέσω ιστογράμματος και γραφήματος Q-Q. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές $\pm$ την τυπική απόκλιση (mean $\pm$ SD). Οι ποιοτικές-κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες ή σχετικές (%) συχνότητες. Οι συγκρίσεις μεταξύ συνεχών και κατηγορικών μεταβλητών έγιναν με τη χρήση του κριτηρίου Student t-test ή με ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) για τις μεταβλητές που παρουσιάζουν συμμετρική κατανομή ή Mann-Whitney U για μεταβλητές που δεν έχουν κανονική κατανομή. Εξαιτίας των πολλαπλών συγκρίσεων χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni, προκειμένου να ερμηνευτεί η αύξηση του σφάλματος τύπου I. Οι έλεγχοι μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών έγιναν με τη χρήση του κριτηρίου χ^2 . Οι συσχετίσεις μεταξύ των συνεχών μεταβλητών έγιναν με την χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson r ή του Spearman ρ (για μη παραμετρικές μεταβλητές). Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση εφαρμόστηκε για να ελεγχθεί η συσχέτιση ανάμεσα στο logNT-proBNP και διάφορους ανθρωπομετρικούς και βιοχημικούς δείκτες, καθώς και μεταξύ των ομάδων του διατροφικού σκορ. Όλες οι αναφερόμενες τιμές πιθανοτήτων (p) βασίζονται σε αμφίπλευρους ελέγχους και συγκρίνονται στο επίπεδο σημαντικότητας του 5% και 10%. Όλοι οι στατιστικοί υπολογισμοί έγιναν με το πρόγραμμα SPSS 13.0 for windows.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



6.1. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

6.1.1. Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

Η κατανομή των βασικών χαρακτηριστικών του πληθυσμού της παρούσας μελέτης παρουσιάζεται στον πίνακα 6.1. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή±τυπική απόκλιση ή ως επί τοις εκατό ποσοστό (%).

Πίνακας 6.1: Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

	<i>Συνολικός Πληθυσμός</i>	<i>Γυναίκες</i>	<i>Άνδρες</i>	<i>P</i>
N	(N=493)	(N=224)	(N=269)	
Ηλικία (έτη)	40,67±12,21	40,38±12,39	40,89±12,07	0,641
Βάρος (kg)	76,08±16,18	66,63±13,24	84,03±14,02	<0,001
Ύψος (cm)	170,58±9,34	164,22±7,38	175,92±7,23	<0,001
ΔΜΣ (kg/m ²)	26,04±4,58	24,74±4,87	27,14±4,01	<0,001
Περιφέρεια Μέσης προς Ισχίο	0,86±0,11	0,79±0,07	0,91±0,11	<0,001
Επίπεδο Φυσικής Δραστηριότητας	0,46±0,78	0,45±0,79	0,47±0,78	0,765
Συνήθειες Καπνίσματος (%)	57,0	43,4	68,4	<0,001
Υπέρταση (%)	24,4	18,1	30,9	0,004
Παχυσαρκία (%)	17,5	16,3	18,4	0,549
Σακχαρώδης Διαβήτης (%)	3,3	3,2	3,4	1,000
Υπερχοληστερολαιμία (%)	37,2	33,9	39,9	0,187

Όπως φαίνεται στον πίνακα 6.1 υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών στις μεταβλητές που αφορούν στο βάρος, το ύψος, το ΔΜΣ, το λόγο της περιφέρειας μέσης προς ισχίο, της συνήθειες καπνίσματος, καθώς και στο ποσοστό των συμμετεχόντων που εμφανίζουν το φαινόμενο της υπέρτασης. Δεν παρουσιάζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ αντρών και γυναικών ως προς την ηλικία, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας και στο ποσοστό των ατόμων που εμφανίζουν παχυσαρκία, σακχαρώδη διαβήτη και υπερχοληστερολαιμία, σύμφωνα με τα κριτήρια που έχουμε ήδη ορίσει στο κεφάλαιο της μεθοδολογίας.

6.1.2. Μέγεθος πληθυσμού της παρούσας μελέτης

Από το συνολικό πληθυσμό της παρούσας μελέτης (N=493), ένα ποσοστό περίπου 21% (N=103), έδωσε μη ανιχνεύσιμες τιμές NT-proBNP, δηλαδή τιμές <5pg/ml.

Οι τιμές αυτές δεν συμπεριελήφθησαν στην στατιστική ανάλυση. Το υπόλοιπο 79% (N=390) του δείγματος έδωσε κανονικά ανιχνεύσιμες τιμές NT-proBNP. Επιπλέον, εξαιρέθηκαν από την μελέτη 1 ακραία τιμή NT-proBNP που βρέθηκε, και η ηλικιακή ομάδα >75 ετών, λόγω του μικρού αριθμού των ατόμων της ηλικίας αυτής (N=3). Επομένως, το συνολικό μέγεθος του δείγματος μας ήταν 386 άτομα.

6.1.3. Βασικά βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Η κατανομή των βασικών βιοχημικών χαρακτηριστικών του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζεται στον πίνακα 6.2. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή±τυπική απόκλιση.

Πίνακας 6.2: Βασικά βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

	<i>Συνολικός Πληθυσμός</i>	<i>Γυναίκες</i>	<i>Ανδρες</i>	<i>P</i>
N	(N=386)	(N=192)	(N=194)	
NT-proBNP (pg/ml)	37,92±35,92	46,65±40,02	29,06±28,81	<0,001
Γλυκόζη (mg/dl)	88,39±16,41	85,96±11,21	90,87±20,11	0,004
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	191,52±40,53	187,4±37,98	195,72±42,67	0,046
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	106,42±61,19	88,62±44,288	128,79±86,23	<0,001
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	48,79±13,76	116,2±32,69	126,5±37,07	0,005
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	121,37±35,27	53,01±12,75	44,56±13,46	0,02
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,99±0,17	0,91±0,13	1,07±0,18	<0,001
Κάθαρση κρεατινίνης	98,51±28,01	86,72±21,15	110,50±29,06	<0,001
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)	1,67±1,95	1,71±2,18	1,62±1,69	0,67
IL-6 (pg/ml)	1,36±0,32	1,32±0,31	1,41±0,32	0,014
TNF-α (pg/ml)	5,59±3,35	4,66±3,88	6,59±2,25	<0,001
Συστολική πίεση (mmHg)	120,67±16,63	116,56±15,72	124,73±16,54	<0,001
Διαστολική Πίεση (mmHg)	78,08±12,88	75,71±11,75	80,37±13,55	<0,001

Όπως φαίνεται στον πίνακα 6.2 στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αντρών και γυναικών παρατηρείται στα περισσότερα βασικά βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

6.2. Έλεγχος κανονικότητας NT-proBNP

Εφόσον το μέγεθος του δείγματος που μελετάμε δεν είναι αρκετά μεγάλο, πριν προχωρήσουμε σε οποιαδήποτε ανάλυση των δεδομένων μας, θα πρέπει πρώτα να ελέγξουμε εάν το NT-proBNP ακολουθεί κανονική κατανομή, έτσι ώστε να αποφασίσουμε αν θα χρησιμοποιήσουμε παραμετρική ή μη παραμετρική στατιστική. Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να αναφερθεί ότι αν πληρούνται οι υποθέσεις-περιορισμοί που πρέπει να ισχύουν για έναν παραμετρικό έλεγχο, τότε ο μη παραμετρικός έχει μικρότερη ισχύ από την αντίστοιχη παραμετρική τεχνική. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι αν έχουμε απορρίψει την μηδενική υπόθεση (H_0) μέσω μιας παραμετρικής διαδικασίας, τότε η μη παραμετρική απαιτεί τυπικά μεγαλύτερο δείγμα για να απορριφθεί η H_0 .

Ο έλεγχος της κανονικότητας του NT-proBNP μπορεί να γίνει είτε μέσω στατιστικών κριτηρίων [Shapiro-wilk (στατιστικό πρόγραμμα minitab), Kolmogorov-Smirnov (SPSS)], είτε μέσω γραφικών μεθόδων (ιστόγραμμα, διάγραμμα Q-Q, θηκόγραμμα). Καθώς τα στατιστικά κριτήρια για τον έλεγχο της κανονικότητας παρουσιάζουν μεγάλη ευαισθησία στην ύπαρξη ακραίων τιμών, θα ελέγξουμε την κανονικότητα του NT-proBNP και με τους δύο τρόπους.

6.2.1. Έλεγχος κανονικότητας NT-proBNP μέσω του στατιστικού κριτηρίου Kolmogorov-Smirnov.

Η μηδενική υπόθεση για το συγκεκριμένο κριτήριο είναι ότι η κατανομή της τυχαίας μεταβλητής NT-proBNP είναι κανονική. Αν απορρίψουμε την H_0 ($p < 0,05$), τότε η μεταβλητή δεν ακολουθεί κανονική κατανομή.

Πίνακας 6.3: Στατιστικό κριτήριο Kolmogorov-Smirnov

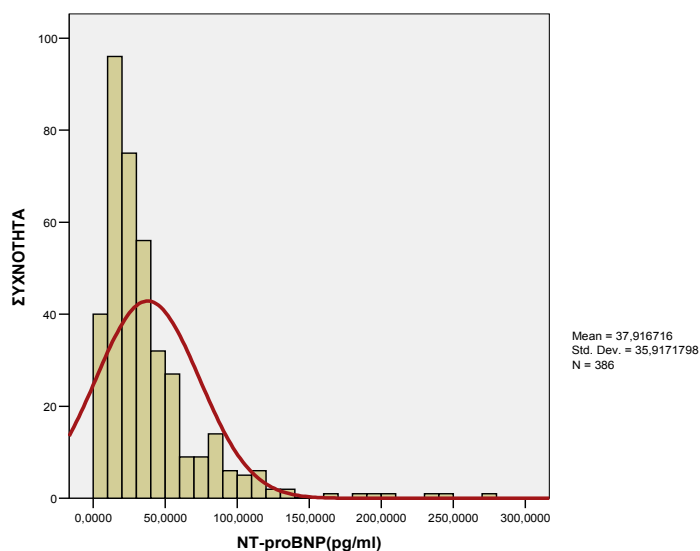
NT-proBNP		
N (μέγεθος δείγματος)		386
Κανονικές παράμετροι	Μέσος	37,92
	Τυπική Απόκλιση	35,92
Kolmogorov-Smirnov Z	3,551	
p	0,001	

Διαπιστώνεται επομένως ότι το NT-proBNP δεν ακολουθεί κανονική κατανομή, εφόσον $p < 0,05$.

6.2.2. Έλεγχος κανονικότητας NT-proBNP μέσω γραφικών μεθόδων

6.2.2.1. Ιστόγραμμα

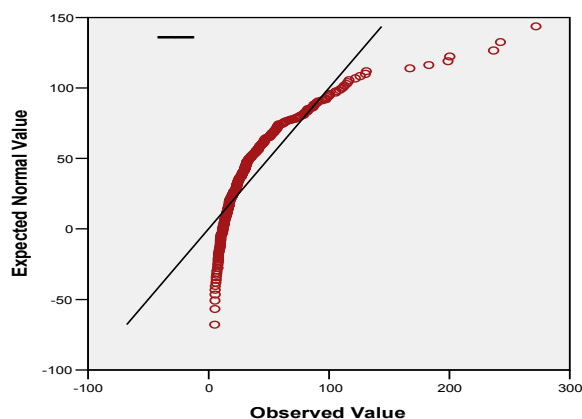
Ένας υποκειμενικός τρόπος ελέγχου της κανονικότητας μιας μεταβλητής είναι και το ιστόγραμμα. Σύμφωνα με την εικόνα 6.1 επιβεβαιώνεται το γεγονός ότι το NT-proBNP δεν ακολουθεί κανονική κατανομή.



Εικόνα 6.1: Ιστόγραμμα κατανομής NT-proBNP

6.2.2.2. Διάγραμμα Q-Q

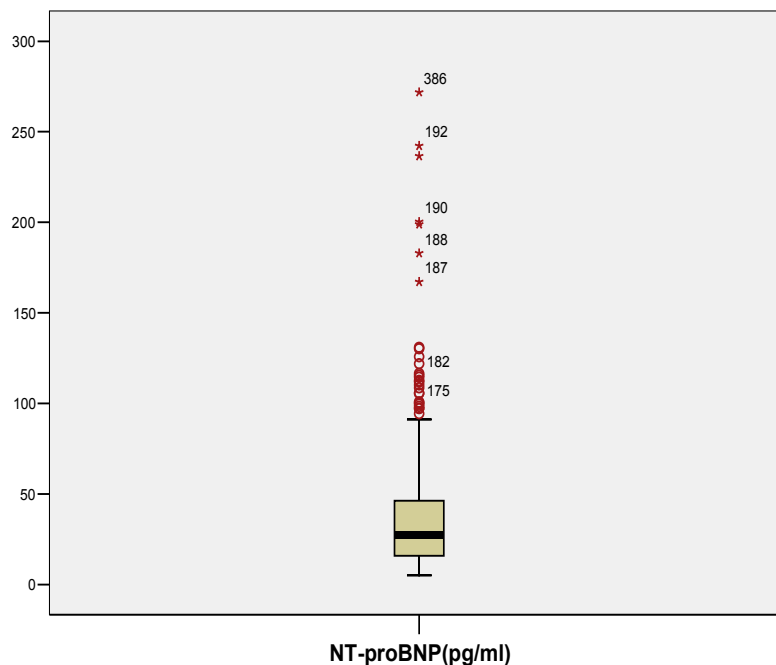
Και μέσω του ελέγχου καλής προσαρμογής Q-Q, το NT-proBNP δεν ακολουθεί κανονική κατανομή.



Εικόνα 6.2: Διάγραμμα Q-Q για το NT-proBNP.

6.2.2.3. Θηκόγραμμα NT-proBNP

Είναι πλέον φανερό ότι το NT-proBNP δεν ακολουθεί κανονική κατανομή.



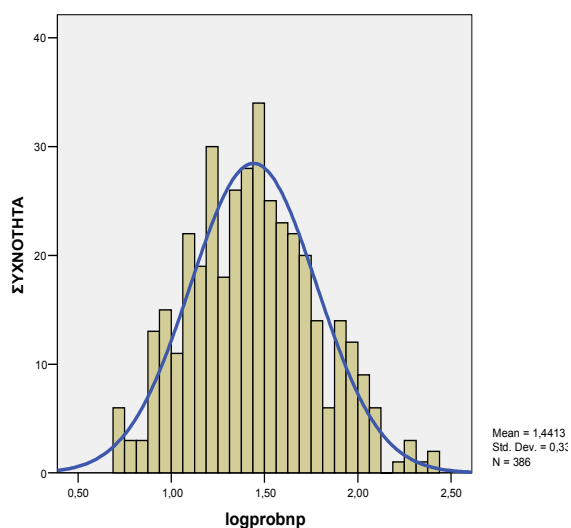
Εικόνα 6.3: Θηκόγραμμα NT-proBNP.

Ελέγχοντας με όλους τους δυνατούς τρόπους την κανονικότητα του NT-proBNP καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι το NT-proBNP, δεν ακολουθεί κανονική κατανομή.

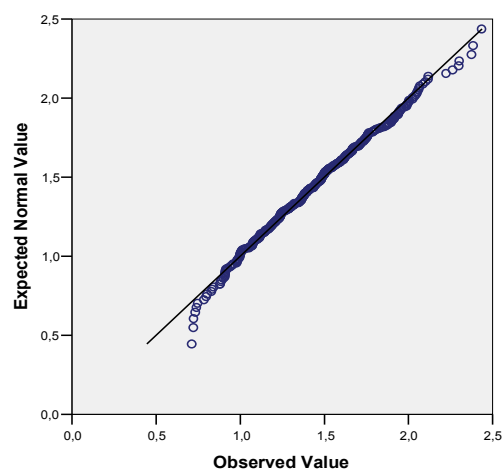
Επομένως, για την περαιτέρω στατιστική μας ανάλυση μπορούμε να ακολουθήσουμε μη-παραμετρικά στατιστικά κριτήρια ή να ελέγξουμε αν ο λογάριθμος του NT-proBNP ακολουθεί κανονική κατανομή. Στην περίπτωση αυτή, ακόμη και αν ο λογάριθμος του NT-proBNP προκύψει ότι ακολουθεί κανονική κατανομή, και οι δύο τρόποι (μη-παραμετρική στατιστική & λογαρίθμιση του NT-proBNP) είναι εξίσου αποδεκτοί. Μάλιστα, οι όποιες συσχετίσεις πρόκειται να φανούν ή όχι, θα προκύψουν ή όχι και με τις δύο μεθόδους. Η διαφορά ανάμεσα στις δύο μεθόδους έγκειται στο ότι με το λογάριθμο του NT-proBNP μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε παραμετρικά κριτήρια, που όπως έχουμε ήδη αναφέρει υπερέχουν των μη-παραμετρικών.

6.2.3. Έλεγχος κανονικότητας του λογάριθμου του NT-proBNP

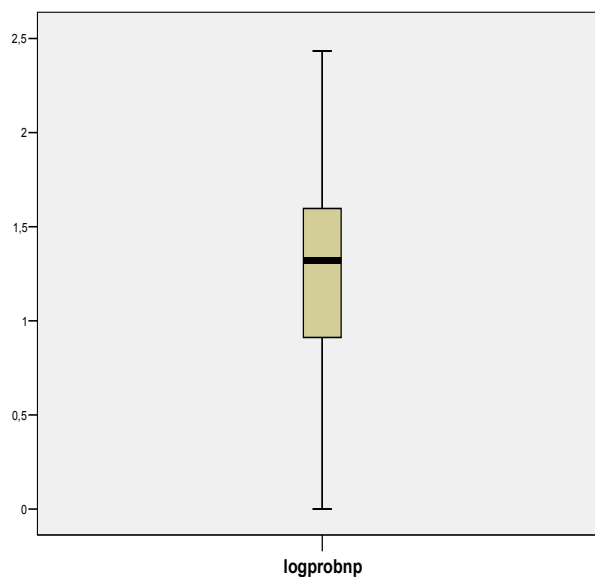
Όπως και για το NT-proBNP, έτσι και για τον λογάριθμο του NT-proBNP (logNT-proBNP), θα εφαρμόσουμε τους ίδιους τρόπους για τον έλεγχο της κανονικότητας.



Εικόνα 6.4: Ιστόγραμμα logNT-proBNP.



Εικόνα 6.5: Διάγραμμα Q-Q logNT-proBNP.



Εικόνα 6.6: Θηκόγραμμα NT-proBNP.

Από τις παραπάνω εικόνες διαπιστώνουμε ότι ο λογάριθμος του NT-proBNP **ακολουθεί κανονική κατανομή**. Συνεπώς, σε όλες τις στατιστικές μας αναλύσεις από και πέρα θα χρησιμοποιήσουμε τον λογάριθμο του NT-proBNP και όχι την απλή μεταβλητή.

6.3. Συσχετίσεις NT-proBNP

Έχοντας στο μυαλό μας την υπάρχουσα βιβλιογραφία, διερευνήσαμε αρχικά τις πιθανές επιδράσεις μεταξύ των διαφόρων ανθρωπομετρικών και βιοχημικών παραγόντων στο NT-proBNP. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης (μέσω του συντελεστή συσχέτισης Pearson)

φαίνονται στους πίνακες 6.3 και 6.4.

Συσχετιζόμενη μεταβλητή: logNT-proBNP			
	Συντελεστής συσχέτισης Person	P	N
logNT-proBNP	1	-	386
Ηλικία (έτη)	0,157	0,002	386
Βάρος (kg)	-0,241	0,001	383
Ύψος (cm)	-0,279	0,001	380
ΔΜΣ (kg/m ²)	-0,120	0,019	380
Πηλίκιο περιφέρειας μέσης προς ισχίο	-0,093	0,072	371
Επίπεδο φυσικής δραστηριότητας	-0,057	0,261	386
Συνήθειες καπνίσματος	-0,063	0,220	383
Υπέρταση (%)	-0,032	0,541	368
Παχυσαρκία (%)	-0,041	0,428	380
Σακχαρώδης Διαβήτης (%)	0,037	0,464	386
Υπερχοληστερολαιμία (%)	-0,002	0,969	383

Πίνακας 6.3:
Συσχέτιση του logNT-proBNP με βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

Πίνακας 6.4:
Συσχέτιση του logNT-proBNP με βασικά βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της

	Συντελεστής συσχέτισης Person	P	N
logNT-proBNP	1	-	386
Γλυκόζη (mg/dl)	0,065	0,207	377
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	-0,014	0,792	376
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	-0,11	0,034	371
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	-0,002	0,966	364
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	0,079	0,128	370
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,068	0,192	367
Κάθαρση Κρεατινίνης	-0,316	0,001	367
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/dl)	0,062	0,245	350
IL-6 (mg/dl)	0,076	0,152	354
TNF-α (mg/dl)	-0,082	0,151	308
Συστολική πίεση (mmHg)	0,025	0,634	368
Διαστολική πίεση (mmHg)	-0,088	0,09	368

Όπως προκύπτει από τον πίνακα 6.3, υπάρχει θετική συσχέτιση του NT-proBNP με την ηλικία, δηλαδή όσο αυξάνεται η ηλικία τόσο αυξάνονται και τα επίπεδα NT-proBNP, γεγονός που επιβεβαιώνεται και στη βιβλιογραφία και το οποίο θα σχολιάσουμε πιο αναλυτικά στη συζήτηση μας.

Αρνητικές συσχετίσεις προκύπτουν ανάμεσα στο NT-proBNP και το βάρος, το ύψος και τον ΔΜΣ. Μια αρνητική συσχέτιση πιθανότατα να υπάρχει και μεταξύ του NT-proBNP και του πηλίκου περιφέρειας μέσης προς ισχίο, αλλά δεν είναι εμφανής ($\rho=-0,093/P=0,072$) και ενδεχομένως επηρεάζεται από άλλους παράγοντες.

Τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά (συνήθειες καπνίσματος, φυσική δραστηριότητα, υπέρταση, παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης και υπερχοληστερολαιμία) δεν φαίνεται να εμφανίζουν προς το παρόν κάποια σχέση με το NT-proBNP.

Όσον αφορά στα βιοχημικά χαρακτηριστικά (πίνακας 6.4), αρνητική συσχέτιση φαίνεται να υπάρχει ανάμεσα στα επίπεδα NT-proBNP και των επιπέδων τριγλυκεριδίων ορού. Το ίδιο ισχύει και μεταξύ της κάθαρσης κρεατινίνης και του NT-proBNP.

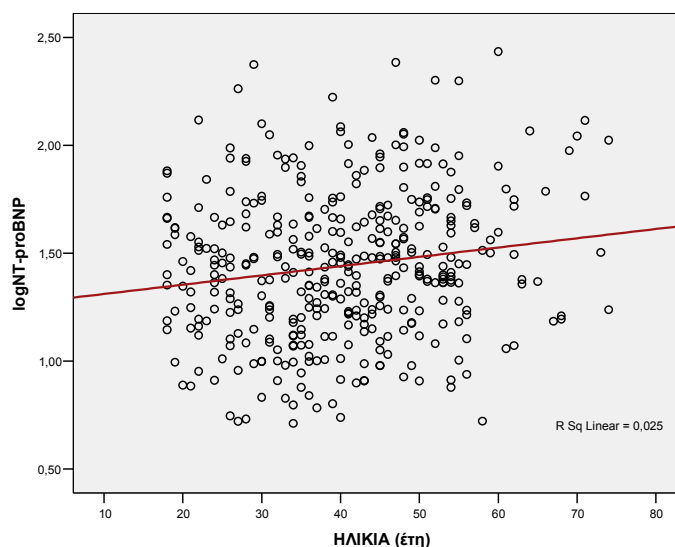
Περίεργως, δεν φαίνεται να προκύπτει κάποια συσχέτιση του NT-proBNP με τους παράγοντες φλεγμονής, μια και, όπως εξηγήσαμε στο θεωρητικό μέρος, το NT-proBNP αυξάνεται σε καταστάσεις φλεγμονής. Παρόλα αυτά, μην ξεχνάμε, ότι ο πληθυσμός που μελετάμε είναι φαινομενικά υγιής.

Το φύλο, ως ποιοτική μεταβλητή, δεν μπορεί να εξεταστεί με τον συντελεστή συσχέτισης του Pearson. Χρησιμοποιώντας το κριτήριο t του student, προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα NT-proBNP μεταξύ αντρών και γυναικών ($P<0.001$).

Πριν προχωρήσουμε, επομένως, στη συσχέτιση του NT-proBNP με διατροφικούς παράγοντες, θεωρήσαμε αξιόλογο να εμβαθύνουμε περισσότερο στις συσχετίσεις του NT-proBNP με την ηλικία και τον ΔΜΣ, μια και γίνεται ιδιαίτερη αναφορά σε αυτές στην βιβλιογραφία.

6.4. Επίδραση της ηλικίας & του φύλου στο NT-proBNP

Αρχικά, ο συσχετισμός Pearson έδειξε μια στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της ηλικίας και του logNT-proBNP ($P=0,002/\rho=0,157$), η οποία φαίνεται και από την τάση του γραφήματος μεταξύ ηλικίας και logNT-proBNP.



Εικόνα 6.7: Scatter/Dot μεταξύ ηλικίας και logNT-proBNP.

Στη συνέχεια θα ελέγξουμε αν και κατά πόσο η σχέση αυτή εξακολουθεί να υπάρχει παρουσία του παράγοντα φύλο και μάλιστα χωριστά για άντρες και γυναίκες. Θεωρήσαμε, επίσης, σημαντικό να ελεγχθεί αν η σχέση αυτή οφείλεται σε κάποιο συγκεκριμένο ηλικιακό εύρος, γι' αυτό και διαχωρίσαμε τον πληθυσμό σε 4 τεταρτημόρια-ηλικιακές ομάδες*:

1^ο τεταρτημόριο: 18-44 ετών

2^ο τεταρτημόριο: 45-54 ετών

3^ο τεταρτημόριο: 55-64 ετών

4^ο τεταρτημόριο: 65- 74 ετών

***ΣΗΜΕΙΩΣΗ:** Στη βιβλιογραφία αναφέρεται συνήθως και 5^η ηλικιακή ομάδα (>75 ετών). Ωστόσο στη μελέτη μας, ο αριθμός των ατόμων της συγκεκριμένης ομάδας ήταν πολύ μικρός ($n=3$), και για το λόγο αυτό εξαιρέθηκε από στις αναλύσεις μας.

Στους πίνακες 6.5 και 6.6 φαίνονται τα χαρακτηριστικά του NT-proBNP και του logNT-proBNP με βάση την ηλικιακή ομάδα και το φύλο. Διαπιστώνουμε ότι το μέγεθος του δείγματος στο 3^ο και 4^ο τεταρτημόριο είναι πολύ μικρό και αυτό ενδεχομένως να επηρεάσει τα αποτελέσματα των επιμέρους συγκρίσεων.

Πίνακας 6.5: Χαρακτηριστικά NT-proBNP με βάση την ηλικιακή ομάδα & το φύλο.

Φύλο	Ηλικιακή Ομάδα			
	1 ^ο τεταρτημόριο (18-44)	2 ^ο τεταρτημόριο (45-54)	3 ^ο τεταρτημόριο (55-64)	4 ^ο τεταρτημόριο (65-74)
Γυναίκες	N=119	N=53	N=17	N=4
Διάμεσος	30.30	41.24	34.50	59.67
(min-max)	(7.56-236.58)	(9.51-242.52)	(10.09-198,8)	(17.3-59.67)
Άντρες	N=117	N=52	N=17	N=8
Διάμεσος	17.51	24.95	28.00	27.62
(min-max)	(5.14-108.61)	(7.56-100.4)	(5.27-271,78)	(5.14-271.78)

Πίνακας 6.6: Χαρακτηριστικά logNT-proBNP με βάση την ηλικιακή ομάδα & το φύλο.

Φύλο	Ηλικιακή Ομάδα			
	1 ^ο τεταρτημόριο (18-44)	2 ^ο τεταρτημόριο (45-54)	3 ^ο τεταρτημόριο (55-64)	4 ^ο τεταρτημόριο (65-74)
Γυναίκες	N=119	N=53	N=17	N=4
(min-max)	(0,88-2,37)	(0,98-2,38)	1,00-2,30	1,24-2,04
μέσος±SD	1,51±0,32	1,62±0,29	1,53±0,35	1,71±0,34
Άντρες	N=117	N=52	N=17	N=8
(min-max)	0,71-2,04	0,88-2,00	0,72-2,43	1,18-2,11
μέσος±SD	1,27±0,30	1,39±0,28	1,50±0,42	1,57±0,40

Τόσο στον πίνακα 6.5, όσο και στον πίνακα 6.6 φαίνεται καθαρά, ότι οι γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες έχουν στατιστικά σημαντικά ($p<0,001$) μεγαλύτερες τιμές NT-proBNP.

Επιπλέον, όταν δεν λαμβάνεται υπόψη το φύλο, τα επίπεδα NT-proBNP φαίνεται να διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ηλικιακών ομάδων ($P=0,002$). Μάλιστα, με επιμέρους συγκρίσεις διορθωμένες κατά Bonferroni, διαπιστώνεται ότι αυτή η στατιστικά σημαντική διαφορά εμφανίζεται μόνο μεταξύ του 1^{ου} και 2^{ου} τεταρτημορίου ($P=0,014$), δηλαδή τα άτομα ηλικίας 45-54 ετών έχουν υψηλότερες τιμές NT-proBNP σε σχέση με τα άτομα ηλικίας 18-44ετών. Δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των υπόλοιπων τεταρτημορίων, πιθανότατα λόγω του μικρού αριθμού εθελοντών σε αυτά.

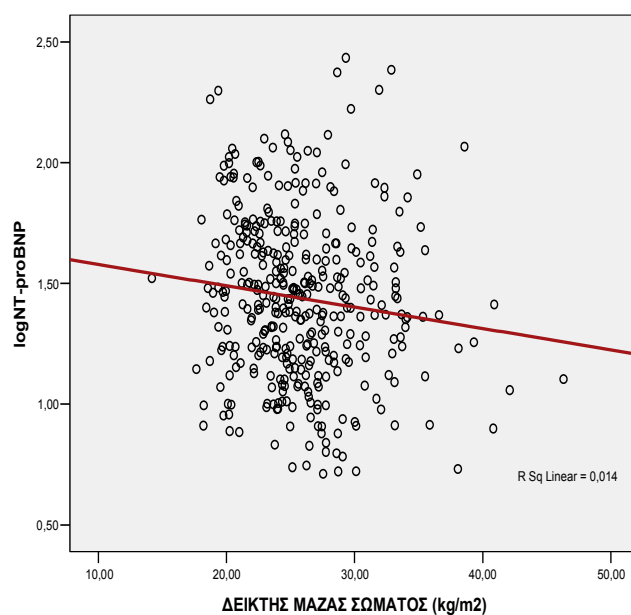
Λαμβάνοντας υπόψη το φύλο τα πράγματα αλλάζουν. Στις γυναίκες δεν φαίνεται να υπάρχει καμιά στατιστικά σημαντική διαφορά ($P=0,134$) μεταξύ των ηλικιακών ομάδων, παρόλο που φαίνεται ότι με την αύξηση της ηλικίας αυξάνονται τα επίπεδα του NT-proBNP (1^ο και 2^ο τεταρτημόριο) ($P=0,201$).

Διαπιστώνουμε, επομένως, ότι η στατιστικά σημαντική αρχική διαφορά των τιμών NT-proBNP μεταξύ των ηλικιακών ομάδων, οφείλεται στους άντρες ($P=0,001$). Συγκεκριμένα, μεταξύ 1^{ου} και 3^{ου} τεταρτημορίου, όπως επίσης και μεταξύ 1^{ου} και 4^{ου} υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ($P=0,03$ και $P=0,048$). Δηλαδή τα άτομα ηλικίας 55-64ετών έχουν υψηλότερες τιμές NT-proBNP σε σχέση με τα άτομα ηλικίας 18-44 ετών ($P=0,03$). Το ίδιο ισχύει και μεταξύ των ατόμων 65-74 ετών και 18-44 ετών ($P=0,048$). Παρατηρώντας τον πίνακες 6.5 και 6.6, μικρή διαφορά παρατηρείται και μεταξύ των ηλικιακών ομάδων 18-44ετών και 45-54ετών, η οποία όμως δεν είναι στατιστικά σημαντική ($P=0,088$). Δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των υπόλοιπων τεταρτημορίων.

Στη συνέχεια της εργασίας μας, θα φανεί μέσω γραμμικής παλινδρόμησης, αν η επίδραση του φύλου και της ηλικίας στα επίπεδα NT-proBNP εξακολουθεί να παραμένει παρουσία διαφόρων συγχυτικών παραγόντων.

6.5. Σχέση ΔΜΣ και NT-proBNP

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, σύμφωνα με τον πίνακα 6.3, υπάρχει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ του ΔΜΣ και του logNT-proBNP ($P=0,019$ / $\rho=-0,120$), η οποία φαίνεται και από την τάση του γραφήματος μεταξύ του ΔΜΣ και logNT-proBNP.



Εικόνα 6.7: Scatter/Dot μεταξύ ΔΜΣ και logNT-proBNP.

Όπως και για την ηλικία, έτσι και για τον ΔΜΣ θα ελέγξουμε αν η σχέση αυτή εξακολουθεί να υπάρχει παρουσία του παράγοντα φύλο, χωριστά για άντρες και γυναίκες, ενώ για τον σκοπό αυτό χωρίσαμε τον πληθυσμό σε 3 κατηγορίες με βάση τον Δείκτη Μάζας Σώματος:

1^η κατηγορία : 18-24,9 kg/m² : φυσιολογικοί

2^η κατηγορία : 25-29,9 kg/m² : υπέρβαροι

3^η κατηγορία : >30 kg/m² : παχύσαρκοι

***ΣΗΜΕΙΩΣΗ:** Καθώς υπήρχαν μόνο 2 άτομα με ΔΜΣ<18kg/m², εξαιρέθηκαν από την ανάλυση.

Όταν δεν λαμβάνεται υπόψη το φύλο, τα επίπεδα NT-proBNP φαίνεται να διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των διαφόρων κατηγοριών ΔΜΣ ($P=0,055$). Για να δούμε αν συμβαίνει αυτό σε όλες τις κατηγορίες ΔΜΣ, πραγματοποιήσαμε επιμέρους αναλύσεις, διορθωμένες κατά Bonferroni.

Πίνακας 6.7 : Χαρακτηριστικά NT-proBNP με βάση το ΔΜΣ και το φύλο.

Φύλο	ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ (kg/m ²)		
	18-24,9 kg/m ²	25-30 kg/m ²	>30 kg/m ²
Γυναίκες	N=123	N=36	N=30
Διάμεσος	34,71	40,37	26,46
(min-max)	(8,15-198,8)	(7,56-236,58)	(8,21-242,25)
Άντρες	N=59	N=97	N=33
Διάμεσος	23,79	19,50	20,82
(min-max)	(6,79-108,61)	(5,14-271,78)	(5,27-271,78)

Πίνακας 6.8 : Χαρακτηριστικά του logNT-proBNP με βάση το ΔΜΣ και το φύλο.

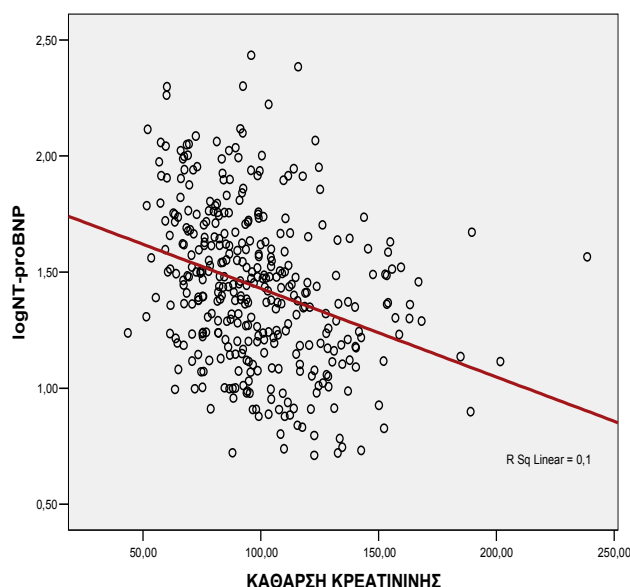
Φύλο	ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ (kg/m ²)		
	18-24,9 kg/m ²	25-30 kg/m ²	>30 kg/m ²
Γυναίκες	N=123	N=36	N=30
(min-max)	0,91-2,30	0,88-2,37	0,91-2,38
μέσος±SD	1,54±0,31	1,63±0,32	1,5±0,34
Άντρες	N=59	N=97	N=33
(min-max)	0,83-2,04	0,71-2,43	0,72-2,07
μέσος±SD	1,35±0,29	1,30±0,33	1,32±0,33

Πράγματι, διαπιστώνεται ότι αυτή η στατιστικά σημαντική διαφορά εμφανίζεται μεταξύ 1^{ης} και 2^{ης} κατηγορίας (P=0,071), δηλαδή τα άτομα που ανήκουν στην κατηγορία με ΔΜΣ 25-30 kg/m² έχουν συγκριτικά χαμηλότερες τιμές NT-proBNP σε σχέση με τα άτομα που ανήκουν στην κατηγορία με ΔΜΣ 18-24,9 kg/m², γεγονός που αποδεχόμαστε με επιφύλαξη.

Όταν λάβουμε υπόψη το φύλο, ούτε στις γυναίκες, αλλά ούτε και στους άντρες δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά (P=0,260 και P=0,671 αντίστοιχα), μεταξύ των επιπέδων NT-proBNP και των διαφόρων κατηγοριών ΔΜΣ.

6.6. Επίδραση κρεατινίνης και καθάρσης κρεατινίνης στο NT-proBNP

Ο συσχετισμός Pearson έδειξε μια στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της καθάρσης κρεατινίνης και του logNT-proBNP ($\rho=-0,316/P=0,001$), η οποία φαίνεται και από την τάση του γραφήματος μεταξύ καθάρσης κρεατινίνης και logNT-proBNP (εικόνα 6.8). Μη στατιστικά σημαντική σχέση προέκυψε μεταξύ του NT-proBNP και των επιπέδων κρεατινίνης ($\rho=0,068/P=0,192$).



Εικόνα 6.8: Γράφημα Scatter/Dot μεταξύ καθάρσης κρεατινίνης και logNT-proBNP.

Η καθάρση κρεατινίνης είναι ίσως από τους καλύτερους δείκτες για την εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας αλλά και για την μακροχρόνια παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας των νεφρών σε χρόνιες νεφρικές παθήσεις.

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει και στο θεωρητικό μέρος, τα νατριουητικά πεπτίδια επηρεάζουν τη νεφρική λειτουργία προκαλώντας νατριούρηση, διούρηση και αύξηση του ρυθμού της σπειραματικής διήθησης.

6.7. Εύρος τιμών NT-proBNP στον πληθυσμό της μελέτης

Στον πίνακα 6.9 παρουσιάζεται το εύρος τιμών του NT-proBNP σε σχέση με την ηλικία. Όπως φαίνεται στα αποτελέσματα του πίνακα το 97,5% του γυναικείου πληθυσμού ηλικίας 18-44 ετών έχει εύρος τιμών 8,210 – 167,1 pg/ml, ενώ το εύρος αυτό στον αντρικό πληθυσμό κυμαίνεται από 5,383-84,35pg/ml. Αντίστοιχα, τα επίπεδα NT-proBNP στις γυναίκες ηλικίας 45-54 ετών κυμαίνονται 10,76-227,5pg/ml ενώ στους άντρες 7,732-97,40 pg/ml. Οι γυναίκες ηλικίας 55-64 ετών παρουσιάζουν εύρος 10,09-198,8 και οι άντρες 5,270-271,8. Τέλος, στον γυναικείο πληθυσμό 65-74 ετών οι τιμές κυμαίνονται 17,30-110,3, ενώ στον αντρικό 15,30-130,0.

Τα εύρη των παρακάτω τιμών μπορεί να θεωρηθούν ως τα φυσιολογικά όρια για τον Ελληνικό φυσιολογικό πληθυσμό με βάση την ηλικία, έχοντας βέβαια υπόψη τον βασικό περιορισμό της παρούσας μελέτης που είναι το μικρό μέγεθος δείγματος.

Πίνακας 6.9 : Εύρος τιμών NT-proBNP στον πληθυσμό της μελέτης.

ΦΥΛΟ	ΗΛΙΚΙΑ			
	18-44	45-54	55-64	65-74
ΓΥΝΑΙΚΕΣ	N=119	N=53	N=17	N=4
	8.210-167.1	10.76-227.5	10.09-198.8	17.30-110.3
ΑΝΤΡΕΣ	N=117	N=52	N=17	N=8
	5.383-84.35	7.732-97.40	5.270-271.8	15.30-130.0

6.8. ΔΙΑΤΡΟΦΗ & NT-proBNP

Στα πλαίσια της παρούσας μελέτης, εκτός από τους διάφορους ανθρωπομετρικούς και βιοχημικούς παράγοντες, διερευνήσαμε τις πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων NT-proBNP και των διαφόρων ομάδων τροφίμων. Τα βασικά διατροφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, που αναφέρονται στο συνολικό πληθυσμό (N=493), φαίνονται στον πίνακα 6.10, ενώ στους πίνακες 6.11 και 6.12 παρουσιάζεται η επίδραση της κατανάλωσης τροφίμων και συστατικών στα επίπεδα NT-proBNP, στο σύνολο του πληθυσμού, αλλά και στο αντρικό και γυναικείο φύλο χωριστά.

Πίνακας 6.10: Βασικά διατροφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

	<i>Συνολικός Πληθυσμός</i>	<i>Γυναίκες</i>	<i>Άνδρες</i>	<i>P</i>
N	(N=493)	(N=224)	(N=269)	
Μεσογειακό σκορ (0-55)	27,03±5,81	29,04±5,75	25,04±5,17	<0,001
Κατανάλωση ψαριού	2,09±1,48	2,23±1,80	1,97±1,14	0,256
κατανάλωση ξηρών καρπών	1,68±1,58	1,56±1,60	1,78±1,56	0,372
κατανάλωση οσπρίων	4,81±2,37	4,46±2,36	5,10±2,35	0,082
κατανάλωση γαλακτοκομικών	12,03±5,04	12,55±5,00	11,60±5,06	0,229
κατανάλωση φρούτων	27,27±13,66	28,89±12,14	25,94±14,73	0,167
κατανάλωση λαχανικών	33,46±16,03	33,20±14,79	33,67±17,07	0,85
κατανάλωση πατάτας	12,60±7,42	12,76±7,52	12,48±7,37	0,812
κατανάλωση δημητριακών	53,15±19,15	52,33±18,36	53,83±19,85	0,618
κατανάλωση γλυκών	5,06±2,28	5,01±18,36	5,10±2,31	0,801
κατανάλωση κόκκινου κρέατος	5,03±2,52	4,50±2,18	5,44±2,69	0,014
κατανάλωση αυγών	1,05±0,77	1,06±0,72	1,04±0,80	0,833
κατανάλωση πουλερικών	1,41±0,93	1,36±1,10	1,43±0,77	0,619
συνολική κατανάλωση κρέατος	6,32±2,94	5,84±2,78	6,72±3,02	0,055
κατανάλωση ξηρών φρούτων	6,77±5,83	6,21±5,70	7,23±5,93	0,265
κατανάλωση γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά (μερίδες/ημ.)	3,01±3,14	3,8±3,27	2,36±2,90	0,003
Προσλαμβανόμενη ενέργεια (Kcal)	2282,07±8,49,51	2159,19±881,57	2389,06±810,25	0,082
Πρόσληψη αιθανόλης (γρ/ημ.)	13,38±15,72	7,07±12,24	17,65±16,41	<0,001
Κατανάλωση καφέ (ml/ημ.)	128,95±125,59	82,46±97,16	187,74±132,91	<0,001

Πίνακας 6.11: Συσχέτιση του logNT-proBNP με προσλαμβανόμενες ποσότητες τροφίμων (συνολικός πληθυσμός της παρούσας μελέτης).

	Συντελεστής συσχέτισης Person	P	N
logNT-proBNP	1	-	386
Μεσογειακό σκορ	0,101	0,048	386
Κατανάλωση ψαριού	-0,063	0,414	173
κατανάλωση ξηρών καρπών	-0,033	0,673	166
κατανάλωση οσπρίων	-0,058	0,458	166
κατανάλωση γαλακτοκομικών	0,081	0,302	166
κατανάλωση φρούτων	0,002	0,978	166
κατανάλωση λαχανικών	0,045	0,568	166
κατανάλωση πατάτας	-0,159	0,041	166
κατανάλωση δημητριακών	-0,102	0,189	166
κατανάλωση γλυκών	-0,063	0,422	166
κατανάλωση κόκκινου κρέατος	-0,043	0,567	176
κατανάλωση αυγών	0,000	0,997	166
κατανάλωση πουλερικών	0,144	0,064	166
συνολική κατανάλωση κρέατος	0,002	0,983	166
κατανάλωση ξηρών φρούτων	-0,027	0,728	166
κατανάλωση γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά	0,104	0,183	166
Πρόσληψη αιθανόλης (γρ/ημέρα)	-0,002	0,982	208
Κατανάλωση καφέ (ml/ημέρα)	-0,180	0,001	342

Πίνακας 6.12: Συσχέτιση του logNT-proBNP με την πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών (συνολικός πληθυσμός).

	Συντελεστής συσχέτισης Pearson	P	N
logNT-proBNP	1	-	386
Προσλαμβανόμενη ενέργεια (Kcal)	-0,011	0,887	167
Προσλαμβανόμενοι CHO(γρ/ημ)	-0,092	0,238	166
Προσλαμβανόμενη PRO(γρ./ημ)	-0,053	0,499	166
Προσλαμβανόμενο FAT (γρ./ημ)	-0,071	0,366	166
Προσλαμβανόμενα MUFAs (γρ./ημ)	-0,077	0,322	166
Προσλαμβανόμενα PUFAs (γρ./ημ)	-0,089	0,252	166
Προσλαμβανόμεν SFAs (γρ./ημ)	-0,04	0,605	166

Πίνακας 6.13: Συσχέτιση του logNT-proBNP με προσλαμβανόμενες ποσότητες τροφίμων (άντρες-γυναίκες).

	<u>Γυναίκες</u>			<u>Άντρες</u>		
	Συντελεστής συσχέτισης Pearson	P	N	Συντελεστής συσχέτισης Pearson	P	N
logNT-proBNP	1	-	192	1	-	194
Μεσογειακό σκορ	-0,039	0,593	192	0,021	0,775	194
Προσλαμβανόμενη ενέργεια (Kcal)	-0,11	0,338	78	-0,042	0,697	89
Πρόσληψη αιθανόλης (γρ/ημέρα)	0,165	0,133	84	0,068	0,452	124
Κατανάλωση καφέ (ml/ημέρα)	0,002	0,980	191	-0,08	0,330	151
Κατανάλωση ψαριού	-0,013	0,912	78	-0,202	0,049	95
κατανάλωση ξηρών καρπών	0,031	0,789	75	-0,045	0,674	91
κατανάλωση οσπρίων	0,184	0,114	75	-0,165	0,117	91
κατανάλωση γαλακτοκομικών	0,187	0,108	75	-0,043	0,686	91
κατανάλωση φρούτων	0,206	0,076	75	-0,18	0,088	91
κατανάλωση λαχανικών	0,240	0,038	75	-0,069	0,517	91
κατανάλωση πατάτας	-0,201	0,084	75	-0,153	0,147	91
κατανάλωση δημητριακών	-0,026	0,824	75	-0,142	0,178	91
κατανάλωση γλυκών	-0,057	0,629	75	-0,062	0,561	91
κατανάλωση κόκκινου κρέατος	-0,054	0,642	78	0,055	0,592	98
κατανάλωση αυγών	0,037	0,751	75	-0,033	0,754	91
κατανάλωση πουλερικών	0,228	0,049	75	0,107	0,314	91
συνολική κατανάλωση κρέατος	0,023	0,847	75	0,071	0,502	91
κατανάλωση ξηρών φρούτων	0,034	0,770	75	-0,024	0,819	91
κατανάλωση γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά	0,247	0,032	75	-0,142	0,179	91

Σύμφωνα με τον πίνακα 6.11, μια πρώτη εκτίμηση για τον συνολικό πληθυσμό του δείγματος υποδηλώνει ότι η κατανάλωση καφέ φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά τα επίπεδα NT-proBNP ($P<0,001$). Δηλαδή, όσο αυξάνεται η κατανάλωση καφέ (ml/ημ.), τόσο μειώνονται τα επίπεδα NT-proBNP ή και αντίστροφα. Δύο ακόμη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα που βρέθηκαν, αφορούν τον βαθμό προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή (μεσογειακό σκορ) και την κατανάλωση πατάτας. Συγκεκριμένα, το μεσογειακό σκορ, φαίνεται αρχικά, να σχετίζεται θετικά με τα επίπεδα NT-proBNP ($\rho=0,101/P=0,048$). Ωστόσο, με συντελεστή συσχέτισης 0,1 και επιπλέον με οριακό επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, είμαστε επιφυλακτικοί. Τα ίδια ισχύουν και για την κατανάλωση πατάτας, που εμφανίζει αρνητική συσχέτιση ($\rho=-0,159/P=0,041$) με τα επίπεδα NT-proBNP. Πιθανή θετική σχέση προκύπτει και με την κατανάλωση πουλερικών ($\rho=0,144/P=0,064$), η οποία όμως δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Καμιά στατιστικά σημαντική συσχέτιση δεν φαίνεται να υπάρχει ανάμεσα στα επίπεδα NT-proBNP και την ημερήσια πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών και ενέργειας (πίνακας 6.11).

Τέλος, με την εμπλοκή του φύλου (πίνακας 6.13), στις γυναίκες προκύπτουν θετικές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων NT-proBNP και την κατανάλωση λαχανικών ($\rho=0,240/P=0,038$), πουλερικών ($\rho=0,228/P=0,049$) και γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά ($\rho=0,247/P=0,032$). Στους άντρες, προκύπτει αρνητική συσχέτιση με την κατανάλωση ψαριού ($\rho=-0,202/P=0,049$). Επιπλέον, χάνονται οι συσχετίσεις όσον αφορά στην κατανάλωση καφέ, μεσογειακού σκορ, που είχαν βρεθεί στον συνολικό πληθυσμό, ενώ η κατανάλωση πατάτας εμφανίζεται πλέον ως τάση στις γυναίκες ($\rho=-0,201/P=0,084$). Τέλος, πιθανή σχέση εμφανίζεται μεταξύ κατανάλωσης φρούτων και επιπέδων NT-proBNP τόσο στις γυναίκες (θετική τάση) ($\rho=0,206/P=0,076$), όσο και στους άντρες (αρνητική τάση) ($\rho=-0,180/P=0,088$).

Με βάση όλα τα παραπάνω, θα πρέπει να αναφερθεί οι τιμές που λαμβάνει ο συντελεστής Pearson είναι από -1 έως 1. Συσχετίσεις κοντά στο -1 ή στο 1 θεωρούνται ισχυρές. Αντίθετα τιμές κοντά στο μηδέν υποδηλώνουν ουσιαστικά μηδενική συσχέτιση των υπό μελέτη μεταβλητών, ανεξαρτήτου του επιπέδου στατιστικής σημαντικότητας. Επιπρόσθετα, το στατιστικό αυτό κριτήριο, δεν παύει να είναι ένας απλός συντελεστής συσχέτισης, και για τον λόγο αυτό δεν μπορούν να ελεγχθούν τυχόν συγχυτικοί παράγοντες. Συνεπώς, δεν σημαίνει ότι μπορούμε να δεχτούμε, χωρίς περαιτέρω ανάλυση, όλα τα αποτελέσματα που προκύπτουν από απλές συσχετίσεις.

6.9. ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ & NT-proBNP

Δεδομένου του μεγάλου ενδιαφέροντος για την προσατευτική δράση της μεσογειακής δίαιτας στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, προσπαθήσαμε να διερευνήσουμε την ύπαρξη σχέσης μεταξύ των επιπέδων NT-proBNP και της μεσογειακής διατροφής. Στους πίνακες 6.14 και 6.15, αναλύονται τα βασικά ανθρωπομετρικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης με βάση την ομάδα υιοθέτησης του μοντέλου της μεσογειακής διατροφής:

Πίνακας 6.14: Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης σε συνάρτηση με τις ομάδες υιοθέτησης της μεσογειακής διατροφής.

	Σκορ Μεσογειακής Διατροφής (0-55)			
	1ο τριτημόριο (0-20)	2ο τριτημόριο (21-35)	3ο τριτημόριο (36-55)	P
Ηλικία (έτη)	48,74±12,22	42,99±10,24	33,56±10,36	<0,001
Φύλο (άρρεν) %	91,7	59,9	20,0	<0,001
ΔΜΣ (kg/m²)	29,88±4,82	27,19±3,29	22,24±2,63	<0,001
Περιφέρεια Μέσης προς Ισχίο	0,94±0,77	0,85±0,09	0,78±0,93	<0,001
Επίπεδο Φυσικής Δραστηριότητας (aerobic_HEPA) %	1,2	2,8	1,9	0,147
Συνήθειες Καπνίσματος (%)	70,2	56,3	46,3	0,003
Υπέρταση (%)	42,9	26,1	10	<0,001
Παχυσαρκία (%)	39,3	19,7	1,3	<0,001
Σακχαρώδης Διαβήτης (%)	4,8	3,5	0,6	0,106
Υπερχοληστερολαιμία (%)	52,4	46,5	21,3	<0,001

Πίνακας 6.15: Βασικά βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης σε συνάρτηση με τις ομάδες υιοθέτησης της μεσογειακής διατροφής.

	Σκορ Μεσογειακής Διατροφής (0-55)			
	1ο τριτημόριο (0-20)	2ο τριτημόριο (21-35)	3ο τριτημόριο (36-55)	P
NT-proBNP (pg/ml)	34,06±37,99	34,42±33,48	43,04±36,48	0,003
Γλυκόζη (mg/dl)	91,64±14,33	91,16±21,07	84,18±10,80	<0,001
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	207,36±40,52	201,83±39,67	173,93±34,45	<0,001
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	141,01±74,42	122,28±60,99	74,03±31,11	<0,001
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	133,40±35,86	130,93±34,44	106,08±29,87	<0,001
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	45,21±12,70	46,60±14,93	52,74±12,21	<0,001
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,07±0,21	0,99±0,17	0,95±0,15	<0,001
Κάθαρση κρεατινίνης	108,21±33,69	104,89±27,84	87,51±20,20	<0,001
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)	1,77±2,04	2,05±1,93	1,25±1,84	0,003
IL-6 (pg/ml)	1,54±0,39	1,42±0,31	1,22±0,20	<0,001
TNF-α (pg/ml)	7,35±1,76	6,63±2,47	4,32±3,73	<0,001
Συστολική πίεση (mmHg)	131,81±18,75	121,19±14,08	114,07±14,15	<0,001
Διαστολική Πίεση (mmHg)	84,43±12,52	78,98±13,45	73,76±10,8	<0,001
Αδιπονεκτίνη (μg/ml)	3,16±1,39	3,51±1,45	4,65±1,93	<0,001
Λεπτίνη (μg/L)	4,41±2,98	4,58±3,67	4,51±3,31	0,954

Ο πίνακας 6.14 δείχνει ορισμένα βασικά χαρακτηριστικά των ατόμων με χαμηλή, μέτρια και υψηλή προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή. Τα άτομα με υψηλή προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή σε σχέση με εκείνα που βρίσκονταν μακριά από το Μεσογειακό μοντέλο διατροφής ήταν νεότερα ($33,56 \pm 10,36$ έναντι $48,74 \pm 12,22$, $P < 0,001$).

Επιπλέον, περιελάμβαναν μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών (80% έναντι 8,3%, $P<0,001$), κάπνιζαν λιγότερο (46,3% έναντι 70,2%), είχαν μικρότερο ΔΜΣ ($22,24\pm 2,63$ έναντι $29,88\pm 4,82$, $P<0,001$) και λόγο περιφέρειας μέσης προς ισχύο ($0,78\pm 0,93$ έναντι $0,94\pm 0,77$, $P<0,001$). Όσον αφορά τα κλινικά χαρακτηριστικά, τα άτομα με υψηλό βαθμό υιοθέτησης του Μεσογειακού μοντέλου είχαν σημαντικά μικρότερα ποσοστά παχυσαρκίας (1,3% έναντι 39,3%, $P<0,001$), υπέρτασης (10% έναντι 42,9%), σακχαρώδους διαβήτη (0,6% έναντι 4,8%) και υπερχοληστερολαιμίας (21,3% έναντι 52,4%). Δεν φαίνεται να υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά στο επίπεδο φυσικής δραστηριότητας.

Στον πίνακα 6.15 απεικονίζονται οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις ορισμένων βασικών βιοχημικών χαρακτηριστικών χαμηλής, μέτριας και υψηλής υιοθέτησης της μεσογειακής διατροφής. Φαίνεται, λοιπόν, ότι τα άτομα με υψηλή προσκόλληση στο Μεσογειακό μοντέλο είχαν χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ($84,18\pm 10,80\text{mg/dl}$ έναντι $91,64\pm 14,33\text{mg/dl}$, $P=0,003$), και σημαντικά καλύτερο λιπιδαιμικό προφίλ με χαμηλότερες τιμές ολικής χοληστερόλης ($173,93\pm 34\text{mg/dl}$ έναντι $207,36\pm 40,52\text{mg/dl}$, $P<0,001$), τριγλυκεριδίων ($74,03\pm 31,11\text{mg/dl}$ έναντι $141,01\pm 74,42$, $P<0,001$), LDL-χοληστερόλης ($106,08\pm 29,87\text{ mg/dl}$ έναντι $133,40\pm 35,86\text{mg/dl}$, $P<0,001$) και υψηλότερα επίπεδα HDL-χοληστερόλης ($52,74\pm 12,21\text{mg/dl}$ έναντι $45,21\pm 12,70\text{mg/dl}$, $P<0,001$). Επίσης, και οι δείκτες νεφρικής λειτουργίας φαίνεται να είναι καλύτεροι στην ομάδα με την υψηλή υιοθέτηση μεσογειακού προτύπου διατροφής, με χαμηλότερα επίπεδα κρεατινίνης ορού ($0,95\pm 0,15\text{ mg/dl}$ έναντι $1,07\pm 0,21\text{mg/dl}$, $P<0,001$) και κάθαρσης κρεατινίνης ($87,51\pm 20,20\text{mg/dl}$ έναντι $108,21\pm 33,69\text{mg/dl}$, $P<0,001$).

Τα επίπεδα των παραγόντων φλεγμονής είναι επίσης χαμηλότερα. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα της CRP ($1,25\pm 1,84\text{mg/L}$ έναντι $1,77\pm 2,04\text{mg/L}$, $P=0,003$), IL-6 ($1,22\pm 0,20\text{pg/ml}$ έναντι $1,54\pm 0,39\text{pg/ml}$, $P<0,001$), TNF- α ($4,32\pm 3,73\text{pg/ml}$ έναντι $7,35\pm 1,76\text{pg/ml}$, $P<0,001$) και της αδιπονεκτίνης ($4,65\pm 1,93\mu\text{g/ml}$ έναντι $3,16\pm 1,39\mu\text{g/ml}$, $P<0,001$) είναι χαμηλότερη στην ομάδα με την υψηλή προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή σε σχέση με αυτήν, όπου τα άτομα βρίσκονται μακριά από το μεσογειακό πρότυπο. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων προσκόλλησης σε ότι αφορά τα επίπεδα λεπτίνης ($P=0,954$).

Τα επίπεδα NT-proBNP φαίνεται να αυξάνονται όσο μεγαλύτερη είναι η προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή ($43,04\pm 36,48\text{pg/ml}$ έναντι $34,06\pm 37,99\text{pg/ml}$, $P=0,003$). Το γεγονός αυτό συμφωνεί με την συσχέτιση Pearson (πίνακες 6.11, 6.13).

Παρόλα αυτά πρέπει να τονιστεί ότι στα παραπάνω στατιστικά αποτελέσματα δεν έχουν ληφθεί υπόψη συγχυτικοί παράγοντες στους οποίους πιθανώς να οφείλεται η αύξηση των επιπέδων NT-proBNP στις διάφορες κατηγορίες προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή.

6.10. Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης

Η ανάλυση πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης πραγματοποιήθηκε ελέγχοντας τη σχέση μεταξύ των επιπέδων NT-proBNP, το βαθμό υιοθέτησης της μεσογειακής διατροφής και διάφορους βιοχημικούς παράγοντες ως προς ορισμένα δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά. Επίσης συμπεριλήφθηκαν ως συγχυτικοί παράγοντες και ορισμένα χαρακτηριστικά που υποδηλώνουν τον τρόπο ζωής των συμμετεχόντων, όπως κάπνισμα και φυσική δραστηριότητα. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν φαίνονται στον πίνακα 6.16.

Πίνακας 6.16: Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης: Σχέση των επιπέδων NT-proBNP και του βαθμού υιοθέτησης της μεσογειακής διατροφής (εξαρτημένη μεταβλητή: logNT-proBNP).

<i>Ανεξάρτητες Μεταβλητές</i>	<i>B*±Τυπικό Σφάλμα</i>	<i>P</i>
Φύλο (άντρες)	-1,79±1,10	<0,001
Ηλικία (έτη)	1,02±1,00	<0,001
ΔΜΣ (kg/m ²)	-1,02±1,01	0,013
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,68±1,28	0,035
Επίπεδα γλυκόζης νηστείας (mg/dl)	1,00±1,00	0,036
Διαστολική Πίεση (mmHg)	-1,00±1,00	0,200
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)	1,02±1,02	0,211
Επίπεδα ολικής χοληστερόλης ορού (mg/dl)	-1,00±1,00	0,289
Κάπνισμα (ναι/όχι)	1,05±1,08	0,504
Μεσογειακό σκορ (0-55)	-1,05±1,09	0,592
Φυσική Δραστηριότητα (ναι/όχι)	-1,01±1,05	0,905
<i>B*: απολογαριθμοποιημένες τιμές Beta</i>		

Ο πίνακας 6.16 παρουσιάζει το σύνολο των ανεξάρτητων μεταβλητών βάσει του πόσο καλά εξηγούν το φαινόμενο μας (από το μεγαλύτερο Beta προς το μικρότερο κατά απόλυτη τιμή). Παρατηρούμε ότι το φύλο και η ηλικία αποτελούν από τις ισχυρότερες συσχετιζόμενες μεταβλητές. Συγκεκριμένα, οι άντρες συγκριτικά με τις γυναίκες έχουν μικρότερα επίπεδα NT-proBNP κατά 1,79pg/ml ($B \pm T.Σ. = -1,79 \pm 1,10$, $P < 0,001$), όταν ληφθούν υπόψη όλοι οι υπόλοιποι παράγοντες ή κάθε συνδυασμός αυτών.

Επιπλέον, αύξηση της ηλικίας κατά 1 έτος συνεπάγεται αύξηση των επιπέδων NT-proBNP κατά 1,02pg/ml ($B \pm T.Σ. = 0,008 \pm 0,002$, $P < 0,001$). Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να μην έχει τόσο μεγάλη σημασία, αλλά αν υπολογιστεί για 10 έτη, αυτό συνεπάγεται αύξηση του NT-proBNP κατά 10,2pg/ml.

Το ίδιο φαίνεται να συμβαίνει και με τα επίπεδα κρεατινίνης, αφού αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης κατά 0,1mg/dl συνεπάγεται αύξηση των επιπέδων NT-proBNP κατά 1,68pg/ml ($B \pm T.Σ. = 1,68 \pm 1,28$, $P=0,035$) ή 8,4pg/ml για κάθε 0,5mg/dl.

Από τα αποτελέσματα, προέκυψε, επίσης, ανάλογη σχέση με τα επίπεδα γλυκόζης ορού. Συγκεκριμένα, αύξηση των επιπέδων γλυκόζης κατά 10mg/dl φαίνεται να προκαλεί αύξηση των επιπέδων NT-proBNP κατά 10,0pg/ml.

Η αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) φαίνεται να λειτουργεί προστατευτικά (αντίστροφη σχέση), αφού αύξηση του κατά 1kg/m² συνεπάγεται μείωση των επιπέδων NT-proBNP κατά 1,02pg/ml ($B \pm T.Σ. = 1,02 \pm 1,01$, $P=0,013$).

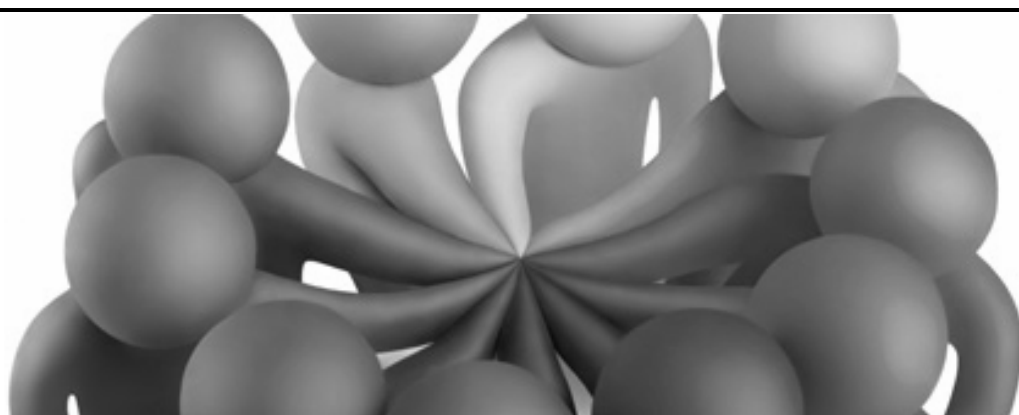
Μη στατιστικά σημαντική σχέση προέκυψε μεταξύ των επιπέδων NT-proBNP και του βαθμού προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή, κάτι το οποίο δείχνει ότι η θετική συσχέτιση που είχε προκύψει με απλή συσχέτιση Pearson, ενδέχεται να είναι πλασματική.

Οι παράγοντες που λήφθηκαν υπόψη για όλα τα παραπάνω ήταν το κάπνισμα, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, η διαστολική πίεση, τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ορού και τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Κ
Ε
Φ
Α
Λ
Λ
Α
Ι
Ο

7^ο



6.11. Συζήτηση

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα (και κυρίως η στεφανιαία νόσος και το εγκεφαλικό επεισόδιο) αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως. Τα νοσήματα αυτά, τα οποία ευθύνονται για το 30% των συνολικών θανάτων παγκοσμίως και το 40% στις οικονομικά ισχυρές χώρες, προσβάλλουν την καρδιά και τα συγγενή αιμοφόρα αγγεία και εμφανίζονται με διάφορες μορφές, όπως η υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, η βαλβιδοπάθεια, το εγκεφαλικό επεισόδιο και η ρευματική καρδιοπάθεια.

Η στεφανιαία νόσος προκαλείται από την αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών και μπορεί να εκδηλωθεί ως ασυμπτωματική στεφανιαία νόσος, επάγοντας όμως ισχαιμία του μυοκαρδίου, στηθάγχη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αιφνίδιος θάνατος και καρδιακή ανεπάρκεια στα τελικά στάδια της νόσου.

Το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) είναι ένα πεπτίδιο που συντίθεται ως pre-pro-ορμόνη αποτελούμενη από 134 αμινοξέα. Το κύριο ερέθισμα για την σύνθεση και έκκριση του BNP είναι η εμφάνιση πίεσης-στρες στο τοίχωμα των καρδιακών μυοκυττάρων. Το pre-proBNP μετατρέπεται σε pro-BNP και αποθηκεύεται στα εκκριτικά κοκκία. Κατά την έκκριση του, το pro-BNP διασπάται στο βιολογικά ενεργό BNP, ενώ παραμένει το βιολογικά αδρανές αμινοτελικό άκρο που καλείται NT-proBNP, το οποίο όμως έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής.

Το BNP ασκεί τις βιολογικές του δράσεις μέσω του υποδοχέα NPRA, προκαλώντας νατριούρηση, διούρηση, αγγειοδιαστολή, ορμονικές αλλαγές, λυσιτροπισμό, ενώ θεωρείται ότι έχει αντι-ινωτικές, αντι-υπερτροφικές ιδιότητες και ότι συμμετέχει στην κυτταροπροστασία. Αντίθετα, το NT-proBNP είναι βιολογικά αδρανές, αλλά έχει το πλεονέκτημα ότι έχει μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής από το proBNP. Ένας μεγάλος αριθμός μελετών έχει διεξαχθεί προκειμένου να διαπιστωθεί η σχέση των επιπέδων BNP και NT-proBNP με διάφορες ασθένειες της καρδιάς. Παθήσεις όπως καρδιακή δυσλειτουργία, καρδιακή αρρυθμία, οξεία αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια (HF), καρδιο-πνευμονικό οίδημα (CPE), έχουν όλες συσχετιστεί θετικά με τα επίπεδα BNP και NT-proBNP.

Ολοένα και μεγαλώνει ο κατάλογος των νοσημάτων στην αντιμετώπιση των οποίων η διατροφή διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα μπορούν σε σημαντικό βαθμό να προληφθούν αλλά και να «ρυθμιστεί» η εξέλιξή τους με την κατάλληλη διατροφή. Ο μη ισορροπημένος τρόπος ζωής αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει την ύπαρξη σχέσης μεταξύ διαφόρων διαιτητικών συνηθειών και άλλων βιοχημικών παραγόντων με τα επίπεδα NT-proBNP σε φαινομενικά υγιή υποπληθυσμό της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ.

Από το συνολικό πληθυσμό της παρούσας μελέτης, ένα ποσοστό περίπου 21%, έδωσε μη ανιχνεύσιμες τιμές NT-proBNP, δηλαδή τιμές $<5\text{pg/ml}$. Το υπόλοιπο 79% του δείγματος έδωσε κανονικά ανιχνεύσιμες τιμές NT-proBNP, επομένως, όλη η στατιστική μας ανάλυση αναφέρεται στο συγκεκριμένο πληθυσμό.

Αρχικά διερευνήσαμε τις πιθανές επιδράσεις μεταξύ των διαφόρων ανθρωπομετρικών και βιοχημικών παραγόντων στο NT-proBNP μέσω του συσχετισμού του Pearson.

Τα αποτελέσματα έδειξαν θετική συσχέτιση του NT-proBNP με την ηλικία, δηλαδή όσο αυξάνεται η ηλικία τόσο αυξάνονται και τα επίπεδα NT-proBNP, γεγονός που επιβεβαιώνεται και στην βιβλιογραφία τόσο σε πάσχοντα [104,105] όσο και σε υγιή πληθυσμό [108]. Είναι γνωστό ότι με αύξηση της ηλικίας παρατηρείται φυσική απώλεια των υποδοχέων κάθαρσης NPRC κάτι που θα μπορούσε να ερμηνεύσει τα αυξημένα επίπεδα pro-BNP, αλλά όχι του NT-proBNP γεγονός που θα εξηγηθεί και παρακάτω [106]. Επιπλέον, η ισχυρή αυτή συσχέτιση του NT-proBNP με την ηλικία μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από την έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης που παρατηρείται σε ηλικιωμένα άτομα, καθώς και από τις ηλικιωξεαρτώμενες αλλαγές στην καρδιακή διαστολική λειτουργία σε ασυμπτωματικούς ασθενείς [108].

Επιπλέον, η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι οι γυναίκες συγκριτικά με τους άντρες έχουν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες τιμές NT-proBNP. Το φύλο έχει μελετηθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία καταλήγοντας σε ανάλογα συμπεράσματα [104,105,108,109]. Παλαιότερες μελέτες αναφέρουν ότι τα επίπεδα οιστρογόνων είναι αυτά που διαφοροποιούσαν τα επίπεδα NT-proBNP σε γυναίκες και άντρες [103]. Τελευταίες μελέτες όμως, αναφέρουν ότι τα ανδρογόνα και όχι τα οιστρογόνα είναι υπεύθυνα για αυτή τη διαφορά [108].

Στη παρούσα μελέτη βρέθηκε, επίσης, αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων NT-proBNP και του ΔΜΣ. Παρόλαυτα όταν λάβαμε υπόψη το φύλο, και έγινε διαχωρισμός του πληθυσμού στις διάφορες ομάδες ΔΜΣ, δεν διαπιστώθηκε να υπάρχει κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται να έχουν καλύτερη πρόγνωση από εκείνους των οποίων το βάρος είναι φυσιολογικό, γεγονός που χαρακτηρίζεται ως «παράδοξο της παχυσαρκίας» [111]. Το γεγονός αυτό ήταν εύκολο να ερμηνευτεί ως προς τα επίπεδα BNP.

Ο υποδοχέας κάθαρσης του BNP (NPRC) έχει απομονωθεί από τον λιπώδη ιστό και έχει παρατηρηθεί ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση του NPRC και των ουδέτερων ενδοπεπτιδασών στον λιπώδη ιστό. Καθώς η περιφερική αποικοδόμηση του NT-proBNP δεν βασίζεται στις δράσεις του NPRC ή την δράση των ουδέτερων ενδοπεπτιδασών είναι περισσότερο πιθανό η σύνθεση και η έκκριση των BNP πεπτιδίων από τα καρδιακά μυοκύτταρα σε παχύσαρκους ασθενείς να παίζει ρόλο στους μηχανισμούς που συμβάλουν στα μειωμένα επίπεδα τους σε άτομα με υψηλότερες τιμές ΔΜΣ. Παρόλα αυτά στην παρούσα

Οι παραπάνω σχέσεις (φύλο, ηλικία, ΔΜΣ) διατηρήθηκαν και στο μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης λαμβάνοντας υπόψη διάφορους συγχυτικούς παράγοντες, οι αναφέρονται παρακάτω.

Τα κυκλοφορούντα επίπεδα NRS φαίνεται να επηρεάζουν κατά πολύ και την νεφρική λειτουργία. Προκαλούν νατριούρηση και διούρηση μέσω αύξησης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, καθώς και μέσω του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Σε καταστάσεις με φυσιολογικό GFR, η επίδραση αυτή είναι περίπου η ίδια για τα επίπεδα NT-proBNP και BNP, όμως σε χαμηλότερες τιμές GFR ($<30\text{ml/min ανά } 1,73\text{m}^2$) τα επίπεδα NT-proBNP φαίνεται να επηρεάζονται λιγότερο [108]. Στη παρούσα μελέτη, μέσω του συσχετισμού Pearson βρέθηκε αρχικά αντίστροφη σχέση μεταξύ της κάθαρσης κρεατινίνης και των επιπέδων NT-proBNP, η οποία όμως δεν διατηρήθηκε λαμβάνοντας υπόψη διάφορους συγχυτικούς παράγοντες στο μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, όπως θα συζητήσουμε παρακάτω. Προέκυψε όμως θετική συσχέτιση με τα επίπεδα κρεατινίνης, η οποία δεν εμφανιζόταν αρχικά.

Όπως διαπιστώνουμε με βάση όλα τα παραπάνω, και επιβεβαιώνεται και στη βιβλιογραφία, διάφοροι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα NT-proBNP. Ωστόσο, οι πιο καθιερωμένοι και καθοριστικοί παράγοντες φαίνονται να είναι η ηλικία και το φύλο. Για το λόγο αυτό λήφθηκαν υπόψη οι συγκεκριμένοι παράγοντες για τον καθορισμό του εύρους των τιμών NT-proBNP στον πληθυσμό μας. Συγκεκριμένα, στο 97,5% του πληθυσμού μας: α) ηλικίας 18-44 ετών το εύρος τιμών κυμαινόταν 8,210 – 167,1 pg/ml, 5,383-84,35pg/ml, β) ηλικίας 45-54 ετών κυμαίνονταν 10,76-227,5pg/ml, 7,732-97,40 pg/ml, γ) ηλικίας 55-64 ετών κυμαίνονταν 10,09-198,8 pg/ml, 5,270-271,8 pg/ml και δ) ηλικίας 65-74 ετών οι τιμές κυμαίνονταν 17,30-110,3 pg/ml, 15,30-130,0 pg/ml σε γυναίκες και άντρες αντίστοιχα.

Σύμφωνα, με την μελέτη του Galasko και των συνεργατών του, το εύρος τιμών για το 97,5% του πληθυσμού της συγκεκριμένης μελέτης κυμαινόταν για τους μεν άντρες ηλικίας 45-59 ετών στα 78-173pg/ml, ενώ στις γυναίκες 150-181 pg/ml, τιμές οι οποίες φαίνεται να είναι ελαφρώς μεγαλύτερες σε σχέση με το αντίστοιχη ηλικιακή ομάδα της παρούσας μελέτης. Στην ίδια μελέτη ο πληθυσμός των αντρών και των γυναικών ηλικίας >60ετών είχε τιμές 144-173 pg/ml και 180-254 pg/ml αντίστοιχα, οι οποίες είναι αρκετά μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες ηλικιακές ομάδες της παρούσας μελέτης, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στο μικρό μέγεθος του πληθυσμού στις ομάδες αυτές [160].

Εκτός από τους διάφορους ανθρωπομετρικούς και βιοχημικούς παράγοντες, στην παρούσα εργασία διερευνήσαμε και τις πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων NT-proBNP και των διαφόρων ομάδων τροφίμων.

Όταν μελετήσαμε συνολικά το πληθυσμό της μελέτης μας, η κατανάλωση καφέ φάνηκε αρχικά να επηρεάζει αρνητικά τα επίπεδα NT-proBNP. Η κατανάλωση πατάτας εμφάνισε αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα NT-proBNP. Θετική τάση προέκυψε και με την κατανάλωση πουλερικών, η οποία όμως δεν είναι στατιστικά σημαντική. Καμιά στατιστικά σημαντική συσχέτιση δεν φάνηκε να υπάρχει ανάμεσα στα επίπεδα NT-proBNP και την ημερήσια πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών και ενέργειας. Όταν λάβαμε όμως υπόψη το φύλο, στις γυναίκες προέκυψαν νέες συσχετίσεις. Συγκεκριμένα, θετικές συσχετίσεις βρέθηκαν μεταξύ των επιπέδων NT-proBNP και την κατανάλωση λαχανικών πουλερικών και γαλακτοκομικών χαμηλών σε λιπαρά. Στους άντρες, προέκυψε αρνητική συσχέτιση με την κατανάλωση ψαριού ($\rho=-0,202/P=0,049$). Ωστόσο, χάθηκαν οι συσχετίσεις όσον αφορά στην κατανάλωση καφέ, μεσογειακού σκορ, που είχαν βρεθεί στον συνολικό πληθυσμό, ενώ η κατανάλωση πατάτας εμφανίστηκε πλέον ως τάση στις γυναίκες. Τέλος, η κατανάλωση φρούτων και επιπέδων NT-proBNP εμφανίστηκε ως τάση τόσο στις γυναίκες (θετική τάση), όσο και στους άντρες (αρνητική τάση). Επιπλέον, το μεσογειακό σκορ, σχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα NT-proBNP μέσω του συσχετισμού Pearson. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι τιμές που λαμβάνει ο συντελεστής Pearson είναι από -1 έως 1. Συσχετίσεις κοντά στο -1 ή στο 1 θεωρούνται ισχυρές. Αντίθετα τιμές κοντά στο μηδέν υποδηλώνουν ουσιαστικά μηδενική συσχέτιση των υπό μελέτη μεταβλητών, ανεξαρτήτου του επιπέδου στατιστικής σημαντικότητας. Ότι ο συντελεστής Pearson δεν παύει να είναι ένας απλός συντελεστής συσχέτισης που λαμβάνει τιμές από -1 έως 1, και για τον λόγο αυτό δεν μπορούν να ελεγχθούν τυχόν συγχυτικοί παράγοντες. Συνεπώς, δεν σημαίνει ότι μπορούμε να δεχτούμε, χωρίς περαιτέρω ανάλυση, όλα τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την στατιστική

ανάλυση, αφού δεν έχουν ληφθεί υπόψη τυχόν συγχυτικοί παράγοντες που επηρεάζουν τις παραπάνω συσχετίσεις.

Στο μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης λαμβάνοντας υπόψη το φύλο, την ηλικία, τον ΔΜΣ, τα επίπεδα κρεατινίνης, τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, την διαστολική πίεση, τα επίπεδα CRP, τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ορού, το κάπνισμα, το μεσογειακό σκορ και το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, διατηρήθηκαν οι ισχυρές συσχετίσεις με το φύλο, την ηλικία και τον ΔΜΣ, ενώ συγχρόνως προέκυψε θετική συσχέτιση με τα επίπεδα κρεατινίνης ορού και τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας. Αντίθετα, καμιά στατιστικά σημαντική σχέση δεν προέκυψε με το μεσογειακό σκορ, αλλά ούτε και με την κατανάλωση τροφίμων που δοκιμάστηκαν ξεχωριστά σε διάφορα μοντέλα.

Συμπερασματικά, στην παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά κατανομή του NT-proBNP σε φαινομενικά υγιή Ελληνικό πληθυσμό και προσδιορίστηκαν τα εύρη τιμών σε σχέση με την ηλικία και το φύλο. Οι συσχετίσεις που προέκυψαν ήταν ανάλογες με αυτές που έχουν προκύψει σε παθολογικούς πληθυσμούς. Επομένως το NT-proBNP ενδέχεται να αποτελέσει στο μέλλον προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και σε φαινομενικά υγιή πληθυσμό. Ωστόσο, για να ισχυριζόμαστε κάτι τέτοιο θα πρέπει πρώτα να διεξαχθεί περαιτέρω έρευνα σε ένα μεγαλύτερο μέρος του Ελληνικού πληθυσμού. Τέλος, δεν βρέθηκε να υπάρχει κάποια στατιστικά σημαντική σχέση των επιπέδων NT-proBNP με τις διατροφικές συνήθειες του πληθυσμού.



Βιβλιογραφία

1. Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (2008): Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition, Publisher: McGraw-Hill Professional.
2. Πίτσαβος, Χ.Η., Παναγιωτάκος, Β.Δ., Στεφανάδης, Χ.Ι., (2004): Η επιδημιολογία της στεφανιαίας νόσου στην Ελλάδα. Εκδόσεις «Κωστάκη», Αθήνα, 29-43.
3. Andreoli, T.E. [M.O., M.A.C.P.], ed. (2003): Βασική Παθολογία Cecil, 5η εκδοση, Τόμος Α, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 69,99-101.
4. Abraham, W.T., Krum H., (2007): Heart Failure: A Practical Approach to Treatment. McGraw-Hill Medical Publishing.
5. Hosenpud, J.D., Greenberg, B.H., (2007): Congestive Heart Failure, 3rd edition, Lippincott Williams & Wilkins.
6. Feldman, M.A. (2006): Heart failure: Pharmacologic Management, Blackwell publishing.
7. Μανιός, Γ., (2006): Διατροφική Αξιολόγηση, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 310.
8. Mackay, J., Mensah, G., (2004): The Atlas of heart disease and stroke, WHO/CDC
9. Aaronson, I.P., Ward P.T. J., Wiener M.C., Schulman, P.S., Gill S.J., (1999): The Cardiovascular system at a glance, Blackwell Science Ltd.
10. Demopoulos, C.A., Karantonis, C.H., Antonopoulou, S., 2003. Platelet activating factor-a molecular link between atherosclerosis theories. Eur. J. Lipid Sci. Technol. 2003;105:705–716.
11. Groff, L.J, Gropper, S.S., Συντώσης, Λ., (2005): Διατροφή και Μεταβολισμός Ι, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής & Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης, 168-169.
12. Rosendorff C. (2005): Essential Cardiology, Principles and practice, 2nd edition, Humana Press, 410.
13. Frayh, K., Stanner, S, (2005): Cardiovascular Disease, Diet, Nutrition and Emerging Risk Factors, Blackwell Publishing Ltd, 10.
14. Alexander R.W., 1994. Inflammation and coronary artery disease. New Engl J Med, 1994;331:468–9.
15. Haddy, N.; Sass, C.; Droesch, S.; Zaiou, M.; Siest, G.; Ponthieux, A.; Lamber, D.; Visvikis, S., 2003. IL-6, TNF- α and atherosclerosis risk indicators in a healthy family population: the STANISLAS cohort. Atherosclerosis, 2003;170: 277–283

16. Harris, T.B., Ferrucci, L., Tracy, R.P., Corti, M.C., Wacholder, S., Ettinger, W.H. Jr, Heimovitz, H., Cohen, H.J., Wallace, R., 1999. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med.*, 1999 May;106(5):506-12.
17. John S. Yudkin, S.J., Kumari, M., Humphries E.S., Mohamed-Ali V., 2000. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?. *Atherosclerosis*, 2000; 148: 209–214 (review).
18. Calin Popa, C., Netea, M.G., Van Riel, P.L.C.M., Van der Meer, J.W.M., Stalenhoef, A.F.H., 2007. The role of TNF- α in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J. Lipid Res.* 2007;48: 751–762 (review).
19. Blake, G.J., Ridker, M.P., 2003. C-Reactive Protein and Other Inflammatory Risk Markers in Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:37S–42S
20. Pasceri, V., James T. Willerson, T.J., Yeh T.H.E, 2000. Direct Proinflammatory Effect of C-Reactive Protein on Human Endothelial Cells. *Circulation* 2000;102:2165-2168
21. Maus, U., Henning, S., Wenschuh, H., Mayer, K., Seeger, W., Lohmeyer, J., 2002. Role of endothelial MCP-1 in monocyte adhesion to inflamed human endothelium under physiological flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H2584–H2591.
22. Clearfield, B.M., 2005. C-Reactive Protein: A New Risk Assessment Tool for Cardiovascular Disease, *JAOA*, Sept 2005;105-9:409-415
23. Lloyd-Jones, M.D., Liu, K., Tian, L., Greenland, P., 2006. Narrative Review: Assessment of C-Reactive Protein in Risk Prediction for Cardiovascular Disease, *Ann Intern Med.* 2006;145:35-42.
24. Bielinski, J.S., Pankowa, S.J., Lib, N., Hsueh, F-C., Adar, D.S., Swords J.N., Bowdenf, W.D., Wasserman, A.B., Arnett, D., 2008. ICAM1 and VCAM1 polymorphisms, coronary artery calcium, and circulating levels of soluble ICAM-1: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) *Atherosclerosis*. xxx (2008) xxx–xxx (doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.031)
25. Ley, K., Huo, Y. 2001. VCAM-1 is critical in atherosclerosis. *J Clin Inv.* 2001;107: No 10
26. Murray, C. J., Lopez, A.D, 1994. *Global Comparative Assessments in the Health Sector: Disease Burden, Expenditures, and Intervention Packages* . Geneva: World Health Organization.
27. Mathers, C.D., Lopez, A.D, Stein, C., D. Fat, M., Rao, C., Inoue, M., and others. 2001. Deaths and Disease Burden by Cause: Global Burden of Disease Estimates for 2001 by World Bank Country Groups." In *Disease Control Priorities Project Working Paper 18* . Bethesda, MD.
28. WHO (World Health Organization), 2002. *Integrated Management of Cardiovascular Risk* . Geneva: WHO CVD Program.
29. Κουρλαμπά, Γ., 2005. Καρδιαγγειακή Επιδημιολογία. Στατιστικά στοιχεία. 2005;2:1-3.
30. Mikhail, G.W., 2005. Coronary heart disease in women. *BMJ.* 2005;331(7515):467-8.
31. Pilote, L., Dasgupta, K., Guru, V., et al, 2007. A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. *CMAJ.* 2007;176(6):S1-44. [abstract]

32. Doll, R., Peto, R., Boreham, J., et al, 2004. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328(7455):1519. Epub 2004 Jun 22. [abstract]
33. Law, M.R., Morris, J.K., Wald, N.J., 1997. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ*. 1997;315(7114):973-80. [abstract]
34. He, J., Vupputuri, S., Allen, K., et al, 1999. Passive smoking and the risk of coronary heart disease--a meta-analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med*. 1999;340(12):920-6. [abstract]
35. British Heart Foundation Statistics Database; Smoking Statistics 2004.
36. Guilbert, J.J., 2003. The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. *Educ Health (Abingdon)*. 2003;16(2):230.
37. World Health Organization, 2003. Diet, Nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a Joint AHO/FAO Expert Consultation, 2003.
38. Hu, F.B., Stampfer, M.J., Manson, J.E., Ascherio, A., et al, 1999. Dietary Saturated fats and their food sources in relation to the risk of coronary heart disease in women. *Am J Clin Nutr*. 1999;70(6):1001-8.
39. Mozaffarian, D., Katan, M.B., Ascherio, A., et al, 2006. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2006;354(15):1601-13.
40. Bays, H.E., Tighe, A.P., Sadovsky, R., et al, 2008. Prescription omega-3 fatty acids and their lipid effects: physiologic mechanisms of action and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(3):391-409. [abstract]
41. World Health Organization, The European Health Report, 2005 edition.
42. British Heart Foundation Statistics Database; Coronary heart disease statistics. 2007 edition.
43. Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., et al, 2004. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52. [abstract]
44. Goldfine, B.A., Beckman, A.J., 2008. Life and Death in Denmark: Lessons About Diabetes and Coronary Heart. *Circulation*. 2008;117:1914-1917.
45. Samson, K.W., Levin, R.E., (1997): Contemporary Endocrinology:Natriuretic Peptides in Health and Disease. Humana Press, Totowa, NJ, 1-12.
46. Forssmann WG, Meyer M, Forssmann K. 2001. The renal urodilatin system: clinical implications. *Cardiovasc Res*. 2001; 51: 450-462
47. Potter, R.L., Abbey-Hosch S., Dickey, M.D. 2005. Natriuretic Peptides, Their Receptors, and Cyclic Guanosine Monophosphate-Dependent Signaling Functions. *End Rev* 2005;27 (1): 47-72.
48. Rudin, S.A., Levin, R.E. 1994. The endocrinology of vasoactive peptides: Synthesis to Function. *J Clin Endocr Metab, Clinical Review*, 1994;78(1):6-10.
49. Ruskoaho H., 2003 Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003;24:341-56.

50. Gardner, G.D., Chen, S., Glenn, J.D., Grigsby, L.C., 2007. Molecular Biology of the Natriuretic Peptide System Implications for Physiology and Hypertension 2007;49:419-426 [50]
51. Edwards, B.S., Ackermann, D.M., Lee, M.E., Reeder, G.S., Wold, L.E., Burnett, J.C., 1988. Identification of atrial natriuretic factor within ventricular tissue in hamsters and humans with congestive heart failure. *J Clin Invest.* 1988;81:82-6.
52. Loennechen, P.J., Stoulen, A., Beisvag, V., Wisloff, U., Ellingsen O., 2001. Regional expression of endothelin-1, ANP, IGF-1, and LV wall stress in the infarcted rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280: H2902–H2910.
53. B. Schermuly, T.R., Weissmann, N., Enke, B., Ghofrani, A.H., Forssmann, G.W., Grimminger, F., Seeger, W., Walmrath, D., 2001. Urodilatin, a Natriuretic Peptide Stimulating Particulate Guanylate Cyclase, and the Phosphodiesterase 5 Inhibitor Dipyridamole Attenuate Experimental Pulmonary Hypertension. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001;25:219-225
54. Kalra, P.R., Anker, S.D., Struthers, A.D., Coats, A.J., 2001. The role of C-type natriuretic peptide in cardiovascular medicine. *Eur Heart J* 2001;22:997-1007.
55. Chen, H.H., Burnett, J.C., Jr., 1998. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;32(Suppl.3):S22-8.
56. Potter, R.L., 2004. CNP, Cardiac Natriuretic Peptide? *Endocrinology.* 2004;145(5):2129-2130.
57. Scotlanda, S.R., Ahluwalia, A., Hobbs, J.A., 2005. C-type natriuretic peptide in vascular physiology and disease. *Pharmacology & Therapeutics.* 2005;105:85– 93
58. Xu, H.Y., Huang, X., Sun, J.B., Piao, L.H., Zhang, Y., Gao, L., Xu, W.X., 2008. The effect of C-type Natriuretic Peptide on Delayed Rectifier Potassium Currents in Gastric Antral Circular Myocytes of the Guinea-Pig. *Physiol. Res.* 2008;57:55-62.
59. Naruko, T., Ueda, M., Van Der Wal, C.A., Van Der Loos, M.C., Itoh, H., Nakao, K., Becker, A., 1996. C-type natriuretic Peptide in Human Coronary Atherosclerotic lesions. *Circulation.* 1996;94:3103-3108.
60. Del Ry, S., Passino, C., Maltinti, M., Emdin, M., Giannessi, D., 2005. C-type natriuretic peptide plasma levels increase in patients with chronic heart failure as a function of clinical severity. 2005;7(7):1145-1148.
61. Kalra, P.R., Clague, J.R., Bolger, A.P., et al., 2003. Myocardial production of C-type natriuretic peptide in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:571-3.
62. Schweitz, H., Vigne, P., Moinier, D., Frelin, C., Lazdunski, M., 1992. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem.* 1992;267:13928-32.
63. Schirger, J.A., Heublein, D.M., Chen, H.H., et al., 1999. Presence of *Dendroaspis* natriuretic peptide-like immunoreactivity in human plasma and its increase during human heart failure. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:126-30.
64. Lainchbury, J.G., Lisy, O., Burnett, J.C.J., Meyer, D.M., Redfield, M.M., 2002. Actions of a novel synthetic natriuretic peptide on hemodynamics and ventricular function in the dog. *Am J Physiol Reg Integrat Comp Physiol.* 2002;282:R993-8.

65. Lam, S.P.C, Burnett, C.J, Costello-Boerrigter, L., Rodeheffer, J.R., Redfield, M..M., 2007. Alternate Circulating Pro-B-Type Natriuretic Peptide and B-Type Natriuretic Peptide Forms in the General Population J Am Coll Cardiol. 2007;49:1193–202.
66. Hall, C. 2004. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro). Eur J of Heart Fail. 2004;6:257–260
67. Goetze, P.J., 2004. Biochemistry of Pro-B-Type Natriuretic Peptide-Derived Peptides:The Endocrine Heart Revisited Clinical Chemistry. 2004;50(9):1503–1510.
68. Martinez-Rumayor, A., Richards, A.M., Burnett, J.C., Januzzi, L.J., Jr., 2008. Biology of the Natriuretic Peptides. Am J Cardiol. 2008;101:3A–8A.
69. Hall, C. 2005. NT-ProBNP: The Mechanism Behind the Marker. J of Cardiac Failure. 2005;11(5):S81-S82.
70. Konstam, A.M., 2007. Natriuretic Peptides and Cardiovascular Events. JAMA. 2007;297(2):212-213 (editorial).
71. Woodard, E.G., Rosado, A.J., 2007. Recent advances in natriuretic peptide research. J. Cell. Mol. Med. 2007;11(6):1263-1271.
72. Munagala, K.V., Burnett, C.J., Redfield, M.M, 2004. The Natriuretic Peptides in Cardiovascular Medicine. Curr Probl Cardiol. 2004;29:707-769.
73. Cowie, M.R., Mendez, G.F., 2002. BNP and congestive heart failure. Prog Cardiovasc Dis. 2002;44(4):293-321.
74. Cowie, M.R., Mendez, G.F., 2003. BNP and congestive heart failure. Curr Probl Cardiol 2003;44:264-311.
75. Rademaker, T.M., Richards, M.A., 2005. Cardiac natriuretic peptides for cardiac health. Clin Science. 2005;108:23–36
76. Schou, M., Dalsgaard, M.K., Clemmesen, O., Dawson, E.A., Yoshiga, C.C., Nielsen, H.B., Custafsson, F., Hildebrandt, P.R., Secher, N.H., 2005. Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men. J Appl Physiol. 2005;99:1676-1680.
77. Goetze, .P., Jensen, G., Moller, S., Bendtsen, F., Rehfeld, J.F., Henriksen, J.H., 2006. BNP and N-terminal proBNP are both extracted in the normal kidney. Eur J Clin Invest. 2006;36:8-15.
78. Houben, A.J.H.M., van der Zander, K., de Leeuw, W.P., 2005. Vascular and renal actions of brain natriuretic peptide in man: physiology and pharmacology. Fund & Cl Pharm. 2005;19:411-419.
79. Struthers, A.D., 1994. Fortnightly Review, 1994:Ten years of natriuretic peptide research: a new dawn for their diagnostic and therapeutic use?. BMJ. 1994;308:1615-1619.
80. Selvais, P.L., Robert, A., Ahn, S., van Liden, F., Ketelslefers, J.M., Pouleur, H., Rousseau, M.F., 2000. Direct comparison between endothelin-1,N-terminal proatrial natriuretic factor, and brain natriuretic peptide as prognostic markers of survival in congestive heart failure. J Card Fail. 2000;6(3):201-207.
81. Lainchbury, J.G., Burnett, J.C. Jr, Meyer, D.M., Redfield, M.M., 2000. Effects of the natriuretic peptides on load and myocardial function in normal and heart failure dogs. Am J Physiol Heart Circul Physiol. 2000;278:H33-40.

82. Silberbach, M., Roberts, C.T. Jr., 2001. Natriuretic peptide signalling: molecular and cellular pathways to growth regulation. *Cell Signal.* 2001;13:221-31.
83. Wollert, K.C., Fiedler, B., Gambaryan, S., Smolenski, A., Lohman, S.M., Drexler, H., 2000. Inhibition of rat cardiac myocyte hypertrophy by gene transfer of cyclic GMP dependent protein kinase type I. *Circulation.* 2000;102:II-135.
84. D'Souza, S.P., Yellon, D.M., Martin, C., et al. B-type natriuretic peptide limits infarct size in rat isolated hearts via KATP channel opening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H1592-600.
85. Fiedler B, Lohmann SM, Smolenski A, et al. Inhibition of calcineurin-NFAT hypertrophy signaling by cGMP-dependent protein kinase type I in cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:11363-8.
86. Jensen, K.T., Carstens, J., Pedersen, E.B. 1998. Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans. *Am. J. Physiol.* 1998;274:F63–F72.
87. Jensen, K.T., Eiskjaer, H., Carstens, J., Pedersen, E.B. 1999. Renal effects of brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Clin. Sci. (Lond)* 1999;96:5–15.
88. La Villa, G., Fronzaroli, C., Lazzeri, C. et al. 1994. Cardiovascular and renal effects of low dose brain natriuretic peptide infusion in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994;78:1166–1171.
89. Yoshimura, M., Yasue, H., Morita, E. et al., 1991. Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1991;84:1581–1588.
90. La Villa, G., Stefani, L., Lazzeri, C. et al., 1995. Acute effects of physiological increments of brain natriuretic peptide in humans. *Hypertension* (1995) 26 628–633.
91. McGregor, A., Richards, M., Espiner, E., Yandle, T., Ikram, H. 1990. Brain natriuretic peptide administered to man: actions and metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990;70:1103–1107.
92. Witthaut, R., 2004. Science review: Natriuretic peptides in critical illness *Critical Care.* 2004;8(5):342-349.
93. Balion, M.C., Santaguida, P., Mckelvie, R., Hill, A.S., McQueen, M.J., Woster, A., Raina, S.P., 2008. Physiological, pathological, pharmacological, biochemical and hematological factors affecting BNP and NT-proBNP. *Cl Biochem.* 2008;41:231-239.
94. Maisel, A.S., Krishnaswamy, P., Nowak, R.M., et al. 2002. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:161-167.
95. Tarnow, L, Hildebrandt, P., Hansen, BV, Borch-Johnsen, K., Parving, H.H., 2005. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an independent predictor of mortality in diabetic nephropathy
96. James, S.K., Lindahl, B., Siegbahn, A., et al., 2003. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease. *Circulation.* 2003;108:275-281.

97. Dao, Q., Krishnaswamy, P., Kazanegra, R., et al., 2001. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:379-385.
98. Lindah, B., Lindback, J., Jemberg, T., et al., 2005. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. A Fragmin and fast Revascularisation during Instability in coronary artery disease (FRISC)-II substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:533-541.
99. Olsen, M.H., Wachtell, K., Tuxen, C., et al., 2004. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a life study. *J Hypertens.* 2004;22:1597-1604.
100. Schnabel, R., Rupprecht, H.J., Lackner, K.J., et al. 2005. Analysis of N-terminal-pro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein for risk stratification in stable and unstable coronary artery disease: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J.* 2005;26:241-249
101. Suzuki, M., Hamada, M., Yamamoto, et al. 2002. Brain natriuretic peptide as a risk marker for incident hypertensive cardiovascular events. *Hypertens Res.* 2002;25:669-676.
102. Bettencourt, P., Ferreira, A., Sousa, T., et al., 1999. Brain natriuretic peptide as a marker of cardiac involvement in hypertension. *Int J Cardiol.* 1999;69:169-177.
103. Redfield, M.D., Rodeheffer, R.J., Jacobsen, S.J., et al. 2002. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(5):976-82.
104. Gustafsson, F., Steensgaard-Hansen, F., Badskjaer, J., et al. 2005. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail.* 2005;11(5 Suppl):S15-20.
105. Hogenhuis, J., Voors, A.A., Jaarsma, T., 2005. Influence of age on natriuretic peptides in patients with chronic heart failure: a comparison between ANP/NT-ANP and BNP/NT-proBNP. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(1):81-6.
106. Kawai, K., Hata, K., Tanaka, K., et al., 2004. Attenuation of biologic compensatory action of cardiac natriuretic peptide system with aging. *Am J Cardiol.* 2004;93(6):719-23.
107. Kawai, K., Hata, K., Takaoka, H., 2001. Plasma brain natriuretic peptide as a novel therapeutic indicator in idiopathic dilated cardiomyopathy during beta-blocker therapy: a potential of hormone-guided treatment. *Am Heart J.* 2001;141(6):925-32.
108. de Lemos, A.J., Hildebrandt, P., 2008. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptides: Testing in General Populations. *Am J Cardiol* 2008;101[suppl]:16A–20A)
109. Raymond, I., Groenning, B.A., Hildebrandt, P.R., Nilsson, J.C., Baumann, M., Trawinski, J., Pedersen, F., 2003. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003;89:745–751.
110. Johns, C.M., Carol Stephenson, C., 2008. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing in Neonatal and Pediatric Patients *Am J Cardiol* 2008;101[suppl]:76A–81A).

111. Bayes-Genis, A., DeFilippi, C., Januzzi, L.J., Jr., 2008. Understanding Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Obesity. *Am J Cardiol* 2008;101[suppl]:89A–94A)
112. Wang, J.T., Larson, G.M., Levy, D., Benjamin, J.E., Leip, P.E., Wilson, W.F.P, Vasan, S.R., 2004. Impact of Obesity on Plasma Natriuretic Peptide Levels. *Circulation*. 2004;109:594-600.
113. Krauser, D.G., Lloyd-Jones, D.M., Chae, C.U., Cameron, R., Anwaruddin, S., Baggish, A.L., Chen, A., Tung, R., Januzzi, J.L.Jr. 2005. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J* 2005;149:744 – 750.
114. Taylor, J.A., Christenson, R.H., Rao, K., Jorge, M., Gottlieb, S.S., 2006. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressures. *Am Heart J* 2006;152:1071–1076.
115. Panteghini, M, Cuccia, C, Bonetti, G., et al. 2003. Rapid determination of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41:164-168.
116. Howie-Esquivel, J., White, M., 2008. Biomarkers in Acute Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Nur*. 2008;23(8):124-131.
117. Kritchevsky, D., 1995. Dietary Protein, Cholesterol and Atherosclerosis: A Review of the Early History. *J. Nutr*. 1995;125: 589S-593S.
118. Hu, B.F., Willett, C.W., 2002. Optimal Diets for Prevention of Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2002;288(20):2569-2578.
119. Mokdad, H.A., Bowman, A.,B., Ford, S.E., 2001. Frank Vinicor, F., Marks, S.J., Koplan, M.J, The Continuing Epidemics of Obesity and Diabetes in the United States. *JAMA*. 2001;286:1195-1200.
120. Krauss, M.R., Eckel, H.R., Howard, B., et al. 2000. AHA Dietary Guidelines Revision 2000: A Statement for Healthcare Professionals From the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation*. 2000;102:2284
121. Focardi, M., Dick, M.G., Picchi, A., Zhang, G., Chilian, M.W., 2007. Restoration of coronary endothelial function in obese Zucker rats by a low-carbohydrate diet. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292: H2093-H2099.
122. Ludwig, S.D., 2002. The Glycemic Index, Physiological Mechanisms Relating to Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Disease .*JAMA*. 2002;287:2414-2423.
123. Zarraga, G.E., Schwarz, R.E., 2006. Impact of Dietary Patterns and Interventions on Cardiovascular Health Ignatius. *Circulation*. 2006;114:961-973.
124. Sabate, J., Vegetarian nutrition. CRC Series Modern Nutrition, 2001. Section I:Chap. 1, Section II: Chap.3.
125. Matalas A.L., Zampelas A., Staurinos, V., Wolinsky, I., (2001): The Mediterranean diet : Constituents and health promotion. Kindle Edition.
126. Παναγιωτάκος, Β.Δ., (2006): Μεθοδολογία της Έρευνας και της Ανάλυσης Δεδομένων για τις επιστήμες της υγείας. Εκδόσεις Κωστάκη, Αθήνα, 222-226.

127. Truswell, A.S., 2002. Cereal grains and coronary heart disease. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2002;56:1–14.
128. Baublis, A.J., Lu, C., Clydesdale, F.M., Decker, E.A., 2000. Potential of wheat-based breakfast cereals as a source of dietary antioxidants. *J Am Coll Nutr*. 2000;19(3):208-311.
129. Peterson, D.M., 2001. Oat Antioxidants. *J. Cer Sci*. 2001;33(2), 115-129.
130. Lui, S., Stampfer, M.J., Hu, F.B., Giovannucci, E., Rimm, E., Manson, J.E., Hennekens, C.H., Willett, W.C., 1999: Whole grain consumption and risk of coronary heart disease: results from the Nurses' Health study. *Am. J. Clin. Nutr*. 1999;70, 412 – 419.
131. Kromhout, D., Bosschieter, E.B., de Lezenne Coulander, C., 1982: Dietary fibre and 10 y mortality from coronary heart disease, cancer and all causes. *Lancet* ii, 518 – 522.
132. Fehily, A.M., Yarnell, J.W.G., Sweetnam, P.M., Elwood, P.C. (1993): Diet and incident ischaemic heart disease: The Caerphilly study. *Br. J. Nutr*. 1993;69:303 – 314.
133. Liu, S., Manson, E.J., Lee, I., Cole, R.S., Hennekens, H.C., Walter C Willett, W.C., Buring, J.E., 2000. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:922–8.
134. Joffe, M., Robertson, A., 2001. The potential contribution of increased vegetable and fruit consumption to health gain in the European Union. *Public Health Nutrition*: 2001;4(4):893-901.
135. Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Kokkinos, P., Chryschoou, C., Vavuranakis, M., Stefanadis, C., Toutouzas, 2003. Consumption of fruits and vegetables in relation to the risk of developing acute coronary syndromes; the CARDIO2000 case-control study. *Nutr J*. 2003;2:2.
136. Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής. Κατευθυντήριες Οδηγίες, Διατροφικές Οδηγίες για ενήλικες στην Ελλάδα. *Αρχ Ελλ Ιατρ*. 1999;16(6):615-625.
137. Panagiotakos, D.B., Tzima, N., Pitsavos, C., Chryschoou, C., Papakonstantinou, E., Zampelas, A., Stefanadis, C., 2005. The relationship between dietary habits, blood glucose and insulin levels among people without cardiovascular disease and type 2 diabetes; the ATTICA study. *Rev Diabet Stud*. 2005;2(4):208-215.
138. Tappel, A. 2007. Heme of consumed red meat can act as a catalyst of oxidative damage and could initiate colon, breast and prostate cancers, heart disease and other diseases. *Med Hypotheses*. 2007;68(3):562-564.
139. The relationship between fish consumption and the risk of developing acute coronary syndromes among smokers. The CARDIO2000 case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005;15(6):402-409.
140. Albert, M., Hennekens, C., O'Donnell C.J., Ajani, U., Carey, V., Willet, W.C., Ruskin, J., Manson, J.E., 1998. Fish consumption and Risk of Sudden Cardiac Death. *JAMA*. 1998;279:23-28.
141. He, K., Song, Y., Daviglus, M.L., Liu, K., Horn, L.V., Dyer, A.R., Greenland, p., 2004. Accumulated Evidence on Fish Consumption and Coronary Heart Disease Mortality: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Circulation*. 2004;109:2705-2711.
142. Hu, F.B., Bronner, L., Willet, W.C., 2002. Fish and Omega-3 Fatty Acid Intake and Risk of Coronary Heart Disease in Women. *JAMA*. 2002;287(14):1815-1821.

143. Abbott, R.D., Curb, J.D., Rodriguez, B.L., Sharp, D.S., Burchfiel, C.M., Yano, K., 1996. Effect of dietary calcium and milk consumption on risk of thromboembolic stroke in older middle-aged men. *Stroke*. 1996;27:813–818.
144. Iso, H., Stampfer, M.J., Manson, J.E., Rexrode, K., Hennekens, C.H., Colditz, G.A., Speizer, F.E., Willett, W.C., 1999. Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women. *Stroke*. 1999;30:1772–1779.
145. Ness, A.R., Smith, G.D., Hart, C., 2001. Milk, coronary heart disease and mortality. *J Epidemiol Community Health*. 2001;55:379–382.
146. Elwood, P.C., Pickering, J.E., Fehily, A.M., Hughes, J., Ness, A.R., 2004. Milk drinking, ischaemic heart disease and ischaemic stroke I. Evidence from the Caerphilly cohort. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:711–717.
147. Van der Vijver, L.P., van der Waal, M.A., Weterings, K.G., Dekker, J.M., Schouten, E.G., Kok, F.J., 1992. Calcium intake and 28-year cardiovascular and coronary heart disease mortality in Dutch civil servants. *Int J Epidemiol*. 1992;21:36–39.
148. Kelly, J.H. Jr, Sabate, J., 2006. Nuts and coronary heart disease: an epidemiological perspective. *Brit J of Nutrit*. 2006;96(2),S61-S67.
149. Rimm, E.B., Stampfer, M.J., 2002. Wine, beer and spirits: Are they horses of a different color? *Circulation*. 2002;105:2806-2807.
150. Thun, M.J., Peto, R., Lopez, A.D., et al. 1997. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med*. 1997;337:1705-1714.
151. Fuchs, C.S, Stampfer, M.J., Colditz, G.A., et al., 1995. Alcohol consumption and mortality among women. *N Engl J Med*. 1995;332:1245-1250
152. Doll, R., Peto R., Hall, E., et al. 1994. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 1994;309:911-918.
153. Γαζή, Ε., Ελίσάφ, Μ. Αλκοόλ & καρδιαγγειακή νόσος. Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης. *Επιδημιολογία*: Τεύχος 2- Ιούνιος 2004.
154. Καστορίνη, Μ-Χ., Παναγιωτάκος, Δ.Β., Πίτσαβος, Χ., Κατανάλωση καφέ και καρδιαγγειακός κίνδυνος. Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης. *Διατροφή*: Τεύχος 17- Μάρτιος 2008.
155. Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Chrysohou, C., Kokkinos, P., Toutouzas, P., Stefanadis, C. 2003. The J-Shaped Effect of Coffee Consumption on the Risk of Developing Acute Coronary syndromes: The CARDIO2000 Case-Control Study. *J Nutr*. 2003;133:2338-2332.
156. Wambach, G., Koch, J., 1995. BNP plasma levels during acute volume expansion and chronic sodium loading in normal men. *Clin exper Hypert*. 1995;17(4):619-629.
157. Minami, J., Nishikimi, T., Ishimitsu, T., Makino, Y., Kawano, Y., Takishita, S., kangawa, K., Matsuoka, 2000. H. Effect of a hypocaloric diet on adrenomedullin and natriuretic peptides in obese patients with essential hypertension. *J cardiovasc pharmac*. 2000;36(2):S83-S86.
158. Damgaard, M., Goetze, J.P, Norsk, P., Gadsboll, N., 2006. Altered sodium intake affects plasma concentrations of BNP but not proBNP in healthy individuals and patients with compensated heart failure. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehm396.

159. K  bi, P, Vehmas, T., Jolma, P., Kalliovalkama, J., Fan, M., Neimela, O., Saha, H., Kahonen, M., Ylitalo, P., Rysa, J., Puskoaho, H., Porsti, I., 2006. High-calcium vs high-phosphate intake and small artery tone in advanced experimental renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:2754-2761.
160. Galasko, G.I., Lahiri, A., Barnes, S.C., Collinson, P., Senior, R., 2005. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J*. 2005;26(21):2269-76.