



# ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

---

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»**

---

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ «Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΣΜΗΝΗ ΔΟΝΤΑ

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΠΙΤΑΡΑΚΗ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ**

ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΟΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΟΣ BSC,  
ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΟΣ MSC

**«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΣΤΙΣ  
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΑΣΒΕΣΤΩΣΕΙΣ»**

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΛΥΡΙΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ  
ΟΜΟΤΙΜΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ

**ΑΘΗΝΑ 2019**



**NATIONAL AND KAPODISTRIAN  
UNIVERSITY OF ATHENS  
MEDICAL SCHOOL**

**POST-GRADUATE PROGRAM  
METABOLIC BONE DISEASES**

**THE ROLE OF NUTRITIONAL COMPONENTS IN  
CARDIOVASCULAR CALCIFICATIONS**

**MASTER THESIS**

**PITARAKI EVAGGELIA**

Supervisor: George Lyritis,  
Professor Emeritus of Orthopedics,  
University of Athens,  
Medical School

**ATHENS 2019**

## **Βιογραφικό σημείωμα**

Το 2009 αποφοίτησα από το τμήμα Διαιτολογίας - Διατροφής του Α.Τ.Ε.Ι. Θεσσαλονίκης. Έπειτα από πέντε περίπου έτη, έλαβα με άριστα το **Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Επιστημών, MSc Κλινική Διατροφή**, από το τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου. Τον Οκτώβρη του 2016 έγινα δεκτή στο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών της **Ιατρικής Σχολής με θέμα «Μεταβολικά Νοσήματα Οστών»**, ενώ παράλληλα από το 2016 κατέχω Πιστοποιητικό Μετεκπαίδευσης στη λιπιδιολογία, **«Excellence in Lipidology»**, της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης.

Μετά την εκπόνηση της εξάμηνης πρακτικής μου, η οποία έλαβε χώρα στο **Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. Γεννηματάς»**, η επαγγελματική μου εμπειρία περιλαμβάνει επιστημονικές συνεργασίες με φορείς σε Θεσσαλονίκη και Αθήνα, από το 2009 έως σήμερα. Πιο συγκεκριμένα, στη Θεσσαλονίκη, συνεργάστηκα με Ιατρείο υπέρτασης – παχυσαρκίας και Σακχαρώδους Διαβήτη, αλυσίδα γυμναστηρίων, Ινστιτούτα ιατρικής αισθητικής. Εν συνεχεία, στην Αθήνα, υπήρξα υπεύθυνη διαιτολόγος σε κέντρο Ιατρικής Αισθητικής, ενώ συνεργάστηκα με πρότυπο κέντρο διατροφής και μεταβολικού ελέγχου, στο οποίο αρθρογραφούσα για επίκαιρα θέματα σχετικά με τη διατροφή και την υγεία. Από το Σεπτέμβρη του 2014 έως σήμερα συνεργάζομαι με μεγάλη αλυσίδα γυμναστηριακών μονάδων στην Αθήνα και αποτελώ μέλος του διδακτικού και επιστημονικού προσωπικού του **Aegean Omiros College**.

Η εργασία μου περιλαμβάνει όλο το εύρος της Διατροφικής Φροντίδας του ανθρώπου, στα διάφορα στάδια ζωής. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στη πρόληψη, αντιμετώπιση των χρόνιων παθήσεων, μέσα από τη σκοπιά της προσαρμοσμένης και εξατομικευμένης διατροφικής αγωγής. Σημαντικό κομμάτι της προσέγγισης του ανθρώπου, αποτελεί για εμένα, ο προσδιορισμός της ιδιαιτερότητας του κάθε περιστατικού. Η προσαρμογή της συμβουλευτικής πραγματοποιείται υπό το πρίσμα των χαρακτηριστικών και των αναγκών του κάθε ατόμου ξεχωριστά.

Αποτελώ μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης, ενώ υπήρξα επιστημονικός συνεργάτης σε ερευνητικά προγράμματα, όπως η **επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ**, της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου

Αθηνών και του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, καθώς και σε ερευνητική μελέτη, με θέμα τη Συσχέτιση κοινωνικοοικονομικών παραγόντων με σωματομετρικούς δείκτες και τη διατροφή σε νέους, ηλικίας 18 – 25 ετών, του Α.Τ.Ε.Ι. Θεσσαλονίκης.

Έχω συμμετάσχει σε πλειάδα προφορικών και αναρτημένων ανακοινώσεων σε συνέδρια, καθώς επίσης και σε δημοσιεύσεις σε έγκριτα διεθνή επιστημονικά περιοδικά. Η συνεχής κατάρτιση και επιμόρφωση μου περιλαμβάνει παρακολούθηση διαιτολογικών, ιατρικών συνεδρίων, διαλέξεων και σεμιναρίων. Το 2014 είχα την τιμή η προφορική ανακοίνωσή μου, με τίτλο **«Ο ρόλος της κατανάλωσης μεσογειακού τύπου διαίτας στο 10ετη κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου II: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΤΤΙΚΗ»** Πιταράκη Ε. Παναγιωτάκος Β. Δημοσθένης, Γεωργουσοπούλου Ν. Εκάβη, Καλογεροπούλου Α. Αικατερίνη, Πίτσαβος Χρήστος, Χρυσόχου Χριστίνα, Σκούμας Ιωάννης, Μασούρα Κωνσταντίνα, Μεταξά Βασιλική, Ντερτιμάνη Μαρία, Χριστόδουλος Στεφανάδης, **να βραβευτεί ως η καλύτερη εργασία στο 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αθηροσκλήρωσης**, στην Αθήνα.

Ερευνητικά μου ενδιαφέροντα αποτελούν οι παράγοντες που επιδρούν επιβαρυντικά ή προστατευτικά στην εκδήλωση Σακχαρώδους Διαβήτη, ο ρόλος του Μεσογειακού Διατροφικού Προτύπου στην υγεία και πρόληψη έναντι του Σακχαρώδους Διαβήτη. Άλλα σημαντικά ερευνητικά δεδομένα που με απασχολούν και θα αποτελέσουν μελλοντικά κίνητρα προς διερεύνηση είναι η σύνδεση παραγόντων κινδύνου, όπως είναι η διατροφή με τις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις, καθώς επίσης και η συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με την οστεοαρθρίτιδα.

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η καρδιαγγειακή επασβεστώση είναι η έκδηλη διαταραχή της ισορροπίας εναπόθεσης μετάλλων, κυρίως ασβεστίου και φωσφόρου, στον έσω και μέσο χιτώνα του αγγειακού τοιχώματος. Η επασβεστώση της Στεφανιαίας Αρτηρίας (Coronary Artery Calcification, CAC) υποδηλώνει την παρουσία στεφανιαίας-αρτηριακής νόσου (CAD) ανεξάρτητα από τους παράγοντες κινδύνου ή συμπτώματα. Υπογραμμίζεται ότι η αγγειακή επασβεστώση μοιράζεται χαρακτηριστικά με το σχηματισμό οστών. Επί του παρόντος δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για τις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις. Το γεγονός αυτό έχει ωθήσει τους ερευνητές στη διαδικασία ανίχνευσης των παραγόντων εκείνων που αν τροποποιηθούν θα συνεπικουρούσαν στη βελτίωση του προφίλ των επασβεστώσεων. Λίγες είναι οι μελέτες που διερευνούν τη σχέση των διατροφικών συστατικών με τις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις. Η παρούσα εργασία έχει το σκοπό ανασκόπησης, του προσδιορισμού της σύνδεσης των διατροφικών συστατικών με τις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις.

**Μεθοδολογία:** Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στο PubMed για άρθρα σχετικά με τις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις και τα θρεπτικά συστατικά. Δεδομένου του μικρού όγκου βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση των διαιτητικών προσλήψεων των θρεπτικών συστατικών στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις, η εργασία αυτή αναφέρει, επιπροσθέτως, μελέτες που διερευνούν το ρόλο των συγκεντρώσεων των μικροσυστατικών στον ορό ή πλάσμα του αίματος στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις.

**Αποτελέσματα:** Αναφορικά με τα μακροθρεπτικά συστατικά ανευρέθηκαν λίγες μελέτες σε ανθρώπους. Παρ' αυτά παρατηρείται ότι τα τρανς και κορεσμένα λιπαρά οξέα, καθώς και τα απλά σάκχαρα πρέπει να αποφεύγονται, ενώ τα ω-3 λιπαρά οξέα μακράς αλύσου (EPA, DHA) δύναται να αποτελούν προστατευτικά μέσα. Σχετικά με τα μικροθρεπτικά συστατικά, ο ανόργανος φωσφόρος προερχόμενος από συντηρητικά τροφίμων και αναψυκτικά πιθανόν συσχετίζεται με την πρόκληση αγγειακών επασβεστώσεων. Το διαιτητικό ασβέστιο θεωρείται ασφαλές και είναι η προτεινόμενη οδός, ενώ δεν χρειάζονται πάνω από 500mg/ημέρα συμπληρωματικού ασβεστίου, σε περιπτώσεις μη κάλυψη των αναγκών μέσω

δίαιτας. Οι τρέχουσες συστάσεις περιλαμβάνουν ότι το ασβέστιο (δισαιτητικό και συμπληρωματικό) μπορεί να δοθεί με ασφάλεια, εντός ασφαλών ορίων (2000mg/ημέρα), σε όλους τους υγιείς ανθρώπους, εξαιρουμένων των πασχόντων με χρόνια νεφρική νόσο. Η πρόσληψη 380mg/ημέρα μαγνησίου και 500mg/ημέρα φυλλοκινόνης αποδείχθηκαν προστατευτικά, όπως και η συγκέντρωση ορού βιταμίνης D στα 75nmol/L. Η αυξημένη συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης, άνω των 12μmol/L ήταν προγνωστική της καρδιαγγειακής επασβεστώσεως, αν και τα επίπεδα φολικού οξέος στο πλάσμα >39.4nmol/L θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε προστασία έναντι των επασβεστώσεων.

**Συμπέρασμα:** Ένα δισαιτητικό πλάνο επαρκές ως προς την κάλυψη των βασικών αναγκών στα διάφορα θρεπτικά συστατικά και παράλληλα χαρακτηριζόμενο από φρούτα, λαχανικά, λιπαρά ψάρια, περιορισμό της ζάχαρης, των τρανς λιπαρών οξέων, συντηρητικών και επεξεργασμένων τροφίμων δύναται να αποτελέσει σημαντικό μέρος ενός συνολικά υγιεινού μοτίβου, σε φαινομενικά υγιή άτομα, με στόχο τη μείωση της αγγειακής επασβεστώσεως. Υπογραμμίζεται ότι η ισορροπία της πρόσληψης των θρεπτικών συστατικών αποτελεί το κλειδί για την ομαλή πορεία, επεξεργασίας και χρησιμοποίησης τους στον οργανισμό. Σε κάθε περίπτωση, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση των διατροφικών παραγόντων, καθώς χρειάζονται περισσότερες μελέτες παρέμβασης σε ανθρώπους προς διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

**Λέξεις-Κλειδιά:** καρδιαγγειακές επασβεστώσεις, βιταμίνες, μέταλλα, υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λιπαρά οξέα, διατροφικά συστατικά.

## **Abstract**

**Introduction:** Cardiovascular calcification is the apparent disorder of the deposition balance of metals, mainly calcium and phosphorus, in the medial and middle canal of the vascular wall. Coronary artery calcification (CAC) indicates the presence of coronary - artery disease (CAD) regardless of risk factors or symptoms. It is highlighted that vascular calcification shares mechanisms with bone formation. For the time being, is no specific treatment for cardiovascular calcifications. This has prompted researchers in the process of detecting those factors that if modified, they would contribute in the improvement of the profile of calcifications. Only a few studies have been investigating the relationship of nutritional components with cardiovascular calcifications. The purpose of this work is to review the role of nutritional components in cardiovascular calcifications.

**Methodology:** A thorough search for articles showing the relationship between nutrients and cardiovascular calcifications, has been conducted though PubMed online database. Given the fact that there is limited existing bibliography studying the effect of dietary intake of nutritional components on cardiovascular calcifications, this review also, refers to studies that investigate the role of the level of micronutrients in serum or plasma in cardiovascular calcifications.

**Results:** In relation to macronutrients, few studies conducted on humans have been found. However, trans and saturated fatty acids as well as simple sugars are to be avoided, while  $\omega$ -3 long chain fatty acids (EPA, DHA) may act as protective agents. In regards to micronutrients, inorganic phosphorus derived from food preservatives and soft drinks is probably correlated with the induction of vascular calcifications. Dietary calcium is considered safe and it is recommended to cover the needs. However, if those needs are not only covered by dietary sources, most people can use supplementary calcium, although, a maximum 500 mg of daily administration of supplementary calcium is more than adequate to meet their daily needs. The current recommendations present that calcium (dietary and supplemental) can be given safely, within normal limits, to all healthy people and patients, possibly excluding those with chronic kidney disease. Magnesium intake  $\geq 380$ mg/day

and phylloquinone 500µg/day may be protective. Level of Vitamin D  $\geq 75$ nmol/L may be protective also as well. The increased concentration levels of homocysteine  $>12$ µmol/L, was predictive of cardiovascular calcification, although plasma folic acid levels 39.4nmol/L could eventually protect against calcifications.

**Conclusion:** A dietary plan that is integrated to meet the basic needs of the various nutrients, while is enriched with fruits, vegetables, oily fish, and restrict from sugar, trans fatty acids, preservatives and processed foods can be an important part of an overall healthy pattern, in healthy individuals, with the aim of reducing vascular calcification. It is underlined that a balance in the nutrients' intake is the key with which the human body will optimize their use. In any case, further research is required, as more intervention studies in humans are needed to draw safe conclusions.

**Key words:** cardiovascular calcifications, vitamins, minerals, carbohydrates, proteins, fatty acids, nutrients.



## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Βιογραφικό σημείωμα .....	III
Περίληψη .....	V
Abstract.....	VII
Πρόλογος - Ευχαριστίες.....	XI
Εισαγωγή .....	1
1. Καρδιαγγειακές Επασβεστώσεις. ....	3
1.1. Παθοφυσιολογία Καρδιαγγειακής Επασβεστώσης. ....	3
1.2. Παράγοντες που επιδρούν στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις. ....	7
1.2.1. Φύλο. ....	7
1.2.2. Εθνικότητα και Πολυμορφισμοί.....	7
1.2.3. Διαβητικό προφίλ και Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια. ....	8
1.2.4. Άλλοι παράγοντες στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις. ....	10
2. Μακροθρεπτικά Συστατικά .....	11
2.1 Λιπαρά Οξέα και χοληστερόλη .....	11
2.1.1 Κορεσμένα Λιπαρά Οξέα και Χοληστερόλη.....	11
2.1.2 Μονοακόρεστα και Πολυακόρεστα Λιπαρά Οξέα .....	13
2.1.3 Τρανς Λιπαρά Οξέα .....	16
2.2 Πρωτεΐνη, Αμινοξέα.....	17
2.3 Υδατάνθρακες .....	21
3. Μέταλλα.....	25
3.1 Ασβέστιο .....	25
3.1.1 Η επίδραση του διαιτητικού και συμπληρωματικού ασβεστίου στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις. ....	27
3.1.2. Πιθανοί μηχανισμοί πρόσληψης ασβεστίου και καρδιαγγειακής επασβεστώσης. ....	33
3.1.3 Τρέχουσες Συστάσεις.....	34
3.2 Φώσφορος.....	36
3.2.1. Γενικά για το Φώσφορο.....	36
3.2.2. Μελέτες για τα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα και τις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις.....	37
3.2.3 Μελέτες για τη σχέση της διαιτητικής πρόσληψης φωσφόρου με τις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις. ....	40
3.2.4 Μελέτες για τη σχέση του ασβεστίου και φωσφόρου με τις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις.....	42
3.3 Μαγνήσιο. ....	44
4.Βιταμίνες.....	47
4.1. Βιταμίνη D. ....	47

4.1.1 Γενικά για τη βιταμίνη D. ....	47
4.1.2. Ερευνητικό Πεδίο για τη συσχέτιση της Βιταμίνης D και καρδιαγγειακών επασβεστώσεων. ....	48
4.1.2.1. Υπερβιταμίνωση D και καρδιαγγειακές επασβεστώσεις. ....	50
4.1.2.2. Υποβιταμίνωση D και καρδιαγγειακές επασβεστώσεις. ....	51
4.1.2.3. Μεταβολισμός D και σηματοδότηση.....	53
4.2. Βιταμίνη E. ....	55
4.3. Βιταμίνη A και Καροτενοειδή. ....	55
4.4. Βιταμίνη K.....	56
4.5. Ασκορβικό Οξύ.....	58
4.6. Βιταμίνη B και Ομοκυστεΐνη. ....	58
Συζήτηση και Συμπεράσματα.....	60
Βιβλιογραφία .....	67

## Πρόλογος - Ευχαριστίες

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή με τίτλο «Ο ρόλος των διατροφικών συστατικών στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις», πραγματοποιήθηκε έπειτα από έντονη ζύμωση, θέλοντας να παρουσιάσει με έγκυρα στοιχεία το πιθανό ρόλο των διαιτητικών παραγόντων στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις. Η ραγδαία εξέλιξη της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης στους πληθυσμούς, ανά τον κόσμο, συνδέεται με την έκρηξη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας, που την καθιστά νούμερο ένα αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως, σύμφωνα με τα πορίσματα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, το 2019, με σημαντικά αίτια τη γήρανση αλλά και το σύγχρονο τρόπο ζωής. Παράλληλα οι καρδιαγγειακές επασβεστώσεις είναι άρρηκτα συνδεδεμένες με την υποκλινική αθηροσκλήρωση, ενώ η διαδικασία έναρξης περιλαμβάνει την οστεογένεση στα αγγεία. Λόγω των παραπάνω στοιχείων, το συγκεκριμένο θέμα θεωρήθηκε προκλητικά ενδιαφέρον προς διερεύνηση.

Η εργασία διαχωρίστηκε σε τέσσερις ενότητες. Η πρώτη ενότητα αναλύει τη παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών επασβεστώσεων, καθώς και τους παράγοντες που επιδρούν στη προαγωγή και εξέλιξη των επασβεστώσεων. Στη δεύτερη ενότητα πραγματώνεται η σύνδεση των μακροθρεπτικών συστατικών όπως λιπαρά οξέα, χοληστερόλη, πρωτεΐνη και υδατάνθρακες με τις επασβεστώσεις. Στη τρίτη και τέταρτη ενότητα παρουσιάζεται ο ρόλος των μετάλλων, βιταμινών και αντιοξειδωτικών στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις. Τέλος, παρουσιάζονται συνοπτικά τα πορίσματα σχετικά με το ρόλο των θρεπτικών συστατικών στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις.

Στη παρούσα φάση κρίνεται σημαντικό να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Ομότιμο Καθηγητή κύριο Γεώργιο Λυρίτη για την ευκαιρία που μου έδωσε να μελετήσω και να διερευνήσω ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα. Επιπλέον ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να εκφράσω στον καθηγητή κ. Σταθόπουλο Κώστα για τη βοήθεια που προσέφερε στην αξιολόγηση σημαντικού μέρους της εργασίας μου. Μεγάλη τιμή και χαρά μου ήταν να γίνω δεκτή και να προχωρήσω στο πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών «Μεταβολικά Νοσήματα Οστών», γι' αυτό είναι ουσιώδες να ευχαριστήσω την κυρία Ισμήνη Δοντά, Διευθύντρια του Τμήματος. Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην κυρία

Φελούκα Ελένη για την πολύτιμη βοήθεια και στήριξη που έδειξε προς το πρόσωπό μου, καθ' όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Ουσιώδες κρίνεται να αναφερθεί ότι μέρος της διατριβής μου έγινε δεκτό και εκδόθηκε στο περιοδικό *Journal of Research and Practice on the Musculoskeletal System*, το Μάρτη του 2019, με τίτλο «The role of the calcium intake in the development of cardiovascular calcification».

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στους αγαπημένους μου ανθρώπους, την οικογένεια μου και τους φίλους μου για τη διαχρονική στήριξη, ενθάρρυνση, αγάπη και υπομονή που επιδεικνύουν καθημερινώς προς στο πρόσωπό μου.

*Πιπαράκη Ευαγγελία*

*Κλινικός Διαιτολόγος- Διατροφολόγος, BSc, MSc*

## Εισαγωγή

Η εξέλιξη της επιστήμης και τα διαθέσιμα στοιχεία που προκύπτουν από τη πρόοδο της τεχνολογίας για τη μέτρηση της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης, όπως είναι η εναπόθεση ασβεστίου στη στεφανιαία αρτηρία, καθώς και το πάχος του έσω, μέσω χιτώνα των καρωτίδων, παρέχει νέες προσεγγίσεις για την αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου στην αθηροσκλήρωση.<sup>[1]</sup> Η επασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών αποτελεί πρώιμο δείκτη της στεφανιαίας αρτηριοπάθειας, καθώς επίσης ένα ισχυρό εργαλείο για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου. Η αρτηριακή επασβέστωση φαίνεται να προβλέπει τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα, ανεξαρτήτως ηλικίας. Ακόμη και μικρά ποσά αγγειακής επασβέστωσης (CAC σκορ 1-10) έχουν συσχετιστεί με σημαντική αύξηση της θνησιμότητας εν συγκρίσει με άτομα χωρίς παρουσία αυτής.<sup>[1]</sup>

Παρόλο που η καρδιαγγειακή επασβέστωση μπορεί να υπάρχει με και χωρίς σοβαρές αλλοιώσεις αποτελεί μια μορφή υποκλινικής αθηροσκλήρωσης και χρησιμοποιείται ευρέως ως ένας δείκτης της Στεφανιαίας Νόσου.<sup>[2]</sup> Η έναρξη της καρδιαγγειακής επασβέστωσης προσομοιάζει με τη διαδικασία της οστεογένεσης. Οι δυο αυτές διαδικασίες μοιράζονται τα ίδια κύτταρα, πρωτεΐνες και κυτταροκίνες. Μελέτες έχουν παρουσιάσει την ύπαρξη οστεοβλαστικών, οστεοκλαστικών κυττάρων και πρωτεϊνών οστικής μήτρας στο αρτηριακό τοίχωμα<sup>[3]</sup>, υδροξυαπατίτη (φωσφορικό ασβέστιο), ενώ σε περιπτώσεις σοβαρότερης επασβέστωσης, σχηματίζεται πλήρες οστό σε αρτηρίες και βαλβίδες.<sup>[2]</sup> Παραμένει ασαφής ο λόγος σχηματισμού των επασβεστώσεων, ενώ η παθοφυσιολογία αυτών αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία η οποία περιλαμβάνει όχι μόνο φυσικοχημικούς παράγοντες αλλά και βιολογικές δράσεις στο λείο μυϊκό κύτταρο του αγγείου.<sup>[4]</sup>

Επί του παρόντος δεν υπάρχει ειδική διαθέσιμη θεραπεία για τις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις. Φάρμακα όπως οι στατίνες, τα αγγειοδιασταλτικά και άλλη θεραπεία για την αθηροσκλήρωση και τη στένωση έχουν αμελητέα επίδραση στις επασβεστώσεις.<sup>[5]</sup> Παρομοίως, οι συμβατικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως οι δυσλιπιδαιμία, υπέρταση,

σακχαρώδης διαβήτης, οικογενειακό ιστορικό, παχυσαρκία και κάπνισμα δεν είναι συνεπείς προγνωστικοί παράγοντες των καρδιαγγειακών επεισοτίων.<sup>[6]</sup>

Η σχέση των διαιτητικών παραγόντων με τις επεισοτίες αποτελεί ένα προκλητικό ερευνητικό πεδίο που μέχρι πρόσφατα έχει διερευνηθεί σε μικρότερη κλίμακα συγκριτικά με τη διερεύνηση της σύνδεσης της διατροφής με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Σωρεία δεδομένων υπογραμμίζουν το προστατευτικό ρόλο της ισορροπημένης διατροφής έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων, όμως λίγες είναι οι μελέτες που καταλήγουν σε ισχυρή σύνδεση μεταξύ των διατροφικών συστατικών με τις καρδιαγγειακές επεισοτίες. Η παρούσα εργασία έχει το σκοπό ανασκόπησης, σε μια προσπάθεια προσδιορισμού της σύνδεσης, όπου υπάρχει, μεταξύ διατροφικών παραγόντων με τις καρδιαγγειακές επεισοτίες.

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στο PubMed για άρθρα σχετικά με τις καρδιαγγειακές επεισοτίες και τα διατροφικά ή θρεπτικά συστατικά. Η πλειονότητα των μελετών που ανευρέθηκαν, εξέταζαν τις διαιτητικές προσλήψεις των ατόμων, με επικυρωμένο ερωτηματολόγιο, αν και λίγες μελέτες χρησιμοποίησαν την ανάκληση 24ώρου. Δεδομένου του μικρού όγκου βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση των διαιτητικών προσλήψεων των θρεπτικών συστατικών στις καρδιαγγειακές επεισοτίες, η εργασία αυτή αναφέρει, επιπροσθέτως, μελέτες που διερευνούν το ρόλο των συγκεντρώσεων των μικροσυστατικών στον ορό ή πλάσμα του αίματος στις καρδιαγγειακές επεισοτίες. Οι μελέτες αναφέρονται κατά κύριο λόγο σε υγιή πληθυσμό. Δεν έχει γίνει περαιτέρω επέκταση σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο, καθώς το συγκεκριμένο θέμα αποτελεί ένα μεγάλο ερευνητικό πεδίο που ξεπερνά τη θεματολογία της συγκεκριμένης εργασίας.

## 1. Καρδιαγγειακές Επασβεστώσεις.

### 1.1. Παθοφυσιολογία Καρδιαγγειακής Επασβέστωσης.

Η αγγειακή επασβέστωση έχει ερευνητικά παρατηρηθεί εδώ και 150 έτη. Τα τελευταία δεδομένα αναγνώριζαν την αγγειακή επασβέστωση ως μία διαδικασία εκφυλιστική, μη αναστρέψιμη, εξελισσόμενη με τη πρόοδο της ηλικίας. Ωστόσο αποδεικτικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι η αγγειακή επασβέστωση είναι μια προστατευτική διεργασία με σκοπό την άμβλυση και τη προστασία από την χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία στην αθηροσκλήρωση, όμως από ένα επίπεδο και μετά, εξελίσσεται σε επιβλαβής. Πρόκειται για τη διεργασία εναπόθεσης ασβεστίου στον εξωκυττάριο χώρο του αγγειακού τοιχώματος.<sup>[7]</sup>

Η ταξινόμηση γίνεται σε 2 διαφορετικούς τύπους:

Ο πρώτος τύπος αποτελείται από την επασβέστωση του **έσω χιτώνα των αγγείων**, συνοδεύοντας με στρώμα χοληστερόλης (intimal calcification). Ο συγκεκριμένος τύπος επασβέστωσης είναι ο κυρίαρχος τύπος επασβεστώσεων και παρατηρείται στις στεφανιαίες αρτηρίες, ενώ έχει καταγραφεί ότι συνδέεται με την αθηροσκλήρωση των αγγείων.<sup>[7,8]</sup>

Ο δεύτερος τύπος, χαρακτηρίζεται από την επασβέστωση του **μέσου αγγειακού χιτώνα** των αγγείων. Παρατηρείται, συνήθως, σε ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο. Επηρεάζει κυρίως τις περιφερικές αρτηρίες και τα κάτω άκρα, με αποτέλεσμα την απώλεια της ελαστικότητας. Η εξέλιξη των επασβεστώσεων του μέσου χιτώνα έχει συνδεθεί με νεφρική ανεπάρκεια, υπερασβεστιαϊμία, υπερφωσφαταιμία, διαταραχές της παραθυρεοειδούς ορμόνης. Ο συγκεκριμένος τύπος συνδέεται με την αρτηριοσκλήρυνση, δηλαδή με τις αλλαγές εκείνες που παρατηρούνται στο τοίχωμα των αγγείων και οδηγούν σε αύξηση της αρτηριακής σκληρίας.<sup>[7,8]</sup>

Τονίζεται ότι η εκφύλιση των ελαστικών ινών του αγγειακού τοιχώματος προπορεύονται της αρτηριακής σκληρίας, καθιστώντας τα αγγεία περισσότερο επιρρεπή στις επασβεστώσεις, υπογραμμίζοντας την ύπαρξη φαύλου κύκλου μεταξύ της αθηροσκλήρωσης και αρτηριοσκλήρυνσης.<sup>[9]</sup>

Ερευνητικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η επασβέστωση της στεφανιαίας αρτηρίας συνάδει με την ανάπτυξη της προχωρημένης αθηροσκλήρωσης. Η επασβέστωση ξεκινά παθολογικά ως μικροκατανομή (0.5 έως 15 μm) και

αναπτύσσεται με την εναπόθεση θραυσμάτων ασβεστίου, τα οποία δύναται να οδηγήσουν σε εναπόθεση φύλλων ασβεστίου (>3 mm). Αυτή η εξέλιξη παρατηρείται ότι συμβαίνει ταυτόχρονα με την εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας. Τα θραύσματα και φύλλα ασβεστίου μπορούν εύκολα να ταυτοποιηθούν με ακτινογραφία, υπολογιστική τομογραφία και ενδοαγγειακή απεικόνιση.<sup>[7-9]</sup>

Παρατηρείται ότι η επασβέστωση της Στεφανιαίας Αρτηρίας (Coronary Artery Calcification, CAC) υποδηλώνει την παρουσία στεφανιαίας-αρτηριακής νόσου (CAD) ανεξάρτητα από τους παράγοντες κινδύνου ή συμπτώματα, ενώ φαίνεται να συνεπικουρείται με την ανάπτυξη προχωρημένης αθηροσκλήρωσης,<sup>[10]</sup> γι' αυτόν το λόγο έχει καθιερωθεί ως σημαντικός δείκτης στην πρόβλεψη μελλοντικών καρδιακών επεισοδίων<sup>[11,12]</sup>. Γενικά, τονίζεται ότι η επασβεστώση της στεφανιαίας αρτηρίας συσχετίζεται με την έκταση της καρδιαγγειακής νόσου.

Έγκυρα δεδομένα παρουσιάζουν την κατανομή της επασβέστωσης να είναι πιο σημαντική συγκριτικά με την έκτασή της, για τη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Πιο συγκεκριμένα, η διάχυτη σπικτή επασβέστωση (spotty calcification) συσχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο ρήξης της πλάκας<sup>[8]</sup>.

Οι αγγειακές επασβεστώσεις όπως αναφέρθηκε έχουν συσχετιστεί με την αύξηση της αρτηριακής σκληρίας, άρα και της συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Με τη σειρά της η υπέρταση δύναται να οδηγήσει σε ρήξη της αθηρωματικής πλάκας, δια μέσου του μηχανικού στρες.<sup>[7,9]</sup>

Μερικά από τα χαρακτηριστικά που μοιράζεται η αγγειακή επασβέστωση με το σχηματισμό οστών, είναι η διαφοροποίηση των χονδροκυττάρων και οστεοβλαστών, η ανοργανοποίηση και η εναπόθεση μήτρας οστού και η απορρόφηση. Πρωτεΐνες όπως οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs) BMP-1 και BMP-4, σιαλοπρωτεΐνη οστού, οστεοκαλσίνη, οστεονεκτίνη, οστεοποντίνη και οστεοπροτεγερίνη έχουν ανευρεθεί σε ασβεστοποιημένες αρτηρίες.<sup>[8]</sup>

Η δημιουργία των κυττάρων με οστεοβλαστικές ιδιότητες (osteoblast-like cells) προάγεται από τη διαταραχή των ανασταλτών και προαγωγών της επασβέστωσης στο αγγειακό τοίχωμα. Τα κύτταρα αυτά προέρχονται από δια-διαφοροποίηση (transdifferentiation) των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων (VSMCs). Σε αυτά δρουν ορισμένοι παράγοντες όπως είναι το



οξειδωτικό στρες, τα οξειδωμένα λιπίδια και οι οστεομορφογενετικές πρωτεΐνες (Bone Morphogenetic Proteins, BMPs). Εκκρίνονται από τα VSMCs μικροκυστίδια (microvesicles) τα οποία συνδέονται με τη δημιουργία αγγειακών επασβεστώσεων, σχηματίζοντας εστίες πυρήνων μεταλλικού ασβεστίου.<sup>[7,8]</sup>

Ως ανασταλτές της επασβεστώσεως αναφέρονται οι εξής:

1. Η Πρωτεΐνη καρβοξυ-γλουταμικού οξέος μήτρας (Matrix carboxyglutamic acid protein, MGP). Πρόκειται για μια βιταμινο-K-εξαρτώμενη πρωτεΐνη η οποία αποτελεί σημαντικό ανασταλτή των αγγειακών επασβεστώσεων.
2. Η οστεοποντίνη (Osteopontin, OPN). Είναι μία πρωτεΐνη του υποστρώματος των οστών που αναστέλλει την επιμετάλλωση.
3. Το σύστημα RANKL/OPG, σημαντικός ρυθμιστής της οστεοβλαστικής και οστεοκλαστικής δραστηριότητας.
4. Ο Ενεργοποιητής Υποδοχέα NF-kB (Receptor Activator of NF-kB)
5. Η Φετουΐνη.
6. Ο Παράγοντας ανάπτυξης ινοβλαστών (FGF23). Ο FGF23 παράγεται από τα οστεοκύτταρα και αναστέλλει την οστική επιμετάλλωση, ενώ αυξάνει την απέκκριση του φωσφόρου από το άπρω εσπειρωμένο σωληνάριο. Ο συγκεκριμένος παράγοντας έχει προταθεί ως βιοδείκτης των αγγειακών επασβεστώσεων.<sup>[7]</sup>

Διάφορα ερεθίσματα προάγουν την έναρξη και πρόοδο της επασβεστώσεως και φαίνεται να διαφέρουν ανάλογα με το στάδιο της πλάκας, καθώς και το περιβάλλον. Αναφέρεται ότι ο θάνατος των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων αποτελεί την κινητήρια δύναμη για τις μικροασβεστώσεις.<sup>[10]</sup> Αυτό ακολουθείται από διήθηση των μακροφάγων εντός της λιπιδαιμικής δεξαμενής. Ο κυτταρικός θάνατος παρέχει πλούσια σε φωσφολιπίδια συντρίμματα τα οποία οδηγούν σε πυρηνοποίηση του απατίτη, μια διαδικασία που ξεκινάει μέσα στις λιπιδαιμικές ομάδες και εξελίσσεται με φλεγμονή και περαιτέρω κυτταρικό θάνατο, οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο στην ανάπτυξη ενός νεκρωτικού πυρήνα.<sup>[8]</sup>

Η απώλεια των αναστολέων της ανοργανοποίησης προάγει κυρίως την επασβεστώση στο μέσο χιτώνα των αγγείων σε ζωικά μοντέλα, ενώ οι μηχανισμοί που οδηγούν στο σχηματισμό οστού, οι οποίοι περιλαμβάνουν

πρωτεΐνες σχηματισμού οστών όπως οστεοποντίνη, κολλαγόνο τύπου I, οστεοπροτεγερίνη, όπως αναφέρθηκαν παραπάνω, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Ωστόσο, αναφέρεται ότι ο πραγματικός σχηματισμός οστού στο εσωτερικό τοίχωμα του αγγείου, σπάνια παρατηρείται στις ανθρώπινες στεφανιαίες αρτηρίες.<sup>[8]</sup> Το ερώτημα του πώς το ασβέστιο είναι κατακερματισμένο ή σαν φύλλο στο τοίχωμα του αγγείου δεν έχει απαντηθεί ακόμη, αν και από τη στιγμή που εμφανίζεται το δεύτερο η φλεγμονή που παρατηρείται είναι μικρού βαθμού. Οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η ύπαρξη του ασβεστίου σε μορφή σεντονιού ή φύλλου συσχετίζεται με τη σταθεροποίηση της πλάκας. Αν και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων δύναται να μετασχηματιστούν σε κύτταρα που μοιάζουν με οστεοβλάστες, αυτό το φαινόμενο έχει αναφερθεί ότι σπάνια παρατηρείται στην ανθρώπινη αθηροσκλήρωση.<sup>[13]</sup> Παράγοντες όπως η αιμορραγία της ενδοπλάκας έχουν συσχετιστεί με τις επασβεστώσεις και πιθανόν να επιδεινώνουν της εξέλιξή τους. Το κομμάτι αυτό όμως απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.<sup>[14]</sup>

Όπως τονίζεται, συνολικά, οι βαθμίδες επασβεστώσης ποικίλουν σε μεγάλο βαθμό, ανάλογα με την τοποθεσία τους στο αγγειακό τοίχωμα. Οι περιφερικές αρτηρίες τείνουν να έχουν μεγαλύτερη εναπόθεση κολλαγόνου και επασβεστώση και επιδεικνύουν τη μέση επασβεστώση τύπου Mönckeberg, επιπλέον της σκλήρυνσης του έσω χιτώνα. Από την άλλη πλευρά, μερικά αρτηριακά κομμάτια, όπως η εσωτερική θωρακική αρτηρία, έχει αναφερθεί ότι είναι ανθεκτικές στις επασβεστώσεις καθώς και στην αθηροσκλήρωση.<sup>[14]</sup>

Δεν έχει ακόμη ξεκαθαριστεί ερευνητικά πως η περιεκτικότητα των αθηρωματικών πλακών σε ασβέστιο επηρεάζει τη σταθερότητα των πλακών και οδηγεί σε θρομβοεμβολικά επεισόδια. Στην κλινική πράξη, ο προσδιορισμός των επασβεστώσεων χρησιμοποιείται ευρέως για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου μέσα από τον προσδιορισμό της επασβεστώσης των στεφανιαίων αγγείων που προκύπτει από την αξονική αγγειογραφία (Coronary Computed Tomography Angiography, CCTA). Ως επασβεστώση θεωρείται η αλλοίωση που έχει >130 μονάδες Hounsfield σε μια περιοχή παραπάνω από 1 με 2 pixels.<sup>[7,8]</sup>

## **1.2. Παράγοντες που επιδρούν στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις.**

Οι συμβατικοί παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το οικογενειακό ιστορικό, η παχυσαρκία και το κάπνισμα δεν αποτελούν συνεπείς προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών επασβεστώσεων<sup>[15,16]</sup>. Παρακάτω αναφέρονται παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με τις επασβεστώσεις.

### **1.2.1. Φύλο.**

Κατά καιρούς έχει διερευνηθεί η επίδραση διαφόρων παραγόντων στις επασβεστώσεις. Αρχικά, το φύλο φαίνεται να επηρεάζει τη πρόοδο της αθηροσκλήρωσης, ενώ παρατηρείται μια σημαντική καθυστέρηση στην εξέλιξη των επασβεστώσεων στο γυναικείο φύλο κατά 10 με 15 έτη συγκριτικά με τους άνδρες. Οι ερευνητές έχουν εξηγήσει το συγκεκριμένο φαινόμενο υποστηρίζοντας ότι τα οιστρογόνα, πιθανότατα να ασκούν προστατευτικές επιδράσεις στην αναπαραγωγική ηλικία πριν από το στάδιο της εμμηνόπαυσης.<sup>[17]</sup>

Όταν διερευνήθηκε η εξέλιξη των επασβεστώσεων κατά δεκαετία παρατηρήθηκε ότι, η έκταση της επασβεστώσεως ήταν υψηλότερη στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες μέχρι τη 6η δεκαετία ζωής, ενώ έτεινε να είναι στα ίδια επίπεδα στην 7η δεκαετία ζωής.<sup>[10]</sup> Παράλληλα παρατηρήθηκε ότι ο βαθμός επασβεστώσεως ήταν 3 φορές μεγαλύτερος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έναντι προεμμηνοπαυσιακών γυναικών.<sup>[18]</sup>

### **1.2.2. Εθνικότητα και Πολυμορφισμοί.**

Υπάρχει έντονη φυλετική διακύμανση αναφορικά με το βαθμό επασβεστώσεως της στεφανιαίας αρτηρίας, η οποία ενδεχομένως να επιφέρει σημαντικές διαφορές στα κλινικά αποτελέσματα των μελετών.

Η μελέτη CADRE παρατήρησε ότι η έκταση της επασβεστώσεως της στεφανιαίας αρτηρίας σε εκφυτεύσεις καρδιών ήταν μεγαλύτερη στους Καυκάσιους έναντι των Αφροαμερικάνων, για κάθε δεκαετία. Πολλές πιθανές εξηγήσεις έχουν δοθεί για το υψηλότερο CAC στους Καυκάσιους και αφορούν την οστική πυκνότητα και την οστική εναλλαγή. Η απώλεια οστού έχει

συσχετιστεί με κοιλιακή και αορτική επασβεστώση,<sup>[19]</sup> ενώ έχει εντοπιστεί ότι οι Αφροαμερικανοί έχουν υψηλότερη οστική πυκνότητα συγκριτικά με του Καυκάσιους, εύρημα που υποδηλώνει ότι ίσως η μειωμένη οστική εναλλαγή συνδέεται με μειωμένη αγγειακή επασβεστώση.

Όταν 17 Αφροαμερικανοί συγκρίθηκαν με 41 καυκάσιες γυναίκες με χαμηλά CAC σκορ, ανευρέθηκαν 409 γονίδια που εκφράζονταν διαφορετικά. Επιπλέον, 316 γονίδια εκφράζονταν διαφορετικά μεταξύ υψηλών σκορ (>100) και χαμηλών σκορ (<10). Είναι χαρακτηριστικό ότι εκείνα τα γονίδια που παρατηρούνταν σε χαμηλότερη έκφραση σε Αφροαμερικάνους ήταν σε παρόμοια χαμηλότερη έκφραση σε άτομα με χαμηλή βαθμολογία CAC (συσχέτιση 0.69,  $p = 0.002$ )<sup>[20]</sup>.

Πολυμορφισμοί του γονιδίου του εποξειδίου της υδρολάσης αναφέρθηκαν ότι συσχετίζονται με υψηλά CAC σκορ σε Αφροαμερικάνους, ενώ η συχνότητα του δευτερεύοντος αλληλόμορφου γονιδίου ήταν παρόμοια μεταξύ Αφροαμερικάνων (16.7%) και Καυκάσιων (19.3%). Ο πολυμορφισμός Arg287Gln ήταν σημαντικός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας τόσο της παρουσίας όσο και της έκτασης της επασβεστώσης στεφανιαίων αρτηριών στην Αφροαμερικανική φυλή αλλά όχι στην Καυκάσια.<sup>[21]</sup> Ωστόσο, η ακριβής γενετική επίπτωση της στη διαδικασία των επασβεστώσεων παραμένει αβέβαιη.

### **1.2.3. Διαβητικό προφίλ και Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια.**

Οι επασβεστώσεις της στεφανιαίας αρτηρίας τείνουν να εμφανίζονται σε υψηλότερο βαθμό στους διαβητικούς ασθενείς. Έχει δειχθεί ότι οι επασβεστώσεις των αγγείων συσχετίζονται με το συνολικό φορτίο της πλάκας και αντιπροσωπεύει έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου με αρνητικές εκβάσεις στη ζωή των διαβητικών ασθενών.<sup>[22]</sup> Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που συνήθως συνεπάγεται από τη διαβητική κατάσταση αποτελεί έναν ακόμη σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τις επασβεστώσεις.<sup>[23]</sup>

Όταν διερευνήθηκε ο ρόλος της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στην πρόοδο και εξέλιξη των επασβεστώσεων σε 2076 διαβητικούς ασθενείς με υπολογιστική τομογραφία, κατά την έναρξη και έπειτα από 5έτη παρακολούθηση, αναδείχθηκε ότι τα υψηλότερα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης

αιμοσφαιρίνης συσχετίστηκαν με οποιοδήποτε περιστατικό προόδου των επασβεστώσεων στεφανιαίας αρτηρίας.<sup>[24]</sup>

Άλλη μελέτη έδειξε ότι το συνολικό και περιφερικό φορτίο της πλάκας ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II έναντι των μη διαβητικών ατόμων. Η εξήγηση που δόθηκε ήταν εν μέρει από το γεγονός του ότι οι αριθμοί των ρήξεων επουλωμένης πλάκας ήταν μεγαλύτερες (2.6 έναντι 1.9,  $p = 0.04$ )<sup>[25]</sup>. Το μέσο ποσοστό αβεστοποιημένης περιοχής ήταν μεγαλύτερο στους διαβητικούς τύπου II (12.1%) έναντι των μη διαβητικών ατόμων (9.4%,  $p = 0,05$ ). Η μέση τιμή της πλάκας αποτελούμενη από νεκρωτικό πυρήνα ήταν επίσης μεγαλύτερη στα διαβητικά άτομα (11.6%) σε σύγκριση με τα μη διαβητικά (9.4%,  $p=0.004$ ). Επιπλέον, η πλάκα αποτελούμενη από μακροφάγα και η διήθηση των T- κυττάρων ήταν σημαντικά υψηλότερα στους διαβητικούς ασθενείς ( $p=0.03$ ). Επίσης, ανιχνεύτηκαν υψηλά επίπεδα έκφρασης ανθρώπινου αντιγόνου λευκοκυττάρων, τύπου DR (HLA-DR) ( $p <0.0001$ ). Αυτό το εύρημα υποδηλώνει την εμπλοκή υψηλότερου επιπέδου χρόνιας φλεγμονής σε άτομα με διαβήτη. Ένας ακόμη δείκτης του οποίου η έκφραση ήταν σημαντικά υψηλότερη στους διαβητικούς ήταν ο υποδοχέας προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης ή γλυκοτοξίνες (RAGE) ( $p=0.004$ ), ο οποίος συσχετίστηκε με αποπτωτικά αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και μακροφάγα.

Οι καρδιαγγειακές επασβεστώσεις είναι ιδιαίτερα διαδεδομένες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και χρόνια νεφρική νόσο, κυρίως λόγω των αντιδραστικών ειδών οξειδωτικού (ROS) και των προϊόντων οξειδώσεως λιπιδίων, όπως τη μηλονική αλδεύδη<sup>[26]</sup>. Υπερβολικά ROS προκαλούν ανισορροπία μεταξύ κυτταρικών και ιστικών προοξειδωτικών και των ενδογενών αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως το υπεροξειδίο δισμουτάσης (SOD), κατάλάσης (CAT) και υπεροξειδάσης γλουταθειόνης (GPx), τα οποία είναι, εν μέρει εξαρτώμενα από την πρόσληψη θρεπτικών συστατικών της τροφής<sup>[27]</sup>.

Ανάμεσα στις σχετικά λίγες μελέτες που έχουν αξιολογήσει την επίπτωση του οξειδωτικού στρες στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις, παρατηρήθηκε μία θετική συσχέτιση μεταξύ της εξέλιξης της CAC και της μηλονικής αλδεύδης του ορού<sup>[28]</sup>, ενώ ο Watanabe παρατήρησε ότι οι διαβητικοί τύπου II, οι οποίοι έπασχαν από επασβέστωση αορτικής φλέβας, εμφάνιζαν σημαντικά

υψηλότερα επίπεδα μεταβολιτών οξυγόνου, τα οποία μπορούσαν να προβλέψουν την επασβέστωση καλύτερα από τους δείκτες φλεγμονής<sup>[29]</sup>. Ομοίως, σε προκληθείσα αορτική επασβέστωση σε ζώα, πολλά είδη ROS ρυθμίστηκαν προς τα πάνω<sup>[30]</sup>, ενώ το οξειδωτικό στρες προκάλεσε αορτική επασβέστωση και ρύθμιση προς τα πάνω των οστεοβλαστικών πρωτεϊνών στα VSMC<sup>[31]</sup>. Η υπόθεση ύπαρξης σε ισχυρή αντιοξειδωτική κατάσταση ως αναστολέας της επασβέστωσης δεν είναι ξεκάθαρη.

#### **1.2.4. Άλλοι παράγοντες στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις.**

Αναφορικά με την οστεοπόρωση έχει καταγραφεί κατά καιρούς η συσχέτιση μεταξύ αορτικής επασβέστωσης και οστεοπόρωσης. Οι θεωρίες που υπάρχουν σχετικά με αυτή τη συσχέτιση είναι ότι η αγγειακή επασβέστωση προάγει την απώλεια οστού, η απώλεια οστού προάγει την αγγειακή επασβέστωση, καθώς και ότι υπάρχει κοινή αιτιολογική βάση. Η δεύτερη είναι η θεωρία που έχει τους περισσότερους υποστηρικτές, ενώ πιο συγκεκριμένα αναφέρεται, ότι η οστική μεσοκυττάρια ουσία περιέχει ρυθμιστικούς παράγοντες που είναι επίσης ενεργοί στα αγγεία, όπως η οστεοποντίνη και παράγωγα του TGF-β γονιδίου. Οι παράγοντες αυτοί δύναται να αποτελέσουν σημαντικούς αναστάλτες της οστικής απορρόφησης σε πειραματόζωα, καθώς επίσης και την αγγειακή επασβέστωση.<sup>[32,33]</sup>

Είναι ενδιαφέροντα τα ευρήματα διαφόρων πειραματικών και επιδημιολογικών μελετών για αλλαγές στη μεταλλοποίηση των αρτηριών και του σκελετού. Πιθανολογείται ότι τα λιπίδια και οι κυτταροκίνες προάγουν την αγγειακή επασβέστωση όμως παράλληλα αναστέλλουν την οστική μεταλλοποίηση.<sup>[34,35]</sup> Επιπλέον αναφέρεται ότι η Bone Morphogenic Protein7 (BMP7) και η παραθορμόνη προάγουν τη μεταλλοποίηση στο σκελετό και την καταστέλλουν στις αρτηρίες. Ενώ, πιθανοί παράγοντες που αλληλεπιδρούν στο μεταβολισμό οστών και αγγείων είναι η οστεοποντίνη, η βιταμίνη D, ο FGF-23, ο φωσφόρος και η παραθορμόνη.<sup>[7]</sup>

Άλλοι σημαντικοί παράγοντες, που ανιχνεύονται στη βιβλιογραφία, ότι επιδρούν σημαντικά στις επασβεστώσεις των αγγείων, αποτελούν οι διαταραχές των βιταμινών D και K, η γήρανση, η δυσλιπιδαιμία, η χρόνια φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, ο υπερπαραθυρεοειδισμός, η υπερομοκυστεϊναιμία. Η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η υπερφωσφαταιμία, η

αρτηριακή υπέρταση υπογραμμίζεται ότι αποτελούν συνεργιστικούς παράγοντες προς τη δημιουργία σοβαρών επασβεστώσεων αγγείων καθώς και οστεοπόρωσης.<sup>[7]</sup>

Επί του παρόντος δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για τις αρτηριακές επασβεστώσεις. Φάρμακα όπως οι στατίνες, τα αγγειοδιασταλτικά και άλλες θεραπείες για την αθηροσκλήρωση και τη στένωση της αορτής, έχουν αμελητέα επίδραση στις επασβεστώσεις. Παρ' αυτά είναι σημαντική φαρμακευτική αγωγή στη μείωση των επιπέδων της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL), ενός βασικού παράγοντα κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, αποτρέποντας την ανάπτυξη βλαβών που περιορίζουν τη ροή και μειώνοντας τη φλεγμονή, μια σημαντική αιτία της αθηροσκλήρωσης.<sup>[7]</sup> Το γεγονός ότι δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπευτική προσέγγιση έναντι των επασβεστώσεων, έχει ωθήσει τους ερευνητές στη διαδικασία ανίχνευσης των παραγόντων εκείνων που αν τροποποιηθούν θα συνεπικουρούσαν στη βελτίωση του προφίλ των επασβεστώσεων.

Σωρεία δεδομένων υποδεικνύουν το προστατευτικό ρόλο της ισορροπημένης διατροφής έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων.<sup>[37,38]</sup> Ωστόσο λίγες είναι οι μελέτες που διερευνούν τη σχέση των διατροφικών συστατικών με τις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις. Από τις μελέτες που είναι διαθέσιμες, παρουσιάζονται, κατά καιρούς ευρήματα, όπως τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου ή φωσφόρου στον ορό του αίματος, καθώς και διαταραχές των επιπέδων βιταμινών D και K προάγουν την πυκνότητα του οστού και την ανάπτυξη κρυσταλλων ασβεστίου.<sup>[36]</sup>

## **2. Μακροθρεπτικά Συστατικά**

### **2.1 Λιπαρά Οξέα και χοληστερόλη**

#### **2.1.1 Κορεσμένα Λιπαρά Οξέα και Χοληστερόλη**

Τα λίπη περιέχουν μακρές αλυσίδες υδρογονάνθρακα, οι οποίες μπορεί να κατηγοριοποιηθούν σε ακόρεστες και κορεσμένες αναλόγως την ύπαρξη ή μη διπλών δεσμών αντιστοίχως. Λίγες είναι οι μελέτες που διερευνούν τη σχέση διαιτητικού λίπους και χοληστερόλης με την αγγειακή επασβεστώση, ωστόσο ενδιαφέροντα αποτελέσματα έχουν προκύψει από τις υπάρχουσες μελέτες. Η

Healthy Women Study (HWS), προοπτική μελέτης κοορτής με δείγμα 401 υγιείς, προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ανέδειξε ότι οι προεμμηνοπαυσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι η αρτηριακή πίεση, τα λιπίδια ορού, ο δείκτης μάζας σώματος (Δ.Μ.Σ.) και το κάπνισμα αποτελούν ισχυρούς δείκτες πρόβλεψης των στεφανιαίων και αορτικών επασβεστώσεων και του πάχους του έσω χιτώνα των καρωτίδων, σημαντικά στοιχεία της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης, μετά την εμμηνόπαυση. Ένα από τα σημαντικά ευρήματα της μελέτης ήταν η θετική συσχέτιση της πρόσληψης κορεσμένου λίπους και της βαθμολογίας Keys με υποκλινική στεφανιαία επασβέστωση. Ο σχετικός κίνδυνος για το δεύτερο, τρίτο και υψηλότερο τεταρτημόριο της πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών οξέων σε σύγκριση με το κατώτερο τεταρτημόριο ήταν 1.82 (95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ): 1.00-3.30), 1.49 (0.82-2.70) και 1.99 (1.09-3.62), αντίστοιχα. Αυτή η σχέση παρέμεινε ακόμα και μετά τον έλεγχο για άλλους βασικούς παράγοντες προεμμηνοπαυσιακού καρδιαγγειακού κινδύνου.<sup>[39]</sup>

Άλλη μελέτη παρακολούθησης, που διερευνούσε αυτή τη σχέση, περιελάμβανε 1416 άτομα, 19 έως 56 ετών, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νοσηρότητας, εκ των οποίων 652 άτομα ήταν ασθενής με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και η ομάδα ελέγχου αποτελείτο από 764 υγιή άτομα. Η μελέτη ανέδειξε ότι η πρόσληψη διαιτητικού λίπους πάνω από το συνιστώμενο όριο (συνολικό λίπος 30-35% συνολικής ημερήσιας ενέργειας, πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων <10% ημερήσιας συνολικής ενέργειας) για τους διαβητικούς, συσχετίστηκε με την παρουσία του CAC (Coronary Artery Calcification), αν και αυτή η σχέση δεν ήταν σημαντική όταν έγινε προσαρμογή για άλλους γνωστούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου (KAN), όπως η HDL, η LDL-χοληστερόλη, η υπέρταση, ο ΔΜΣ, η σωματική δραστηριότητα και η ινσουλινοευαιθησία. Αυτό υποδήλωνε ότι η συσχέτιση μεταξύ αυξημένης πρόσληψης διαιτητικού λίπους και της CAC διαμεσολαβείται μέσω αυξημένων προσλήψεων λιπιδίων και άλλων παραγόντων κινδύνου της KAN και ότι δεν υπάρχει ανεξάρτητη επίδραση της πρόσληψης λίπους στην ανάπτυξη της KAN.<sup>[40]</sup>

Η σχέση της πρόσληψης χοληστερόλης και καρδιαγγειακών επασβεστώσεων έχει διερευνηθεί ελάχιστα. Πιο συγκεκριμένα, συγχρονική μελέτη με δείγμα 23.417 ενήλικων ανδρών και γυναικών, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου



ή υπερχοληστερολαιμίας, ανέδειξε ότι η αυξημένη κατανάλωση αυγών συσχετίστηκε με αυξημένο επιπολασμό της υποκλινικής στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης και με μεγαλύτερο βαθμό αρτηριακής επασβέστωσης, σχέση η οποία πιθανότατα να διαμεσολαβείται από τη διαιτητική χοληστερόλη. Η συσχέτιση ήταν ιδιαίτερα έντονη μεταξύ των ατόμων με χαμηλή κατανάλωση λαχανικών και εκείνων με υψηλό Δείκτη Μάζας Σώματος. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, ο λόγος του CAC score για εκείνους που κατανάλωναν  $\geq 7$  αυγά/εβδομάδα συγκριτικά με εκείνους που κατανάλωναν  $< 1$  αυγό/εβδομάδα ήταν 1.80, 95% ΔΕ: 1.14-2.83 ( $p=0.003$ ).<sup>[41]</sup> Άλλη μελέτη που σαν σκοπό είχε την αξιολόγηση του κινδύνου για υποκλινική αθηροσκλήρωση μέσω του σκόρ της στεφανιαίας επασβέστωσης (CACS), με βάση την πρόσληψη διατροφικής χοληστερόλης, αναφερόταν σε υγιή Κορεατικό πληθυσμό, 30.068 ατόμων (μέση ηλικία: 48 έτη, 84% άρρενες). Η πρόσληψη διαιτητικής χοληστερόλης δεν συσχετίστηκε με τη μέση τιμή του επιπέδου LDL-C στον ορό αίματος. Ο λόγος πιθανότητας για τις επασβεστώσεις της στεφανιαίας αρτηρίας δεν ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε μεγαλύτερες προσλήψεις διαιτητικής χοληστερόλης (όπως εκτιμήθηκε με βάση τα τεταρτημόρια κατανάλωσης) και για τα δύο φύλα. Ο κίνδυνος για επασβέστωση στεφανιαίας αρτηρίας δεν ήταν υψηλότερος σε άτομα με LDL-C 70-129 mg/dL σε σύγκριση με τα άτομα με LDL-C 70 mg/dL. Ωστόσο, ο κίνδυνος ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε άτομα με LDL-C 130 mg/dL σε σύγκριση με τα άτομα με LDL-C 70 mg/dL.<sup>[42]</sup>

Σε μια μικρότερη Κορεατική μελέτη με δείγμα 135 άντρες, ηλικίας 40-81 ετών, τα επίπεδα προσλήψεων διαιτητικής χοληστερόλης 10mg ανά 1000 θερμίδες συσχετίστηκε με υψηλό βαθμό CAC score, έπειτα από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες. Ακόμη και όταν οι εθελοντές χωρίστηκαν σε 2 ομάδες σύμφωνα με το CAC score  $\geq 100$  και  $< 100$ , η συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων της διαιτητικής χοληστερόλης με το CAC score συνέχιζε να ισχύει. Πάραυτα η μελέτη δεν παρουσίασε καμία συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης των λιπαρών οξέων με τις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις.<sup>[42]</sup>

### **2.1.2 Μονοακόρεστα και Πολυακόρεστα Λιπαρά Οξέα**

Δεν υπάρχουν μελέτες που να διερευνούν τη σχέση των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων με την αγγειακή επασβέστωση στο γενικό πληθυσμό.

Μια μικρή κορεάτικη μελέτη αιμοκαθερόμενων ασθενών, δεν βρήκε συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και επασβέστωση των άκρων ή της κοιλιακής αρτηρίας.<sup>[44]</sup>

Η συσχέτιση των ωμέγα-3 (n-3) λιπαρών οξέων, α-λινολενικού οξέος (ALA), εικοσαπεντανοϊκού οξέος (EPA), δοκοσοεξαενοϊκού οξέος (DHA) με την κοιλιακή και αορτική επασβέστωση (AAC) αναλύονται παρακάτω. Μια μελέτη με δείγμα υποσύνολο της Μελέτης Melbourne Collaborative Cohort Study, το χρονικό διάστημα από το 1990-1994 και με επανέλεγχο το 2010-2011, (n=312 υγιείς συμμετέχοντες, ηλικίας 45-64 ετών) διερεύνησε τη σχέση μεταξύ της αρχικής και της μακροπρόθεσμης αλλαγής της πρόσληψης των ω-3 λιπαρών οξέων με την κοιλιακή και αορτική επασβέστωση (AAC). Η ενεργειακά προσαρμοσμένη πρόσληψη α-λινολενικού οξέος, κατά την έναρξη της μελέτης, έτεινε να συσχετιστεί αντίστροφα με την σοβαρότητα της AAC με ακτινογραφία [Σ.Λ. (95% CI) για το τρίτο τριτημόριο έναντι του πρώτου 0.49 (0.23, 1.02), P-trend:0.06] και συσχετίστηκε αντιστρόφως με τη σοβαρότητα της AAC από το διπλής ενέργειας Απορροφητικότητα με ακτίνες Χ (DXA) στις γυναίκες, μετά από προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες. Οι γυναίκες στο τρίτο τριτημόριο της πρόσληψης των ω-3 λιπαρών οξέων (1.27–2.63g/day) είχαν σημαντικά χαμηλότερη σοβαρότητα AAC, όπως αυτή αξιολογήθηκε με την ακτινογραφία και DXA [ΣΛ (95% CI): 0.27 (0.12, 0.62)] συγκριτικά με εκείνες του πρώτου τριτημορίου πρόσληψης (0-1.07g/d). Οι μεταβολές στο τριτημόριο της πρόσληψης των ω-3 λιπαρών οξέων, κατά την ηλικία των 18 ετών δεν συσχετίστηκαν με σοβαρότητα της αορτικής επασβέστωσης, ούτε στους άνδρες ούτε στις γυναίκες. Τα αποτελέσματα της μελέτης υποστηρίζουν ότι η πρόσληψη των διαιτητικών α-λινολενικού οξέος και ω-3 λιπαρών οξέων αποτελούν δύο σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες για την ανάπτυξη AAC σε ηλικιωμένες γυναίκες, αλλά όχι σε ηλικιωμένους άνδρες.<sup>[45]</sup>

Μεταξύ των μελετών που διερευνούν τη σχέση της κατανάλωσης ψαριών και ιχθυελαίων με την εναπόθεση αγγειακών επασβεστώσεων, αμερικανική μελέτη δεν διαπίστωσε συσχέτιση της πρόσληψης ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας και μη τηγανισμένου ψαριού με την παρουσία επασβεστώσεων<sup>[46]</sup> και σε δύο μελέτες που συνέκριναν Ιάπωνες και Καυκάσιους άνδρες, η μία δεν έδειξε συσχέτιση με την παρουσία

επασβέστωσης, μετά την προσαρμογή με τους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου <sup>[47]</sup>, η δεύτερη όμως ανέδειξε ότι οι Ιάπωνες άνδρες είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ορού πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μακράς αλύσου ορού και παράλληλα χαμηλότερη εμφάνιση επασβεστώσεων συγκριτικά με τους Καυκάσιους, ακόμη και μετά από προσαρμογή για συμβατικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου <sup>[48]</sup>.

Μια Ολλανδική προοπτική μελέτη δεν διαπίστωσε διαφορά μεταξύ των ατόμων με κατανάλωση ψαριών >19g/ημέρα σε σύγκριση με τη μηδενική κατανάλωση, αν και η πλειοψηφία των ψαριών που καταναλώθηκαν ήταν μπακαλιάρος χαμηλής περιεκτικότητας σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα <sup>[49]</sup>. Τα ευρήματά της μελέτης NHLBI Family Heart Study (n=2004) δείχνουν ότι η υψηλότερη διατροφική πρόσληψη λινολενικού οξέος (0.17-3.48g/ημέρα) συνδέεται με χαμηλότερο επιπολασμό των επασβεστώσεων σε λευκούς άνδρες και γυναίκες. Όταν το λινολενικό οξύ χρησιμοποιήθηκε ως συνεχής μεταβλητή, αναδείχθηκε ότι κάθε επιπλέον γραμμάριο διαιτητικής πρόσληψης λινολενικού οξέος συσχετίστηκε με 62% μικρότερη πιθανότητα CAC (ΣΛ:0.38, 95% ΔΕ: 0.24-0.46). Ο μηχανισμός προστασίας που προτείνεται αφορά τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες του λινολενικού οξέος <sup>[50]</sup>.

Σε μια πολυεθνική διασταυρούμενη μελέτη 998 ασυμπτωματικών ατόμων ηλικίας 40-49 ετών εξετάστηκε τη σχέση των επιπέδων ω-3 λιπαρών οξέων μακράς αλύσου στον ορό με την αορτική επασβέστωση. Η μελέτη αυτή ανέδειξε την αντίστροφη συσχέτιση των ω-3 λιπαρών οξέων μακράς αλύσου με την επασβέστωση αορτής, ανεξαρτήτως άλλων συμβατικών καρδιαγγειακών παράγοντων κινδύνου μεταξύ των ανδρών στο γενικό πληθυσμό. Αυτή η συσχέτιση φαίνεται να οδηγείται κυρίως από τα DHA (εικοσιδυοεξανοϊκό οξύ) αλλά όχι από τα EPA (εικοσιπεντενοϊκό οξύ). <sup>[51]</sup>

Σε ιαπωνικό πληθυσμό, ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, τα επίπεδα των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μακράς αλύσου του ορού προέβλεψαν τη βαθμολογία CAC <sup>[52]</sup>.

Δεν υπάρχουν μελέτες παρέμβασης στους ανθρώπους παρά μόνο σε ζώα. Σε μια δίαιτα πλούσια σε λινολεϊκό οξύ, τα ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, συσχετίστηκαν με μειωμένη εναπόθεση επασβεστώσεων στην καρδιακή και στην νεφρική αρτηρία σε ζώα <sup>[53]</sup>, ενώ το ιχθυέλαιο και το γ-λινολενικό οξύ, μείωσε σημαντικά την νεφρική επασβέστωση <sup>[54]</sup>. Το ιχθυέλαιο θα μπορούσε

επίσης να περιορίσει την επαγόμενη επασβέστωση της κοιλιακής αορτής (AAC) <sup>[55]</sup> ενώ, όταν χορηγήθηκε με αντιοξειδωτικό λιποϊκό οξύ, εμπόδισε την επασβέστωση της αορτής και των νεφρών <sup>[56]</sup>. Σε *in vitro* μελέτες, τα ω-3 λιπαρά οξέα ανέστειλαν την μεταλλοποίηση των αγγειακών κυττάρων και της δράσης της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), δείκτη της σχηματισμού οστού <sup>[57]</sup>.

### 2.1.3 Τρανς Λιπαρά Οξέα

Μια άλλη κατηγορία λιπαρών που έχει απασχολήσει τη διεθνή κοινότητα είναι τα τρανς λιπαρά οξέα που ονομάζονται επίσης *trans*-ακόρεστα λιπαρά οξέα. Πρόκειται για έναν τύπο ακόρεστου λίπους που εμφανίζεται σε μικρές ποσότητες στα κρεατικά και στο γάλα. Έχει παραχθεί ευρέως στη βιομηχανία παραγωγής τροφίμων και προκύπτει από την επεξεργασία φυτικών λιπών και ιχθυέλαιων από τις αρχές του 20ου αιώνα, με σκοπό τη σύνθεση της μαργαρίνης και των επεξεργασμένων σνακς που έχουν κατακλείσει την αγορά μέχρι και σήμερα. Στη φύση, τα ακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν γενικά *cis* διαμόρφωση, ενώ κατά την επεξεργασία τους για τη παραγωγή τροφίμων, τα *cis*-ακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως τα φυτικά έλαια υδρογονώνονται με σκοπό τη παραγωγή κορεσμένων λιπαρών, τα οποία έχουν περισσότερο επιθυμητές φυσικές ιδιότητες όπως για παράδειγμα τήκονται σε μια επιθυμητή θερμοκρασία (30-40°C), ενώ μπορεί να παρατείνουν τη διάρκεια ζωής του εκάστοτε τροφίμου. Μερική υδρογόνωση του ακόρεστου λίπους μετατρέπει μερικούς από τους *cis* διπλούς δεσμούς σε *trans* διπλούς δεσμούς μέσω αντίδρασης ισομερισμού με τον καταλύτη που χρησιμοποιείται για την υδρογόνωση, η οποία αποδίδει *trans* λιπαρά οξέα. <sup>[58]</sup>

Ο ρόλος των τρανς λιπαρών οξέων στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα είναι εγκαθιδρυμένος με πολλά και ισχυρά στοιχεία να συνδέουν τις συγκεκριμένες μορφές λιπαρών οξέων με αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας, αύξηση των επιπέδων της LDL-C, μείωση της καλής χοληστερόλης HDL-C, και πρόκληση φλεγμονής των αγγείων. Η σύσταση για την κατανάλωση τους ημερησίως είναι η προσπάθεια εκμηδενισμού τους. <sup>[59]</sup> Τα τελευταία έτη γίνεται η συζήτηση της μείωσης των επιπέδων των τρανς λιπαρών στα παραγόμενα από τη βιομηχανία τρόφιμα. <sup>[60]</sup> Ενώ πρόσφατα θεσπίστηκε ευρωπαϊκή

νομοθεσία για το περιορισμό των τρανς λιπαρών οξέων στα τρόφιμα σε ανώτατο όριο τα 2γ ανά 100γ προϊόντος.<sup>[61]</sup>

Ωστόσο αναφορικά με τη σχέση των τρανς λιπαρών με τις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις πολύ λίγα είναι τα διαθέσιμα στοιχεία. Μια in vitro μελέτη του 1999 χρησιμοποίησε ανθρώπινα αρτηριακά ενδοθηλιακά κύτταρα ως μοντέλο με σκοπό την διερεύνηση της επίδρασης των trans λιπαρών οξέων και μαγνησίου επί της σύνθεσης κυτταρικής μεμβράνης και την εισροή ασβεστίου σε αρτηριακά κύτταρα. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα καλλιεργήθηκαν για 3 ημέρες με υψηλές (επαρκείς) ή χαμηλές (ανεπαρκείς) ποσότητες μαγνησίου συν διάφορες συγκεντρώσεις trans λιπαρών οξέων. Τα κύτταρα στη συνέχεια συλλέχθηκαν και προσδιορίστηκε η σύνθεση λιπαρών οξέων και η ποσότητα Ca(2+) που ενσωματώθηκε στο κύτταρο. Η μελέτη παρουσίασε ότι μια δίαιτα ανεπαρκής σε μαγνήσιο συνδυασμένη με trans λιπαρά δύναται να αυξήσει τον κίνδυνο επασβεστώσεως ενδοθηλιακών κυττάρων.<sup>[62]</sup>

## 2.2 Πρωτεΐνη, Αμινοξέα

Στη διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν μελέτες που να διερευνούν τη σχέση μεταξύ της πρωτεϊνικής πρόσληψης και των αγγειακών επασβεστώσεων, σε ανθρώπους, ενώ οι μελέτες που διερευνούν τη παραπάνω σχέση σε ζωικά μοντέλα επικεντρώνονται σχεδόν αποκλειστικά στη νεφρασβέστωση. Το μεγαλύτερο μέρος του ερευνητικού πεδίου αναδεικνύει ότι η αυξημένη ημερήσια διατροφική πρόσληψη πρωτεΐνης δύναται να οδηγήσει σε μείωση της εμφάνισης κρυστάλλων ασβεστίου στους νεφρούς σε θηλυκούς αρουραίους, με ή χωρίς χρόνια νεφρική νόσο (CKD).<sup>[63,64]</sup>

Συγκεκριμένα στη πρώτη μελέτη αναδείχθηκε η αντι-νεφροκαλσινεργική επίδραση της υψηλής πρόσληψης πρωτεΐνης σε θηλυκούς αρουραίους που τροφοδοτήθηκαν με δίαιτες που περιείχαν 6g φώσφορου και 0.4g μαγνησίου ανά κιλό σωματικού βάρους αντιστοίχως. Φαίνεται ότι η αύξηση της πρόσληψης πρωτεΐνης από τα 151 στα 302γ ανά κιλό σωματικού βάρους εξουδετέρωσε εντελώς τη νεφρασβέστωση που προκλήθηκε, είτε από την αυξημένη πρόσληψη φωσφόρου είτε από μειωμένη πρόσληψη μαγνησίου.

Επίσης, αναφέρθηκε ότι αυτό το αποτέλεσμα δεν σχετίζεται με κάποιο συγκεκριμένο χαρακτηριστικό της ωλοευκωματίνης.<sup>[63]</sup>

Στη δεύτερη μελέτη το δείγμα συμπεριελάμβανε θηλυκούς αρουραίους Sprague-Dawley (n=10 ανά ομάδα). Η ημερήσια διατροφή αποτελείτο από 10% ακατέργαστη πρωτεΐνη παρεχόμενη ως KPC (krill protein concentrate, συμπύκνωμα πρωτεΐνης κριλ) ή καζεΐνη για 4 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν ότι η πρόωρη νεφρική βλάβη και η εναπόθεση ασβεστίου επηρεάστηκαν σημαντικά από τη πηγή πρωτεΐνης ακόμη και με δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη (10% της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης). Συγκριτικά με τους αρουραίους που τρεφόντουσαν με καζεΐνη, η κατανάλωση KPC φάνηκε να προλαμβάνει νωρίς τη νεφρική βλάβη. Αυτό υποδείχθηκε από το ένζυμο n- ακέτυλο- Β- D γλυκοζαμιनिδωση (NAG), δείκτης νεφρικής λειτουργίας, το οποίο εντοπίστηκε σε χαμηλά επίπεδα στα ούρα. Επίσης, παρατηρήθηκε μειωμένη ανοργανοποίηση των νεφρών, τάση για υψηλότερη σπειραματική διήθηση (GFRs) και χαμηλότερα επίπεδα πρωτεϊνουρίας. Υποδηλώνοντας ότι είναι σημαντικό να εξετάζεται η ποσότητα αλλά και η πηγή της διατροφικής πρωτεΐνης. Επιπλέον, καταγράφηκε ότι τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, δύναται να συμβάλλουν στη μείωση του τραυματισμού των νεφρών και της εναπόθεσης ασβεστίου σε αυτούς.<sup>[64]</sup>

Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η μείωση της ημερήσιας πρόσληψη πρωτεΐνης, διαμέσου της διατροφής, από το 25 στο 2.5% της συνολικής ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης, οδήγησε σε αύξηση της συχνότητας και έκτασης της επασβέστωσης της μέσης αρτηρίας σε ουραιμικούς αρουραίους, χωρίς να επηρεάζεται σημαντικά η αύξηση των επιπέδων ορού της κρεατινίνης, φωσφόρου και παραθορμόνης. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι η πολύ χαμηλή διαιτητική πρόσληψη πρωτεΐνης θα μπορούσε να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για αρτηριακή επασβέστωση σε ασθενείς με ουραιμία. Επιπροσθέτως, παρατηρήθηκε ότι η θεραπεία με αναστολέα επαναρρόφησης οστού όπως το αμινο-διφωσφονικό ιβανδρονάτη, θα μπορούσε να αποτρέψει τη μετάδοση αρτηριακής επασβέστωσης σε ουραιμικούς ασθενείς. Αναφέρεται ότι οι αναστολείς της οστικής απορρόφησης δύναται να αποτρέψουν την επασβέστωση των αρτηριών σε ασθενείς με ουραιμία. Τέλος, τα αυξημένα επίπεδα ορού του BGP (Bone Gla Protein, οστεοκαλσίνη), αλλά όχι του MGP (serum Matrix Gla Protein) μπορούν να συσχετιστούν με την έναρξη της

αρτηριακής επασβέστωσης στον ουραιμικό ασθενή και μείωση των επιπέδων του BGP ορού. Το τελευταίο θα μπορούσε να αποτελέσει δείκτη για την παρακολούθηση της θεραπείας των ασθενών με ιβανδρονάτη. Ένα από τα συμπεράσματα της μελέτης ήταν ότι η επασβέστωση του έσω τοιχώματος της αρτηρίας συνδέεται με την οστική απορρόφηση.<sup>[65]</sup>

Άλλη μελέτη έδειξε ότι η δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη προάγει την αγγειακή επασβέστωση σε ουραιμικούς αρουραίους μειώνοντας τη σύνθεση Φετουίνης-A στο ήπαρ. Στη μελέτη αυτή, τα μέτρια επίπεδα πρωτεϊνικού περιορισμού προάγουν φλεγμονή και υποσιτισμό υπό δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας φωσφόρου, αλλά όχι υπό δίαιτα χαμηλού φωσφορικού περιεχομένου. Πιο συγκεκριμένα τα αποτελέσματά υποδεικνύουν ότι ο περιορισμός του φωσφόρου με περιορισμό της διαιτητικής πρωτεΐνης προάγει την αγγειακή επασβέστωση μειώνοντας το συστηματικό επίπεδο Φετουίνης-A και αυξάνοντας τα ιζήματα φωσφορικού ασβεστίου στον ορό. Τα προηγούμενα οδηγούν σε φλεγμονή και υποσιτισμό σε ουραιμικούς αρουραίους που τροφοδοτούνται με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε φώσφορο.<sup>[66]</sup>

Οι ίδιοι ερευνητές είχαν σαν σκοπό τον προσδιορισμό του βασικού μηχανισμού που συνδέει την πολύ χαμηλή πρωτεϊνική δίαιτα με επιβλαβείς επιδράσεις στους ουραιμικούς αρουραίους. Η μελέτη ανέδειξε ότι η δίαιτα αυτή ενισχύει τη φλεγμονή, τον υποσιτισμό και τις αγγειακές επασβεστώσεις. Πιο αναλυτικά οι αρουραίοι χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες, ακολουθούσαν μια φυσιολογική δίαιτα (φώσφορος 1.2%, πρωτεΐνη 19%) ή δίαιτες που περιείχαν 0.3% αδενίνη, υψηλό φώσφορο και κανονική πρωτεΐνη (φώσφορος 1.2%, πρωτεΐνη 19%), υψηλό φώσφορο και πολύ χαμηλή πρωτεΐνη (φώσφορος 1.2%, πρωτεΐνη 2.5%) χαμηλό φώσφορο και πολύ χαμηλή πρωτεΐνη (φώσφορος 0.3%, πρωτεΐνη 2.5%). Μετά από 6 εβδομάδες, μετρήθηκαν το σωματικό βάρος, βιοδείκτες ούρων (κρεατινίνη και φωσφορικά), βιοδείκτες ορού αίματος (ουρία, κρεατινίνη, παράγοντας ανάπτυξης ινοβλαστών 23, αλβουμίνη και Φετουίνης-A), συστηματικοί φλεγμονώδεις δείκτες (παράγοντας νέκρωσης όγκου ορού άλφα και ουρική 8-υδροξυ-2'-δεοξυγουανοσίνη), επίπεδα ηπατικού mRNA, καθώς και το περιεχόμενο ασβεστίου στην αορτή και ιζήματα φωσφορικού ασβεστίου ορού. Η μελέτη κατέληξε ότι η δίαιτα πολύ χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη

ενίσχυε τη συστηματική φλεγμονή, τον υποσιτισμό και την αγγειακή επασβεστώση σε ουραιμικούς αουραιούς, ανεξαρτήτως της φόρτωσης με φώσφορο. Επιπλέον, ο έλεγχος διατροφικού φωσφόρου απέτρεψε τις επασβεστώσεις αλλά δεν μπορούσε να αποτρέψει την επαγόμενη από τη χαμηλή πρωτεϊνική πρόσληψη φλεγμονή και υποσιτισμό. Τα επίπεδα καθίζησης φωσφορικού ασβεστίου στον ορό συσχετιζόνταν στενά με τα επίπεδα φλεγμονής, υποσιτισμού και αγγειακών επασβεστώσεων. Δείχθηκε ότι η χαμηλή πρωτεϊνική διαίτα ενισχύει εν μέρει τις αγγειακές επασβεστώσεις μειώνοντας το συστηματικό επίπεδο Φετουίνης-A και αυξάνοντας συστηματικά επίπεδα ιζήματος φωσφορικού ασβεστίου σε ουραιμικούς αουραίους. Τέλος, ο σχηματισμός ιζήματος φωσφορικού ασβεστίου και η αγγειακή επασβεστώση παρεμποδίστηκε σχεδόν πλήρως με το περιορισμό φωσφόρου.<sup>[67]</sup>

Άλλοι ερευνητές μελέτησαν την επίδραση της L-λυσίνης στις αγγειακές επασβεστώσεις. Αρσενικοί αουραίοι ηλικίας 13 εβδομάδων χωρίστηκαν τυχαία σε τέσσερις ομάδες: διαίτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη, ομάδα διαίτας χαμηλής πρωτεΐνης + αδενίνη, ομάδα διαίτας χαμηλής πρωτεΐνης + αδενίνη + γλυκίνη, ως ομάδα ελέγχου αμινοξέος και τέλος διαίτα χαμηλής πρωτεΐνης + αδενίνη + L-λυσίνη. Σε ηλικία 18 εβδομάδων, η ομάδα της χαμηλής πρωτεΐνης δεν εμφάνισε επασβεστώσεις αγγείων, ενώ οι ομάδες με τις αδενίνη και γλυκίνη είχαν συγκρίσιμα επίπεδα σοβαρών επασβεστώσεων. Η συμπλήρωση L-λυσίνης σχεδόν εν μέρει βελτίωσε τις επασβεστώσεις. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα ασβεστίου ορού στην ομάδα της λυσίνης ήταν ελαφρώς αλλά σημαντικά υψηλότερα από ότι στις ομάδες αδενίνης και γλυκίνης. Η διατροφική L-λυσίνη ισχυρά κατέστειλε τα επίπεδα παραθορμόνης στην ομάδα αδενίνης και υποστήριζε έναν κατάλληλο οστό-αγγειακό άξονα. Ο συντηρημένος προσανατολισμός του υδροξιαπατίτη στην ομάδα της L-λυσίνης κατέδειξε τις προστατευτικές επιδράσεις της λυσίνης στο οστό. Η διατροφική L-λυσίνη αύξησε τα επίπεδα αλανίνης, προλίνης, αργινίνης και ομοαργινίνης αλλά όχι λυσίνης. Οι αναλύσεις in vitro κατέδειξαν ότι η αλανίνη και η προλίνη αναστέλλουν την απόπτωση του καλλιεργημένου αγγειακού λείου μυϊκού κυττάρου. Η μελέτη συμπέρανε ότι η διατροφική συμπλήρωση της L-λυσίνης βελτίωσε τις αγγειακές επασβεστώσεις



τροποποιώντας σημαντικά μονοπάτια που επιδεινώνουν τις επασβεστώσεις.<sup>[68]</sup>

### 2.3 Υδατάνθρακες

Στην ομάδα των υδατανθράκων περιλαμβάνονται οι σύνθετοι και οι απλοί υδατάνθρακες, όπως είναι το άμυλο και τα απλά σάκχαρα αντιστοίχως. Υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν την πρόσληψη υδατανθράκων με τις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις.

Προοπτική μελέτη με δείγμα 401 υγιείς προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες από τη Health Women Study κατέδειξε ότι η πρόσληψη υδατανθράκων ήταν αντίστροφα συνδεδεμένη με τη στεφανιαία, αλλά όχι με την αορτική επασβέστωση, πέντε έτη μετά την εμμηνόπαυση. Πιο αναλυτικά, η διατροφική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ανάκλησης 24ωρου. Αναδείχθηκε ότι η πρόσληψη υδατανθράκων (43% της συνολικής ενέργειας) επιδρούσε προστατευτικά έναντι της στεφανιαίας επασβέστωσης, παρά τη δυσμενή επίδρασή της στα επίπεδα λιπιδίων ορού. Όταν πραγματοποιήθηκε περαιτέρω προσαρμογή για το επίπεδο των λιπιδίων στον ορό αίματος η πρόσληψη των υδατανθράκων συσχετίστηκε με αύξηση της προστατευτικής δράσης τους. Η εξήγηση που δόθηκε από τους ερευνητές για αυτό το φαινομενικά παράδοξο αποτέλεσμα είναι ότι η υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων (ως ποσοστό της συνολικής ενέργειας) σχετίζεται με χαμηλότερη πρόσληψη λίπους και συνολικής ενέργειας καθώς και υψηλότερη λήψη φυτικών ινών.<sup>[1]</sup>

Μια μεγάλη μελέτη διατομής με δείγμα 5496 άνδρες και γυναίκες, χωρίς ιστορικό Σακχαρώδους Διαβήτη και Καρδιαγγειακής Νοσηρότητας χρησιμοποίησε ημερολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων με 127 είδη τροφίμων. Η μελέτη παρατήρησε ότι η κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης δεν συσχετίστηκε με αγγειακές επασβεστώσεις. Η εξήγηση που δόθηκε είναι ότι η πρόσληψη δημητριακών ολικής άλεσης μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου δια μέσω μηχανισμών αλλά όχι μέσω της άμεσης μείωσης της αθηροσκλήρωσης.<sup>[69]</sup>

Δεν υπάρχουν μελέτες με σκοπό τη διερεύνηση της διαιτητικής πρόσληψης σακχάρων στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις. Στο ευρύ επιστημονικό φάσμα παρατηρείται ότι ο Σακχαρώδης Διαβήτης, το Μεταβολικό Σύνδρομο, η

αντίσταση στην ινσουλίνη, τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος, τα αυξημένα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1C) καθώς και τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων αποτελούν ισχυρούς παράγοντες κινδύνου για επασβεστώσεις σε αορτή <sup>[70]</sup>, καρωτίδες <sup>[71]</sup> και στεφανιαία αρτηρία <sup>[72,73]</sup>. Επιπλέον, οι συγκεκριμένοι παράγοντες εν δυνάμει συσχετίζονται με υψηλές βαθμολογήσεις της αορτικής και στεφανιαίας επασβεστώσης <sup>[74,75]</sup>.

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ανθρώπινα λεία μυϊκά κύτταρα αορτής, παρατηρήθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης μετρίως αυξάνουν την επασβεστώση των συγκεκριμένων κυττάρων και την έκφραση των δεικτών σχηματισμού οστού <sup>[76]</sup>. Οι ερευνητές ανέλυσαν ότι οι επασβεστώσεις προέκυπταν με επαγωγή της οστεοβλαστικής δια-διαφοροποίησης και εναπόθεσης ενδοκυτταρικού ασβεστίου μέσω της BMP-2 (bone morphogenetic protein-2)/Cbfa-1 που δύναται να αποκλειστεί μερικώς από την πρωτεΐνη νογκίνη.

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους Sprague–Dawley οι οποίοι τροφοδοτούνταν με 10% φρουκτόζη στο πόσιμο νερό για 12 εβδομάδες παρουσίασαν ήπια υπέρταση, ινσουλινοαντίσταση, υπερινσουλιναιμία και υπεργλυκεριδαιμία. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, οι αρουραίοι που έλαβαν φρουκτόζη παρουσίασαν αυξημένη εναπόθεση ασβεστίου στην αορτή, ακανόνιστες ελαστικές ίνες στο μέσο στρώμα του τοιχώματος του αγγείου. Επιπλέον, η συγκέντρωση φωσφόρου στο πλάσμα, το παράγωγο ασβεστίου-Φωσφόρου, η δραστηριότητα αλκαλικής φωσφατάσης και η περιεκτικότητα σε αορτικό ασβέστιο αυξήθηκαν σημαντικά. Οι ερευνητές εξήγησαν ότι η ινσουλινοαντίσταση επάγει επασβεστώση αορτής σε αρουραίους που τρέφονται με φρουκτόζη. Πολλά στοιχεία αποδεικνύουν ότι η επαγωγή της οστεογονικής μετάβασης των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων (VSMC) σχετίζονται με τις αγγειακές επασβεστώσεις. <sup>[77]</sup>

Φαίνεται λοιπόν ότι η διατροφή πλούσια σε φρουκτόζη προάγει υπεργλυκαιμία και υπερινσουλιναιμία, τα οποία θα μπορούσαν να αυξήσουν την ενεργότητα της αλκαλικής φωσφατάσης, την έκφραση του mRNA, της οστικής μορφογενετικής πρωτεΐνης 2 (BMP2), του παράγοντα δέσμευσης πυρήνα άλφα 1 (Cbfa-1), οστεοποντίνης και Pit-1. Επίσης, ρυθμίζεται προς τα κάτω η έκφραση οστεοπροτογερίνης και MGP, τα οποία είναι κρίσιμα για την

παθογένεια των αγγειακών επασβεστώσεων, καθώς αυτά τα κύτταρα που “μοιάζουν” με οστεοβλάστες μπορούν στη συνέχεια να ρυθμίσουν την παραγωγή της μήτρας και την επακόλουθη επασβέστωση.<sup>[77]</sup>

Επιπλέον, η υψηλή σίτιση φρουκτόζης συσχετίστηκε με πρόωρη αύξηση της παραγωγής ROS από την αορτή, καρδιά και κυκλοφορικά πολυμορφοπύρνα κύτταρα συσχετισμένα με ενισχυμένους δείκτες οξειδωτικού στρες. Έχει δειχθεί ότι το οξειδωτικό στρες παίζει σημαντικό ρόλο στην αγγειακές επασβεστώσεις. Το οξειδωτικό στρες οδηγεί σε αύξηση της οξειστερόλης χολεστέρας -3b, 5a, 6b-τριόλη και στον σχηματισμό οζιδίων ασβεστίου, εναπόθεση ασβεστίου και δραστηριότητα της Αλκαλικής Φωσφατάσης στα VSMCs. Επίσης, το οξειδωτικό στρες συνδέεται με τη μεταβολή και μεταγωγή σήματος και γονιδιωματικών διαδικασιών<sup>[77]</sup>.

Παράλληλα φαίνεται ότι οι γαλακτοολιγοσακχαρίτες (πρεβιοτικά) δύναται να οδηγήσουν σε μείωση των καρδιαγγειακών επασβεστώσεων. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους των οποίων η δίαιτα περιείχε β1-4 γαλακτοολιγοσακχαρίτες. Ο μηχανισμός που παρατηρήθηκε ήταν διαμέσω της αυξημένης απορρόφησης μαγνησίου και κατ’ επέκταση της αύξησης των επιπέδων μαγνησίου στον ορό με συνέπεια τη μείωση συσσώρευσης ασβεστίου στην καρδιά και νεφρούς, ως αποτέλεσμα της λήψης των συγκεκριμένων πρεβιοτικών.<sup>[78]</sup>

Μια συγχρονική μελέτη 22.210 ενήλικων ανδρών και γυναικών, με μέση ηλικία 40 ετών, διερεύνησε τη σχέση κατανάλωσης ζαχαρωμένων ανθρακούχων ποτών με τις επασβεστώσεις στεφανιαίας αρτηρίας. Η κατανάλωση αναψυκτικών αξιολογήθηκε με τη χρήση ενός επικυρωμένου ερωτηματολογίου συχνότητας τροφίμων και η επασβέστωση στεφανιαίας αρτηρίας με τομογραφία. Τα ευρήματά της μελέτης υποδήλωναν ότι η κατανάλωση αναψυκτικών υψηλής περιεκτικότητας σε ζάχαρη συσχετίστηκε με υψηλότερο επιπολασμό και βαθμό επασβέστωσης στεφανιαίας αρτηρίας σε ασυμπτωματικούς ενήλικες, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και Σακχαρώδους Διαβήτη. Πιο αναλυτικά, οι συμμετέχοντες με την υψηλότερη κατανάλωση ζαχαρούχων αναψυκτικών (>5φ/ βδομάδα) εμφάνισαν το υψηλότερο σκορ επασβέστωσης στεφανιαίας αρτηρίας συγκριτικά με αυτούς που δεν κατανάλωναν καθόλου τα αναψυκτικά. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η κατανάλωση ζαχαρούχων αναψυκτικών ενεργοποιούν την

υποκλινική αθηροσκλήρωση στεφανιαίας αρτηρίας. Μια πλειάδα καρδιομεταβολικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της αρτηριακής πίεσης, των αυξημένων επιπέδων λιπιδίων, γλυκόζης και Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), πιθανόν να σχετίζονται με την αυξημένη κατανάλωση ζαχαρούχων αναψυκτικών. Η προσθήκη ζάχαρης στα αναψυκτικά αυξάνει την κατανάλωση ενέργειας, οδηγώντας σε αύξηση βάρους, ινσουλινοαντίσταση, β-κυτταρική δυσλειτουργία.<sup>[79]</sup>

Επιπλέον, το σιρόπι καλαμποκιού υψηλής περιεκτικότητας σε φρουκτόζη, καθώς επίσης η γλυκόζη που χρησιμοποιείται συνήθως ως γλυκαντικό στα αναψυκτικά, αυξάνει τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, μειώνει την καλή χοληστερόλη (HDL-C) και έχει ως αποτέλεσμα την έκτοπη εναπόθεση λιπιδίων και αντίσταση στην ινσουλίνη. Επίσης, αναφέρθηκε ότι η κατανάλωση αναψυκτικών έχει συνδεθεί με αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών, συμπεριλαμβανομένων των CRP, ιντερλευκίνης-6 και υποδοχείς παράγοντα νέκρωσης όγκου 1 και 2.<sup>[79]</sup>

Ως εκ τούτου, τόσο η υψηλή πρόσληψη γλυκόζης όσο και τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης μπορούν να προστεθούν στον κατάλογο των παραγόντων που προάγουν αγγειακές επασβεστώσεις. Η ινσουλίνη βρέθηκε να επιταχύνει την εναπόθεση ασβεστίου σε ανθρώπινα VSMCs, η οποία συνοδεύτηκε από μειωμένη σύνθεση οστεοπροτογερίνης.<sup>[80]</sup> Επιπλέον υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης με θεραπεία ινσουλίνης οδήγησαν σε αύξηση [<sup>3</sup>H]-Θυμιδίνης, δραστηριότητα της αλκαλικής Φωσφατάσης και τον αριθμό των οζιδίων και της περιοχής κολλαγόνου στα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών, δεδομένο που υποδηλώνει ότι η ινσουλίνη δύναται να προωθήσει τον οστεοβλαστική λειτουργία και πολλαπλασιασμό.<sup>[81]</sup>

Αναφορικά με το γλυκαιμικό δείκτη και γλυκαιμικό φορτίο, σε Κορεάτικη μελέτη επιπολασμού, με 28.429 άνδρες και γυναίκες, χωρίς ιστορικό διαβήτη ή καρδιαγγειακής νόσου προέκυψε ότι ο υψηλός γλυκαιμικός δείκτης και γλυκαιμικό φορτίο συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα και βαθμό της καρδιαγγειακής επασβεστώσης, με το γλυκαιμικό φορτίο να συσχετίζεται πιο ισχυρά. Υποδεικνύοντας ότι η ποσότητα και η ποιότητα των υδατανθράκων μπορεί να αποτελούν βασικούς παράγοντες στα πρώτα στάδια της αθηροσκλήρωσης. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, ο λόγος του CAC score, συγκρίνοντας το υψηλότερο με το χαμηλότερο πεμπτημόριο του γλυκαιμικού

δείκτη και γλυκαιμικού φορτίου ήταν 1.74 (95% ΔΕ: 1.08-2.81) και 3.04 (95% ΔΕ:1.43-6.46), αντίστοιχα.<sup>[82]</sup>

Η διερεύνηση της σχέσης της κατανάλωσης των φρούτων και λαχανικών με τις επασβεστώσεις πραγματοποιήθηκε με τη μελέτη CARDIA. Έπειτα από 20 έτη παρακολούθησης 2.506 υγείων ατόμων, αναδείχτηκε ότι τα άτομα που κατανάλωναν 7-9 μερίδες φρούτων και λαχανικών ημερησίως, είχαν 26% λιγότερες πιθανότητες εμφάνισης επασβεστώσεων (ΣΛ: 0.74, 95% ΔΕ: 0.56-0.99) σε σύγκριση με το κατώτερο τριτημόριο κατανάλωσης. Η συσχέτιση παρέμεινε σημαντική έπειτα από προσαρμογή άλλων διατροφικών μεταβλητών.<sup>[83]</sup>

### **3. Μέταλλα**

Η παρούσα εργασία καλύπτει τα δεδομένα σε σχέση με ασβέστιο, φώσφορο και μαγνήσιο, καθώς δεν ανευρέθηκαν μελέτες σε ανθρώπους ή ζώα με σκοπό τη διερεύνηση της επίδρασης άλλων μετάλλων στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις.

#### **3.1 Ασβέστιο**

Το ασβέστιο είναι ένα μέταλλο ζωτικής σημασίας, απαραίτητο για την ολοκλήρωση βασικών και θεμελιωδών λειτουργιών. Στο εξωκυτταρικό περιβάλλον, το ασβέστιο συμπεριφέρεται ως μείζων πρωτεϊνικός συμπάραγοντας που διασφαλίζει την ακεραιότητα της μεμβράνης του πλάσματος. Επίσης αποτελεί το κύριο συστατικό του ανόργανου μέρους του οστού (υδροξυαπατίτη), σημαντικό για την αντοχή των οστών. Παράλληλα το ασβέστιο λαμβάνει χώρα σε ενδοκυττάρια λειτουργίες όπως είναι η συστολή των μυών, η συμμετοχή στη δράση σε ορισμένους τύπους νευρικών κυττάρων και η δράση ως ενδοκυτταρικός δεύτερος αγγελιοφόρος, τροποποιεί ποικίλες κυτταρικές διεργασίες όπως μίτωση, γονιδιακή έκφραση, μεταβολισμός ενέργειας, κυτταρικός θάνατος.<sup>[84]</sup>

Επιπλέον, έχει προταθεί ότι το ασβέστιο συμβάλει στη καρδιαγγειακή λειτουργία, μέσω της μείωσης της εντερικής απορρόφησης λιπιδίων, αύξησης της απέκκρισης λιπιδίων, και μείωσης χοληστερόλης ορού.<sup>[84]</sup> Υπάρχουν

στοιχεία που υποδηλώνουν ότι τα ιόντα ασβεστίου ενεργούν ως βασικά σημεία στον έλεγχο της κυτταρικής λιπιδικής ομοιόστασης, γεγονός που υποδηλώνει ότι το προφίλ  $ERCa^{2+}$  αποτελεί σημαντική ρυθμιστική αρχή βασικής ευαισθησίας του μηχανισμού ανίχνευσης στερόλης.<sup>[85]</sup> Ερευνητικές μελέτες υποδεικνύουν τη συσχέτιση μεταξύ ασβεστίου την πρόσληψη με μικρές μειώσεις της αρτηριακής υπέρτασης.<sup>[86]</sup> Η διατήρηση των επιπέδων ασβεστίου ορού σε στενά όρια, μέσω ρυθμιστικών μηχανισμών είναι ζωτικής σημασίας για την ολοκλήρωση των παραπάνω διεργασιών. Πιθανόν, αυτός να είναι ο λόγος που η πρόσληψη του ασβεστίου, σπάνια συνδέεται με τα επίπεδα του στον ορό.<sup>[84]</sup>

Έχει παρατηρηθεί ότι η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου είναι κρίσιμη για την υγεία του σκελετού. Από την ηλικία των 50 ετών και άνω. Τόσο για τις γυναίκες όσο και για τους άντρες, οι συνιστώμενες προσλήψεις για το ασβέστιο (RNI) είναι τουλάχιστον 1.000 mg, ενώ για τη βιταμίνη D 800 IU, ανά ημέρα.<sup>[87]</sup> Γενικά για τους οστεοπορωτικούς ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για την οστεοπόρωση συνιστάται ο συνδυασμός συμπληρωματικής χορήγησης ασβεστίου και βιταμίνης D.<sup>[87]</sup> Σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές για τη διάγνωση και τη θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, προτείνεται η διατροφική πρόσληψη ασβεστίου. Αναφέρεται ότι εάν οι άνθρωποι δεν μπορούν να καλύψουν τις ανάγκες του ασβεστίου, μέσω της διατροφικής οδού, η οποία είναι η προτεινόμενη, μπορεί να παρέχεται συμπληρωματικό ασβέστιο.<sup>[87]</sup>

Πριν περίπου 10 έτη, η δημοσίευση της Αυστραλέζικης μελέτης του Ώκλαντ,<sup>[88]</sup> με σκοπό τη διερεύνηση της επίδρασης του συμπληρωματικού ασβεστίου στο καρδιαγγειακό σύστημα, σε υγιής μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (μέσης ηλικίας 74 ετών), στάθηκε αφορμή για μια μεγάλη ερευνητική συζήτηση και αντιπαράθεση, έως τις μέρες μας, γύρω από τη σχέση του συμπληρωματικού ασβεστίου και του καρδιαγγειακού κινδύνου. Υπάρχει εκτενής ανάλυση στη βιβλιογραφία για το ρόλο της αυξημένης πρόσληψης ασβεστίου, μέσω διατροφής αλλά και συμπληρωμάτων, στον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων, ενώ παράλληλα διερευνώνται οι πιθανοί μηχανισμοί που συνδέουν τη παραπάνω σχέση. Διάφορα δεδομένα παρουσιάζονται, όπως η εμφάνιση επασβεστώσεων, καθώς και η επίδραση του ασβεστίου στη λειτουργία των αγγειακών κυττάρων και στη θρόμβωση αίματος, με υποδοχείς

που ανιχνεύουν το ασβέστιο, πιθανώς μεσολαβώντας σε αυτά τα αποτελέσματα. Στην παρούσα εργασία αναλύεται ο πιθανός ρόλος του ασβεστίου (διαιτητικό και συμπληρωματικό) στην εξέλιξη των καρδιαγγειακών επασβεστώσεων.

### **3.1.1 Η επίδραση του διαιτητικού και συμπληρωματικού ασβεστίου στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις.**

Τα τελευταία έτη, έχει αναδυθεί το ζήτημα της σχέσης μεταξύ της αυξημένης πρόσληψης ασβεστίου με τις ενδεχόμενες επιβαρυντικές επιπτώσεις στην αγγειακή επασβεστωση και τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Επιπλέον, ανακύπτουν ανησυχίες για το ρόλο των πηγών ασβεστίου (διαιτητικό ή/και συμπληρωματικό ασβέστιο) στις καρδιαγγειακές ασβεστώσεις και ειδικά στη Στεφανιαίες αρτηρίες. Υπάρχουν λίγες μελέτες που διερευνούν τη σχέση μεταξύ διαιτητικού ή/και συμπληρωματικού ασβεστίου στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες αφορούν υγιείς συμμετέχοντες, χωρίς χρόνια νεφρική νόσο ή άλλες κλινικές καταστάσεις. Επιπλέον, στις περισσότερες δεν γίνεται διαχωρισμός των υποομάδων των οστεοπορωτικών συμμετεχόντων από τους γενικά υγιείς ανθρώπους.

Μεγάλη κλινική δοκιμή, με δείγμα 1471 υγιής μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με κατανάλωση ασβεστίου 1 g/ημέρα, σε 5 έτη παρακολούθησης και 323 υγιείς άνδρες με κατανάλωση ασβεστίου 600 ή 1200 mg /ημέρα σε 2 ετή παρακολούθησης, ανέδειξε ότι η πρόσληψη ασβεστίου ήταν σημαντικά υψηλότερη στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, χωρίς αορτική επασβεστωση, κατά την έναρξη και στο 5ετες follow up. Αναλυτικότερα, δεν υπήρξε σχέση της διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου, καθώς και της συμπληρωματικής χορήγησης ασβεστίου, με μεταβολές στον επιπολασμό της επασβεστωσης κοιλιακής αορτής, στην πάροδο του χρόνου. Επιπλέον, η συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου δεν φάνηκε να σχετίζεται με το σκορ επασβεστωσης στεφανιαίας αρτηρίας, στους άνδρες.<sup>[89]</sup>

Η Μελέτη Framingham με δείγμα 690 υγιής γυναίκες και 588 υγιής άνδρες, ηλικίας 36 έως 83 ετών, διερεύνησε τη σχέση μεταξύ πρόσληψης διατροφικού και συμπληρωματικού ασβεστίου με την επασβεστωση της στεφανιαίας αρτηρίας. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα υψηλά επίπεδα

ασβεστίου (το υψηλότερο τεταρτημόριο του συνολικού ενεργειακά προσαρμοσμένου ασβεστίου η πρόσληψη ήταν 1558-2821 mg/ημέρα στις γυναίκες και 1047-3050mg/d στους άνδρες) δεν συσχετίστηκε με αυξημένη επασβέστωση της στεφανιαίας αρτηρίας.<sup>[90]</sup>

Αναδρομική μελέτη με δείγμα 2710 άνδρες και 1143 γυναίκες, εκ των οποίων 626 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μελέτησε τη σχέση επιπέδων διαιτητικού ασβεστίου με το CAC score. Χρησιμοποιήθηκε ένα 24ωρο ημερολόγιο καταγραφής τροφίμων, επίσης κανένας εθελοντής δεν έλαβε συμπλήρωμα ασβεστίου. Η μελέτη δεν έδειξε συσχέτιση μεταξύ του διαιτητικού ασβεστίου και του σκορ επασβέστωσης στεφανιαίας αρτηρίας. Επιπλέον, φάνηκε ότι η πρόσληψη του διαιτητικού ασβεστίου συσχετίστηκε με το λιπιδαιμικό προφίλ αλλά όχι με την αρτηριακή πίεση, επίπεδα γλυκόζης νηστείας ή αντίσταση στην ινσουλίνη. Η διατροφική πρόσληψη ασβεστίου δεν επηρέασε τα επίπεδα ασβεστίου ή φωσφορικού άλατος στον ορό.<sup>[91]</sup>

Συγχρονική μελέτη με δείγμα 23.652 κορεάτες, χωρίς Χρόνια Νεφρική Νόσο ή κλινικά εμφανής καρδιαγγειακή νόσο, εκτίμησε τη σχέση της διατροφικής πρόσληψης ασβεστίου και φωσφόρου και των επιπέδων σκορ επασβέστωσης στεφανιαίας αρτηρίας. Αναδείχθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα ορού ασβεστίου, φωσφόρου και ασβεστίου-φωσφόρου παραγώγων σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα CAC score, αλλά δεν παρατηρήθηκε σχέση μεταξύ διατροφικού ασβεστίου και φωσφόρου με το CAC score.<sup>[92]</sup> Μια άλλη μελέτη με δείγμα 7553 υγιών ατόμων, συμπέρανε ότι τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου, φωσφόρου και των παραγώγων ασβεστίου φωσφόρου στον ορό σχετίζονται σημαντικά με την επασβέστωση αθηρωματικής στεφανιαίας πλάκας. Δεν κατέστη σαφές αν υπάρχει αιτιολογική σύνδεση.<sup>[93]</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι η συγκεκριμένη μελέτη διερευνούσε τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου στον ορό, που όπως καταδεικνύεται ελάχιστα συνδέονται με τη διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου, σε υγιή άτομα.

Μια μελέτη διατομής εξέτασε την επίδραση της διαιτητικής πρόσληψης ασβεστίου καθώς και συμπληρωματικής χορήγησης αυτού με υποκλινικά στοιχεία της CVD, όπως ήταν η επασβέστωση αθηρωματικής πλάκα στις στεφανιαία αρτηρία, καρωτιδική αρτηρία και κοιλιακή αορτή, και θνησιμότητας σε 720 διαβητικούς ασθενείς από τη Diabetes Heart Study. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση του διαιτητικού και συμπληρωματικού ασβεστίου με



επασβεστώσεις πλάκας, και μεγαλύτερος κίνδυνος θνησιμότητας εξαιτίας της αυξημένης πρόσληψης ασβεστίου. Από την άλλη, η χρήση συμπληρωμάτων ασβεστίου, άνω των 500mg ημερησίως, συσχετίστηκε με μειωμένη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες στις γυναίκες (HR: 0.62, 95% CI: 0.42, 0.92, P = 0.017).<sup>[94]</sup>

Μια πενταετής κλινική δοκιμή από το Auckland, διερεύνησε τη σχέση μεταξύ της πυκνότητας οστού και της επίπτωσης των καταγμάτων, σε ένα δείγμα 1471 υγιών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Οι εθελοντές χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: η μια ομάδα έλαβε συμπλήρωμα κιτρικού ασβεστίου 1000 mg/ημέρα ενώ η άλλη ομάδα έλαβε εικονικό φάρμακο. Η επανανάλυση της μελέτης παρατήρησε στατιστικά σημαντική αύξηση εμφράγματος του μυοκαρδίου στην ομάδα του συμπληρωματικού ασβεστίου συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Αυτό το εύρημα βασίστηκε σε αυτοαναφορά που επαληθεύτηκε από τους γιατρούς.<sup>[88]</sup> Δεν βρέθηκε αύξηση σε εγκεφαλικά επεισόδια ή αιφνίδιο θάνατο. Μετά την ανάλυση που περιελάμβανε γεγονότα που βρέθηκαν στην εθνική βάση δεδομένων των εισαγωγών νοσοκομείων και επανεξέταση των πιστοποιητικών θανάτου, δεν υπήρξε στατιστική σημαντικότητα.

Φινλανδική μελέτη παρατήρησης με δείγμα 10.000 υγιής γυναίκες, μέσης ηλικίας 57 ετών, σε 6ετες επανέλεγχο ανέδειξε ότι εκείνες που λάμβαναν συμπλήρωμα ασβεστίου με ή χωρίς βιταμίνη D εμφάνισαν 24% αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης Στεφανιαίας Νόσου συγκριτικά με εκείνες που δεν λάμβαναν μόνο μετά τη ρύθμιση για διαφορές στις δύο ομάδες.<sup>[95]</sup>

Η μελέτη Multi Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) με δείγμα 2742 άτομα, χωρίς καρδιαγγειακή ή νεφρική νόσο, αξιολόγησε την επίδραση της διατροφικής πρόσληψης και της συμπληρωματικής χορήγησης ασβεστίου στα καρδιαγγειακά. Οι κατηγορίες προσλήψεως ήταν οι εξής: 313,3, 540,3, 783, 1168,9 και 2157,4 mg/ημέρα. Το CAC υπολογίστηκε με τομογραφία και πραγματοποιήθηκε 10ετής επανέλεγχος. Οι ερευνητές κατέληξαν στο ότι η αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκλήρωσης, κατά τη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση, για εκείνους που δεν χρησιμοποιούσαν συμπληρώματα ασβεστίου. Ωστόσο, η χρήση συμπληρώματος ασβεστίου πιθανόν να αύξανε τον κίνδυνο για CAC. Τα ευρήματα υποδηλώνουν πληροφορίες ότι η συμπληρωματική χορήγηση

ασβεστίου δύναται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου, πιθανόν, μέσω αύξηση της αθηροσκλήρωσης, αφού το CAC σκορ είναι ισχυρός δείκτης της πρόγνωσης της αθηροσκλήρωσης.<sup>[96]</sup>

Μεγάλες κλινικές δοκιμές,<sup>[97-99]</sup> που εξέταζαν την επίδραση του ανθρακικού ασβεστίου με ή χωρίς τη χορήγηση βιταμίνης D στη συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων δεν ανέφεραν καμία σημαντική επίδραση της χρήσης συμπληρωμάτων ασβεστίου στο καρδιαγγειακό κίνδυνο ή θνησιμότητα σε δευτερογενείς αναλύσεις.

Πιο αναλυτικά η RECORD μελέτη με δείγμα μεγαλύτερο από 5.000 ενήλικες εκ των οποίων το 85% γυναίκες, ηλικίας άνω των 70 ετών, με 2 έως 5 έτη παρακολούθησης, δεν παρατήρησε συσχέτιση του συμπληρωματικού ασβεστίου με σημαντικές επιπτώσεις στη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά.<sup>[98]</sup>

Σε πενταετή διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη, με δείγμα 1400 γυναίκες, μέσης ηλικίας των 75 ετών, έλαβαν 1.200mg ανθρακικού ασβεστίου ανά ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Η ανάλυση παρουσίασε ότι το συμπληρωματικό ασβέστιο συνδέθηκε με μείωση του κινδύνου νοσηλείας και θνησιμότητας στις γυναίκες με προϋπάρχουσα αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο.<sup>[99]</sup>

Μια υπομελέτη της Women's Health Initiative Calcium and Vitamin D trial δεν διαπίστωσε διαφορά στο CAC score, έπειτα από 7 έτη παρακολούθησης, γυναικών που λάμβαναν 1000 mg στοιχειακού ασβεστίου και 400 IU βιταμίνη D3 ημερησίως σε μορφή συμπληρώματος, συγκριτικά με εκείνες που έλαβαν εικονικό φάρμακο.<sup>[100]</sup>

Δύο μεταanalύσεις πρότειναν μέχρι 25% αύξηση του σχετικού κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου μεταξύ των συμμετεχόντων στη μελέτη που έλαβαν συμπληρώματα ασβεστίου με ή χωρίς βιταμίνη D, έναντι αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.<sup>[101,102]</sup> Πιο αναλυτικά, η ανάλυση της WHI CaD αξιολογήθηκε με σκοπό τη περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου του συμπληρωματικού ασβεστίου, με ή χωρίς βιταμίνη D, στο καρδιαγγειακό κίνδυνο.<sup>[102]</sup> Ο Bolland και οι συνεργάτες, υπέθεσαν ότι η “προσωπική χρήση” συμπληρωμάτων ασβεστίου πιθανόν να λειτουργούσε καλυπτικά στην επιβαρυντική δράση του ασβεστίου στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, γι' αυτό το λόγο διερευνήθηκαν οι πιθανές συνεργιστικές επιδράσεις, μεταξύ της προσωπικής χρήσης του συμπληρωματικού ασβεστίου και την χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D για τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Αναφέρθηκε η

υπόθεση ότι άτομα με αυξημένες προσλήψεις ασβεστίου, κατά την έναρξη της μελέτης, θα μπορούσαν να εκτίθενται σε υψηλότερο κίνδυνο ως προς την έκθεσή στο συμπληρωματικό ασβέστιο.<sup>[103]</sup> Οι ίδιοι οι ερευνητές ανέφεραν ότι εκείνοι που κατανάλωναν ασβέστιο και βιταμίνη D, χωρίς προσωπικό ασβέστιο παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ιδιαίτερα έμφραγμα μυοκαρδίου. Από άλλους ερευνητές τονίστηκε ότι η επανεξέταση του υποσυνόλου των γυναικών που δεν λαμβάνουν τα δικά τους συμπληρώματα στη WHI, δεν ερμηνεύεται εύκολα, λόγω πιθανής απώλειας ισότιμης τυχαιοποίησης. Ένα άλλο ζήτημα που τέθηκε είναι ότι στα άτομα που λάμβαναν συμπλήρωμα ασβεστίου έκαναν αυτοαναφορά εμφάνισης του έμφραγμα μυοκαρδίου που πιθανόν να αποτελεί λανθασμένη εκτίμηση, αφού θεωρείται ότι η αυτοαναφορά δεν έχει το ίδιο βάρος με δεδομένα από δοκιμές με αυστηρές μεθόδους διαπίστωσης και εκτίμησης και μπορεί να εμφανιστεί "μεροληψία δημοσίευσης".<sup>[104]</sup>

Ωστόσο, άλλες μεταanalύσεις κατέληξαν σε διαφορετικά συμπεράσματα και δεν βρήκαν συνεπείς αποδείξεις από κλινικές δοκιμές ή μελέτες παρατήρησης στη συσχέτιση συμπληρωμάτων ασβεστίου και αυξημένου κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια.<sup>[105-107]</sup> Συγκεκριμένα στην ανάλυση του Chung και των συνεργατών του με 27 μελέτες παρατήρησης πραγματοποιήθηκε γραμμική και μη γραμμική ανάλυση. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης διαιτητικού ή ολικού ασβεστίου με τους κινδύνους για εγκεφαλικό, καρδιαγγειακό ή ισχαιμικό θνησιμότητα από καρδιακές παθήσεις. Δεν επέδειξαν αποτελέσματα μετα-ανάλυσης από κλινικές δοκιμές, λόγω της ετερογένειας των αποτελεσμάτων. Ωστόσο, 4 δοκιμές περιλαμβάνονται στη σύνοψη. Η WHI δεν έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ συμπληρωματικής χορήγησης ασβεστίου και βιταμίνης D στον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου ή εγκεφαλικού επεισοδίου στο πληθυσμό της μελέτης. Οι υπόλοιπες 3 δοκιμές δεν έδειξαν σημαντικές συσχετίσεις με καρδιαγγειακή νόσο.<sup>[107]</sup>

Παρά τον φαινομενικά μεγάλο αριθμό διαθέσιμων στοιχείων, αναφέρονται κάποιοι περιορισμοί από τους ερευνητές. Συγκεκριμένα, αναφέρεται ότι καμία από τις δοκιμές δεν είχε κύριο σκοπό την αξιολόγηση της επίδρασης των συμπληρωμάτων ασβεστίου στην καρδιαγγειακή ή στεφανιαία νόσο, με αποτέλεσμα την αύξηση των πιθανοτήτων για ψευδώς θετικά αποτελέσματα, ιδιαίτερα όταν πολλές δευτερογενείς εκβάσεις αξιολογούνται σε αναλύσεις

υποομάδων, έστω και αν υπάρχει μια θεωρητική δικαιολογία για τέτοια ανάλυση. Επίσης, πολλά αδημοσίευτα στοιχεία για τα καρδιαγγειακά συμβάματα συλλέχθηκαν και κρίθηκαν αναδρομικά.

Είναι σημαντικό να παρατηρήσουμε ότι η έρευνα επικεντρώνεται στη σχέση μεταξύ διαιτητικού ή/και συμπληρωματικού ασβεστίου με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Λιγότερες μελέτες διερευνούν το μηχανισμό καρδιαγγειακής επασβεστώσεως σε υγιείς ηλικιωμένους. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες δεν φέρουν το κριτήριο του διαχωρισμού μεταξύ των οστεοπορωτικών συμμετεχόντων οι οποίοι ενδεχομένως χρησιμοποιούν φάρμακα όπως διφωσφονικά από τους υγιείς ανθρώπους. Άλλα κριτήρια τα οποία είναι σημαντικό να ληφθούν υπόψη σε μελλοντική ανάλυση θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν την επιλογή ομοιογενών ομάδων συμμετεχόντων, προκειμένου να εξεταστούν οι άμεσες επιπτώσεις της συμπληρωματικής χορήγησης ασβεστίου στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις (φυσιολογικά υγιή άτομα έναντι ασθενών με οστεοπόρωση ή άλλες διαταραχές).

Αναφορικά με τη βιταμίνη D, προοπτικές μελέτες καταδεικνύουν την ανεπάρκεια βιταμίνης D ως έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θνησιμότητα από καρδιακή ανεπάρκεια και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο αλλά οι κλινικές δοκιμές είναι πολύ λίγες για να καταλήξουν σε συμπέρασμα. Σχετικά με τη χορήγηση της βιταμίνης D, σε μερικές μελέτες υπάρχουν ενδείξεις ότι η βιταμίνη D μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και τη θνησιμότητα όλων των αιτιών.<sup>[103]</sup> Έχει παρατηρηθεί ότι τα χαμηλά επίπεδα 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό έχουν συσχετιστεί με ένα δυσμενές προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου και αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.<sup>[108]</sup> Όμως η ανάλυση της σχέσης της βιταμίνης D με τις επασβεστώσεις πραγματοποιείται πιο κάτω.

Μέχρι τώρα η διαθέσιμη βιβλιογραφία εγείρει σημαντικά ερωτήματα, προκειμένου να καταλήξει η έρευνα σε συμπεράσματα, όπως ποια είναι τα επίπεδα ασβεστίου πάνω από τα οποία το ασβέστιο συσχετίζεται με επασβεστώσεις, καθώς και ποιες είναι οι πηγές ασβεστίου που σχετίζονται με αυτές. Απ' ότι παρατηρείται το διαιτητικό ασβέστιο είναι ασφαλές, ενώ το συμπληρωματικό ασβέστιο είναι εκείνο που διχάζει την έρευνα. Χρειάζεται περαιτέρω ανάλυση σχετικά με τις υψηλές προσλήψεις ασβεστίου, άνω των

2.000-2.500 mg/ημέρα και συγκεκριμένα τα επίπεδα που προκαλούν τοξικότητα και πιθανόν να προάγουν τις επασβεστώσεις. Ωστόσο, αναφέρεται ότι οι περισσότεροι άνθρωποι δεν μπορούν να φτάσουν αυτά τα επίπεδα. Υπάρχει μικρός αριθμός μελετών σε υγιείς ηλικιωμένους για τη διερεύνηση της επίδρασης του αυξημένου ασβεστίου στη πρόοδο αγγειακής επασβεστώσης.

Επιπλέον, μέχρι τώρα η διαθέσιμη βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι η πρόσληψη ασβεστίου άνω των 1200 mg/ημέρα δεν μπορεί να προσφέρει περαιτέρω οφέλη για την υγεία.<sup>[109]</sup> Ενώ, είναι σημαντική η αξιολόγηση της διάρκειας του συμπληρωματικού ασβεστίου καθώς και της προστατευτικής επίδρασης της βιταμίνης D.

Παρόλο που η εργασία αυτή δεν αναλύει την επίδραση της πρόσληψης ασβεστίου σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα περισσότερα διαθέσιμα στοιχεία υπογραμμίζουν ότι απαιτείται προσοχή στη χορήγηση συμπληρωματικού ασβεστίου σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια λόγω του κίνδυνου για αγγειακές υποτροπές.<sup>[110]</sup> Τα τελευταία 20 έτη υπάρχουν ισχυρά στοιχεία για την επίδραση της μακροχρόνιας χορήγησης συμπληρωματικού ασβεστίου στη Χρόνια Νεφρική Νόσο (ΧΝΝ). Πιο συγκεκριμένα αναφέρεται ότι προάγεται η αγγειακή επασβεστώση με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας, λόγω της συνύπαρξης υπερφωσφαταιμίας.<sup>[110]</sup>

Συνοψίζοντας, η διαθέσιμη βιβλιογραφία ανιχνεύει ότι το διαιτητικό ασβέστιο δεν επιδρά στις αγγειακές επασβεστώσεις, ενώ μεγαλύτερος λόγος γίνεται για τη σχέση συμπληρωματικής χορήγησης ασβεστίου και τις CAC. Αξιοσημείωτο είναι ότι τονίζεται η διατήρηση των επιπέδων ασβεστίου ορού σε στενά όρια, έτσι η πρόσληψη του ασβεστίου σπάνια συνδέεται με τα επίπεδα του στον ορό.

### **3.1.2. Πιθανοί μηχανισμοί πρόσληψης ασβεστίου και καρδιαγγειακής επασβεστώσης.**

Κατά καιρούς έχουν περιγραφεί πιθανοί μηχανισμοί που συνδέουν τα αίτια του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου από τα συμπληρώματα ασβεστίου, με ασαφή ακόμη συμπεράσματα. Η διαπίστωση της συσχέτισης του

συμπληρωματικού ασβεστίου με την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου αλλά όχι του διαιτητικού, στις περισσότερες μελέτες παρατήρησης, οδήγησε στην υπόθεση ότι η ταχεία και παρατεταμένη αύξηση των επιπέδων ασβεστίου ορού πιθανόν να διαδραματίζει κεντρικό ρόλο.<sup>[94]</sup>

Αναφέρεται ότι η οστεοπόρωση και η αρτηριακή επασβέστωση συμβαίνουν ταυτόχρονα αλλά σε αντίθετες κατευθύνσεις. Τα ιόντα φωσφόρου και ασβεστίου μεταφέρονται από το οστό στα αρτηριακά τοιχώματα σε δημιουργία κυττάρων με φαινότυπο οστού που έχουν μεταμορφωθεί από λεία μυϊκά κύτταρα.<sup>[111]</sup> Σε περίπτωση υπερφόρτωσης με φωσφορικό ασβέστιο, οι κρύσταλλοι τοποθετούνται παθητικά στο τοίχωμα των αγγείων και στο μυοκάρδιο. Επιπλέον, προσφάτως καταδεικνύεται η συμβολή ιόντων ασβεστίου στην διέγερση του ΡιΤ 1, φωσφορικό άλας εξαρτώμενο από το νάτριο τύπου III cotransporter, από κύτταρα λείου αγγειακού μυός (VSMCs), τα οποία μπορούν να επιτρέψουν στα φωσφορικά ιόντα να συσσωρευτούν ενδοκυτταρικά. Αναφέρεται ότι τα φωσφορικά ιόντα ενεργοποιούν την ανάπτυξη των VSMC σε έναν οστεοχονδρονικό φαινότυπο.<sup>[111]</sup> Παράλληλα, το ασβέστιο προκαλεί την απελευθέρωση δομές που μοιάζουν με κυστίδια μήτρας από βιώσιμα VSMCs και από αποπτωτικά VSMC που δρουν ως πυρήνες για την καθίζηση εξωκυτταρικού φωσφορικού ασβεστίου.<sup>[112]</sup> Τέλος, το ασβέστιο μειώνει την έκφραση των αναστολέων της επασβέστωσης.<sup>[113]</sup>

### 3.1.3 Τρέχουσες Συστάσεις

Το Ινστιτούτο Ιατρικής (IOM) συνιστά για άνδρες και γυναίκες ηλικίας 19-50 ετών, κατανάλωση 1000 mg ασβεστίου ανά ημέρα, ενώ για γυναίκες άνω των 50 ετών και άνδρες άνω των 70 ετών, τα επίπεδα πρόσληψης συνιστάται να αυξάνονται στα 1200 mg/ημέρα. Αναφέρεται ότι οι υψηλότερες δόσεις δεν προσφέρουν επιπλέον οφέλη για την υγεία.<sup>[114]</sup>

Η American Society for Bone and Mineral Research Professional Practice Committee, τονίζει ότι τα διαθέσιμα στοιχεία δεν μπορούν να οδηγήσουν στο συμπέρασμα ότι η συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου σχετίζεται με καρδιαγγειακά συμβάματα <sup>[115]</sup>. Επιπλέον η θέση των Εθνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης και Αμερικανικής Εταιρείας Προληπτικής Καρδιολογίας ήταν η εξής «υπάρχουν μέτρια στοιχεία (επίπεδο Β) ότι το ασβέστιο με ή χωρίς

ταυτόχρονη λήψη βιταμίνης D από τα τρόφιμα ή τα συμπληρώματα δεν έχει σχέση (ευεργετική ή επιβλαβής) με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, θνησιμότητας ή θνησιμότητας από γενική αιτία σε συνολικά υγιείς ενήλικες αυτή τη στιγμή.» Επεκτείνοντας τη θέση τους, ανέφεραν ότι τα διαθέσιμα στοιχεία υποστηρίζουν ότι η μέγιστη δόση που ορίζεται στο εύρος 2000 με 2500 mg ασβεστίου θεωρείται ασφαλής.<sup>[116]</sup>

Επιπλέον, η US Preventive Services Task Force, σε πρόσφατη έκθεση καταλήγει στο συμπέρασμα ότι "τα τρέχοντα αποδεικτικά στοιχεία είναι ανεπαρκή για να εκτιμηθεί η ισορροπία για το αν ωφελεί ή βλάπτει η καθημερινή συμπλήρωση ασβεστίου άνω των 1000 mg και βιταμίνης D άνω των 400 IU για τη πρωτογενή πρόληψη των καταγμάτων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες".<sup>[117]</sup>

Αναφέρεται ότι η συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου οδηγεί σε κάλυψη ή υπερκάλυψη των ημερήσιων αναγκών σε ασβέστιο. Άνω του 40% του συνολικού πληθυσμού των ΗΠΑ και το 65% των γυναικών ηλικίας άνω των 71 ετών χρησιμοποιούν συμπληρωματικό ασβέστιο. Αναφορές παρουσιάζουν ότι τα συμπληρώματα ασβεστίου συμβάλλουν σε υψηλές προσλήψεις ασβεστίου. Επιπλέον, δεν έχει δειχθεί περεταίρω όφελος της αυξημένης πρόσληψης ασβεστίου στην σκελετική υγεία, ενώ η μέση διατροφική πρόσληψη ασβεστίου μεταξύ των ενηλίκων (σε όλες τις ηλικιακές ομάδες) είναι περίπου 700 έως 1000 mg/ημέρα,<sup>[104]</sup> τα οποία μπορεί να επιτευχθούν καταναλώνοντας 2 με 3 μερίδες τροφών υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο, συμπεριλαμβανομένου του γάλακτος, γιαουρτιού, τυριού, λιπαρών ψαριών, και φυλλωδών λαχανικών. Τα συμπληρώματα δύναται να χρησιμοποιηθούν ως επικουρικό βοήθημα, αλλά με προσοχή της υπερκάλυψης ασβεστίου. Ωστόσο έχει αναφερθεί ότι τα περισσότερα άτομα δεν χρειάζονται πάνω από 500 mg συμπληρωματικού ασβεστίου για να καλύψουν τις καθημερινές τους ανάγκες, αν δεν καλύπτονται μόνο από τη δίαιτά τους. Τέλος, σημαντική είναι η κάλυψη της συνιστώμενης πρόσληψης βιταμίνης D, με 600 IU/ημέρα για ενήλικες έως 70 ετών και 800 IU/ημέρα για άτομα ηλικίας άνω των 70 ετών.<sup>[104]</sup>

## 3.2 Φώσφορος.

### 3.2.1. Γενικά για το Φώσφορο

Ο συνολικός φωσφόρος στο σώμα ενός ενήλικα υπολογίζεται στα 700 γραμμάρια. Το μεγαλύτερο ποσοστό φωσφόρου στον ανθρώπινο οργανισμό (85%) εναποτίθεται στα οστά και συμπλέκεται με το ασβέστιο ως υδροξυαπατίτης. Το 14% ανιχνεύεται σε μαλακούς ιστούς και μόνο το 1% του συνολικού φωσφόρου βρίσκεται εξωκυτταρικά, συμπεριλαμβανομένων οργανικών (70%) και ανόργανων (30%) μορφών φωσφορικού. Οι μετρηθείσες τιμές φωσφόρου στον ορό αντανakλούν τον ελεύθερο κυκλοφορούντα φωσφόρο με τη μορφή  $\text{HPO}_4$  ή  $\text{H}_2\text{PO}_4$ , που περιλαμβάνει μόνο το 15% του ανόργανου κλάσματος ή περίπου το 15 mmol (465 mg).<sup>[118]</sup>

Ο φώσφορος χρησιμεύει ως δεξαμενή για προσωρινή αποθήκευση και μεταφορά ενέργειας. Παίζει σημαντικό ρόλο σε μια πλειάδα θεμελιωδών διαδικασιών στα κύτταρα. Τέτοιες διαδικασίες περιλαμβάνουν την μεταγωγή σήματος, αποθήκευση και μετάφραση γενετικών πληροφοριών καθώς επίσης και διατήρηση της δομής της κυτταρικής λιπιδικής διπλοστιβάδας.<sup>[119]</sup>

Απαντάται φυσικά σε τροφές πλούσιες σε πρωτεΐνη καθώς και ως πρόσθετο στα επεξεργασμένα τρόφιμα. Οι κύριες φυσικές πηγές φωσφόρου περιλαμβάνουν τα γαλακτοκομικά προϊόντα, το κρέας, τα σιτηρά και τα ψάρια. Στις αναπτυσσόμενες Χώρες, τα πρόσθετα ανόργανου φωσφόρου που χρησιμοποιούνται από τους παραγωγούς τροφίμων μπορούν να συνεισφέρουν έως και 10-30% του συνολικού φωσφόρου της ημερήσια πρόσληψης, αναλόγως της κατανάλωσής τους.<sup>[120,121]</sup>

Η ομοιόσταση φωσφόρου διατηρείται μέσω απορρόφησης/έκκρισης στο γαστρεντερικό σύστημα, της διήθησης/απορρόφησης στους νεφρούς και των μετατοπίσεων προς και έξω από τα οστά. Η απορρόφηση του φωσφόρου υπολογίζεται κατά προσέγγιση στο 65% αλλά μπορεί να ποικίλει ανάλογα με τη βιοδιαθεσιμότητα της πηγής φωσφόρου, της 25-υδροξυβιταμίνης D καθώς και τις σχετικές ποσότητες φωσφόρου και ασβεστίου.<sup>[117]</sup> Η απορρόφηση του φωσφόρου γίνεται από ολόκληρη την εντερική οδό, αν και το μεγαλύτερο μέρος της γίνεται στο λεπτό έντερο.



Πολλοί παράγοντες ρυθμίζουν την πορεία του φωσφόρου στους νεφρούς. Η παραθορμόνη (PTH) και ο FGF23 διαδραματίζουν το κυριότερο ρόλο, μειώνοντας τη δραστικότητα των NPT2A και NPT2C, με αποτέλεσμα την αυξημένη απέκκριση φωσφορικών στα ούρα. Ο FGF23 απαιτεί δέσμευση μεμβράνης με την Klotho, συμπαραγοντας που βρίσκεται στον νεφρό ο οποίος δεσμεύεται στον υποδοχέα FGF23 και προάγει τη φωσφατουρία.<sup>[117]</sup>

Η υψηλότερη πρόσληψη φωσφόρου επιφέρει αύξηση των επιπέδων των PTH, FGF23, ντοπαμίνης, ενώ οδηγεί σε μείωση της σε  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .<sup>[117]</sup> Πρόσφατη μελέτη σε ανθρώπους υπέδειξε ότι η PTH και όχι ο FGF23 εξηγεί την αυξημένη φωσφατουρία που συμβαίνει αμέσως μετά από ένα οξύ φορτίο φωσφόρου.<sup>[122]</sup>

### **3.2.2. Μελέτες για τα επίπεδα φωσφόρου στο αίμα και τις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις.**

Διαταραχές των επιπέδων του Φωσφόρου στον ορό του αίματος, εκτός του φυσιολογικού εύρους (0.8-1.5 mM) είναι σημαντικής κλινικής σημασίας. Τα πολύ χαμηλά επίπεδα Φωσφόρου λόγω υποσιτισμού προκαλούν μυϊκή αδυναμία και κυκλοφοριακή κατάρρευση. Ενώ η υπερφωσφαταιμία που συναντάται κυρίως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο οδηγεί σε αγγειακές επασβεστώσεις και δευτερογενή υπερπαραθυρεοειδισμό. Τα δεδομένα παρατηρούν τη σύνδεση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας με τα φυσιολογικά επίπεδα φωσφορικών στο αίμα, καθώς και με τα επίπεδα των φωσφορικών ρυθμιστικών ορμονών στους πληθυσμούς, χωρίς αναγνωρισμένες διαταραχές του μεταβολισμού του φωσφόρου. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν έναν ενδεχομένως σημαντικό ρόλο του άξονα φωσφορικών αλάτων στην αρτηριοσκληρωτική αγγειακή νόσο.<sup>[123]</sup>

Τα Καρδιαγγειακά Νοσήματα (KAN) αποτελούν την κυριότερη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Υπάρχουν δεδομένα που επιδεικνύουν τη σύνδεση των αυξημένων επιπέδων φωσφόρου στον ορό του αίματος με τα KAN, δια μέσω του μηχανισμού των αγγειακών επασβεστώσεων. Τα αυξημένα επίπεδα φωσφόρου αναφέρονται ως ένας σημαντικός παράγοντας αγγειακών επασβεστώσεων σε ασθενείς με χρόνια διαταραγμένη νεφρική λειτουργικότητα. Λιγότερα δεδομένα φαίνεται να υπάρχουν αναφορικά με τον

υγιή πληθυσμό για αυτή τη σχέση. Πιο συγκεκριμένα υπάρχουν λίγες μελέτες με σκοπό τη διερεύνηση της επίδρασης του διαιτητικού φωσφόρου σε υγιή πληθυσμό. Επίσης, λίγες είναι και οι μελέτες που διερευνούν τη σχέση μεταξύ επιπέδων φωσφόρου στον ορό του αίματος με τις επασβεστώσεις σε υγιείς [123]

Συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι οι 8 από τις 10 μελέτες που αναφέρονταν σε υγιή πληθυσμό έδειξαν συσχέτιση των επιπέδων φωσφόρου στο αίμα με καρδιαγγειακές επασβεστώσεις.<sup>[124]</sup>

Σε Κορεατική μελέτη διατομής με αριθμό ατόμων 23.652 (ηλικία  $40.8 \pm 7.3$  ετών, άρρεν φύλλο 83.5%), χωρίς παρουσία καρδιαγγειακών και νεφρικών παθήσεων, έπειτα από υπολογιστική τομογραφική εκτίμηση με σκοπό τον καθορισμό του σκορ των επασβεστώσεων της στεφανιαίας αρτηρίας (βαθμολογίας CAC) αναδείχθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου στο ορό του αίματος σχετίζονταν με τις αυξημένες βαθμολογίες CAC, χωρίς όμως να συσχετίζεται η διαιτητική πρόσληψη του φωσφόρου με το συγκεκριμένο σκόρ.<sup>[125]</sup> Δύο μεγάλες μελέτες από τον Linafsky και των συνεργατών του παρατήρησαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων φωσφόρου στον ορό του αίματος ( $>1.292$  έναντι  $\leq 0.969$  mmol/L) με την επασβεστώση της αορτικής βαλβίδας (AVC) και του μιτροειδούς δακτυλίου (MAC) αλλά όχι της κοιλιακής αορτής. Έπειτα από 2.4 έτη παρακολούθησης δεν εντοπίστηκε περαιτέρω έκταση των επασβεστώσεων ή νέα εξέλιξη αυτών.<sup>[126,127]</sup> Αναφέρεται επίσης ότι επίπεδα φωσφόρου στον ορό του αίματος στο εύρος αναφοράς (0.8-1.4 mmol/L) συνδέονται με επασβεστώση της βαλβίδας.<sup>[128]</sup>

Μελέτες σε υγιείς ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας παρατήρησαν μια σημαντική σχέση μεταξύ υψηλότερων επιπέδων φωσφόρου στον ορό του αίματος με την έκταση των αγγειακών επασβεστώσεων.<sup>[129,130]</sup> Άλλη μελέτη διατομής με υγιείς Κορεάτες εθελοντές (N=2.509) που υποβλήθηκαν σε στεφανιαία υπολογιστική τομογραφία παρουσίασε ότι η μεγαλύτερη συγκέντρωση του Φωσφόρου στον ορό του αίματος, ακόμη και εντός μιας φυσιολογικής εμβέλειας, μπορεί να συσχετίζεται με υψηλότερο σκόρ καρδιαγγειακών επασβεστώσεων της στεφανιαίας αρτηρίας, σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.<sup>[131]</sup>

Αναφέρεται ότι οι διακεκομμένες αυξήσεις στα επίπεδα του φωσφόρου στον ορό καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας μπορεί να προδιαθέτουν έκτοπη επασβέστωση, ιδιαίτερα στο νεφρικό παρέγχυμα. Είναι λιγότερο σαφές εάν η χρόνια κατανάλωση σε μεγαλύτερη κλίμακα της κατανομής πρόσληψης φωσφόρου στις Δυτικές χώρες θα μπορούσε να οδηγήσει σε επασβετώσεις στους νεφρούς. Μια μελέτη με 246 βιοψίες νεφρών διαπίστωσε ότι η περιεκτικότητα σε νεφρικό ασβέστιο συσχετίστηκε σημαντικά με υψηλότερα επίπεδα ορού κρεατινίνης και φωσφόρου.<sup>[132]</sup> Σε αυτοψία ατόμων χωρίς νεφρική νόσο παρατηρήθηκε ασβέστιο 7.6mg/ 100γ ιστού, σε σύγκριση με 35.7 mg/100γ και 85.3mg/100γ ιστού για εκείνους με επίπεδα κρεατινίνης ορού <1.5 και > 1.5 mg/dL, αντιστοίχως.<sup>[132]</sup>

Άλλη μελέτη που είχε σαν σκοπό τη διερεύνηση της επίδρασης της διαίτας υψηλής περιεκτικότητας σε Φώσφορο στις καρδιαγγειακές επασβετώσεις σε αρουραίους με κανονική αλλά και μειωμένη νεφρική λειτουργία ανέδειξε ότι στους αρουραίους με δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά οξέα παρατηρήθηκε μείωση της έκφρασης της κlotho στους νεφρούς, κατακράτηση του Φωσφόρου, λόγω της διαταραχής της νεφρικής απέκκρισης αυτού και αύξηση των επιπέδων του FGF23 στο πλάσμα του αίματος, ενός σημαντικού αναδύομενου παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.<sup>[133]</sup>

Η περίσσεια φωσφόρου, λόγω διαταραγμένης μεταβολικής ομοιόστασης, έχει εμπλακεί στην παθογένεια των δυσμενών καρδιαγγειακών εκβάσεων. Μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας υποδεικνύει ότι η περίσσεια φωσφόρου προωθεί την παθολογική επασβέστωση των αγγείων και καρδιακών βαλβίδων<sup>[134,135,136,137]</sup> βοηθά στην πρόκληση υπερτροφίας των καρδιομυοκυττάρων<sup>[138,139]</sup> και παρεμποδίζει την αγγειακή αντιδραστικότητα παρεμποδίζοντας τη σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) σε ζώα και ανθρώπους.<sup>[140,141]</sup> Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η περίσσεια φωσφόρου μπορεί να προκαλέσει ή να επιταχύνει την καρδιαγγειακή νόσο. Επιπλέον, τα υψηλότερα επίπεδα φωσφόρου στον ορό συνδέονται με τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες<sup>[142]</sup> και ο περιορισμός της απορρόφησης του εντερικού φωσφόρου μειώνει τους βιοδείκτες της φλεγμονής σε ασθενείς με ΧΝΝ <sup>[143,144]</sup> συνδέοντας την περίσσεια πρόσληψης φωσφόρου με τη φλεγμονή, η οποία είναι ο ίδιος σημαντικός μεσολαβητής της καρδιαγγειακής νόσου.

### 3.2.3 Μελέτες για τη σχέση της διαιτητικής πρόσληψης φωσφόρου με τις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις.

Τα πειραματικά και επιδημιολογικά δεδομένα που εξετάζονται παραπάνω παρέχουν βιολογική αξιοπιστία για μια παθοφυσιολογική σύνδεση μεταξύ της περίσσειας διαιτητικού φωσφόρου (σε διαταραγμένη ομοιόσταση) με την καρδιαγγειακή νόσο έναντι των αυξημένων επιπέδων φωσφόρου στον ορό.<sup>[145]</sup> Παρ' όλα αυτά όμως μέχρι τώρα οι ενδείξεις που συνδέουν την υπερβολική διαιτητική πρόσληψη του φωσφόρου με τις καρδιαγγειακές παθήσεις είναι σχετικά αδύναμες.<sup>[145]</sup> Στη βιβλιογραφία αναφέρονται διάφοροι λόγοι. Με την πιθανή εξαίρεση των ατόμων με ΧΝΝ, το μέγεθος της επίδρασης της διαιτητικής πρόσληψης φωσφόρου σε συγκεντρώσεις φωσφόρου στον ορό φαίνεται να είναι σχετικά μικρή. Σε μελέτη παρατήρησης, ο De Boer και οι συνεργάτες του<sup>[146]</sup> που είχε σαν σκοπό την εξέταση της επίδρασης της διαιτητικής πρόσληψης του φωσφόρου με τα επίπεδα του στον ορό του αίματος σε 15.513 συμμετέχοντες της μελέτης NHANES, χρησιμοποίησαν 24ωρη ανάκληση τροφής και ημερολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφής ενός μήνα. Οι ερευνητές βρήκαν μία αδύναμη αλλά σημαντική σχέση μεταξύ του διαιτητικού φωσφόρου και των επιπέδων του φωσφόρου στον ορό του αίματος. Συγκεκριμένα, διαπίστωσαν ότι κάθε 500 mg μεγαλύτερη πρόσληψη φωσφόρου συσχετίστηκε με 0.03 mg/dL υψηλότερες συγκεντρώσεις φωσφόρου στον ορό, έπειτα από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, τη φυλή/εθνικότητα, τον χρόνο λήψης αίματος και κατάσταση νηστείας. Όταν οι ερευνητές συσχέτισαν τα δεδομένα τους με μια Ισπανική μελέτη που παρουσίαζε παρόμοια αποτελέσματα<sup>[147]</sup> κατέληξαν στο ότι η διατροφική πρόσληψη επηρεάζει ελάχιστα τις συγκεντρώσεις φωσφόρου στον ορό του αίματος, επειδή η ισορροπία του φωσφόρου υπόκειται στενό έλεγχο από ρυθμιστικούς μηχανισμούς, παρά τις μεταβολές των διαιτητικών προσλήψεων φωσφόρου.

Ωστόσο δημιουργείται το ερώτημα για το εάν τα αποδεικτικά στοιχεία που συνδέουν την υπερβολική πρόσληψη φωσφόρου με δυσμενείς καρδιαγγειακές εκβάσεις είναι μέχρι τώρα αδύναμα, λόγω του ότι η κατανάλωση φωσφόρου έχει πραγματικά ελάχιστη αξία στις επιπτώσεις της καρδιαγγειακής υγείας, είτε λόγω της ανεπαρκούς αξιολόγησης της πρόσληψης φωσφόρου από τις

διάφορες μελέτες. Στους περιορισμούς των μελετών αναφέρεται ότι η αξιολόγηση της πρόσληψης φωσφόρου τους υγιείς ενήλικες, παρεμποδίζεται από την έλλειψη ειδικών διατροφικών μέσων, που έχουν σχεδιαστεί για τον προσδιορισμό του φωσφόρου σε όλα τα είδη των τροφίμων, πιο συγκεκριμένα για τις ανόργανες πηγές φωσφόρου από τα πρόσθετα τροφίμων. Έτσι, είναι πολύ πιθανό ότι η ατελής διαπίστωση της πραγματικής πρόσληψης φωσφόρου, εν μέρει εξηγεί την έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων που συνδέουν το διαιτητικό φώσφορο με κακές εκβάσεις. Επιπλέον, οι αξιόπιστοι δείκτες του διαιτητικού φωσφόρου αναφέρονται ως ανεπαρκείς. Οι συγκεντρώσεις του φωσφόρου στον ορό δεν είναι αξιόπιστοι βιοδείκτες της πρόσληψης διαιτητικού φωσφόρου, ακόμη και όταν οι μετρήσεις πραγματοποιούνται καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Αν και η απέκκριση του φωσφόρου στα ούρα πρέπει να χρησιμεύει θεωρητικά ως ένας καλύτερος δείκτης καθημερινής απορρόφησης φωσφόρου, είναι ασαφές πόσο καλά αυτά τα μέτρα παρουσιάζουν τη πραγματική διαιτητική πρόσληψη του φωσφόρου, ειδικά σε ηλικιωμένους ενήλικες.<sup>[145]</sup>

Νέα δεδομένα αναφέρουν ότι η χρησιμοποίηση νεότερων δεικτών ισορροπίας φωσφόρου όπως ο FGF23 και ο Klotho μπορεί να προσφέρει σημαντικά εναλλακτικά μέτρα εκτίμησης της περίσσειας φωσφόρου. Η διαιτητική πρόσληψη φωσφόρου είναι ένας από τους σημαντικότερους συστημικούς διαμορφωτές της έκκρισης FGF23, με τη χορήγηση από του στόματος φόρμουλα φωσφόρου να διεγείρει την έκκριση FGF23 και τον περιορισμό του διαιτητικού φωσφόρου να επιφέρει το αντίθετο. Υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με τον αντίκτυπο του διαιτητικού φωσφόρου στην έκφραση Klotho. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις FGF23 έχει φανεί ότι συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων, ιδιαίτερα εκείνων που σχετίζονται με καρδιακή ανεπάρκεια, σε ολόκληρο το φάσμα της νεφρικής λειτουργίας. Ο FGF23 έχει αποδειχθεί ότι επάγει υπερτροφία καρδιομυοκυττάρων in vitro και in vivo.<sup>[148]</sup> Ο Klotho παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η κυκλοφορία του Klotho αυξάνει τη σύνθεση NO στα ενδοθηλιακά κύτταρα.<sup>[146]</sup>

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ο FGF23 μπορεί επίσης να επηρεαστεί από παράγοντες όπως η πρόσληψη ασβεστίου, σιδήρου καθώς και οι διαταραχές μεταβολικής υγείας<sup>[149]</sup> τα οποία

συνδέονται στενά με τη διατροφή. Έτσι, οι μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να καθορίσουν εάν η πρόσληψη διαιτητικού φωσφόρου μπορεί να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις του FGF23 καθώς και αν αυτό έχει θετική επίδραση στην καρδιαγγειακή υγεία.

Εν κατακλείδι, δεδομένης της εξαιρετικά υψηλής περιεκτικότητας σε φώσφορο στις Δυτικού τύπου Δίαιτες, είναι υψηλής προτεραιότητας η έρευνα που σαν σκοπό θα έχει να καθοριστούν αξιόπιστοι δείκτες αξιολόγησης της διαιτητικής πρόσληψης φωσφόρου, καθώς επίσης και να σχεδιαστούν κατάλληλες κλινικές δοκιμές με σκοπό τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ διαιτητικής πρόσληψης φωσφόρου και καρδιαγγειακές επασβεστώσεις. Ωστόσο, δεδομένου του κεντρικού ρόλου της διατροφικής πρόσληψης φωσφόρου στη παθογένεια των διαταραχών της ομοιόστασης του φωσφόρου και της ισχυρής σχέσης μεταξύ του διαταραγμένου μεταβολισμού φωσφόρου και της καρδιαγγειακής νόσου, ο περιορισμός της πρόσληψης φωσφόρου μπορεί να αποτελέσει αποτελεσματική παρέμβαση για την άμβλυση των δυσμενών καρδιαγγειακών εκβάσεων στο γενικό πληθυσμό.

Οι ρυθμιστές του μεταβολισμού του φωσφόρου (FGF23 και Klotho) δύναται να χρησιμοποιηθούν με επιτυχία για την αξιολόγηση της υπερβολικής έκθεσης σε διαιτητικό φωσφόρο, αναδύοντας νέες οδούς στη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του περιορισμού του φωσφόρου εξατομικευμένα.

### **3.2.4 Μελέτες για τη σχέση του ασβεστίου και φωσφόρου με τις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις**

Στοιχεία αποκαλύπτουν ότι τα διαταραγμένα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου δρουν μεσολαβητικά στην παθογένεια και ανάπτυξη των επασβεστώσεων<sup>[150]</sup>. Παραδοσιακά, το ασβέστιο και ο φώσφορος αναφέρεται ότι οδηγούν την επασβεστώση, θερμοδυναμικά, ενώ τα κορεσμένα επίπεδα αυτών, οδηγούν σε παθητική κατακρήμνιση των εναποθέσεων ασβεστίου. Ενώ αυτό μπορεί να συμβαίνει σε φυσιολογικές χημικές λύσεις, στο αγγειακό σύστημα, το ασβέστιο και ο φώσφορος ρυθμίζονται στενά υπό φυσιολογικές συνθήκες, τέτοιες ώστε απότομη αύξηση συγκεντρώσεων αυτών είναι πιο απίθανο να προκαλέσουν επασβεστώση<sup>[151]</sup>. Επιπλέον, καθώς τα μοντέλα γύρω από τη ρύθμιση της επασβεστώσης έχουν γίνει πιο περίπλοκα, είναι

απίθανο ο πρωταρχικός μηχανισμός που είναι υπεύθυνος για την παθογένεση και εξέλιξη, να συμπεριλαμβάνει μία τόσο παθητική και γραμμική διαδικασία. Νέα στοιχεία υποδηλώνουν ότι το ασβέστιο και ο φώσφορος μπορεί να έχουν έναν πιο ενεργό ρόλο στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις, ρυθμίζοντας τα VSMCs, και προδιαθέτοντάς τους να μετασχηματιστούν σε οστεογενή οστό (bone-like tissue). Μελέτες υποδεικνύουν ότι ο φώσφορος δύναται να κατευθύνει άμεσα την οστεογονική διαφοροποίηση και ανοργανοποίηση των VSMCs, ενώ το ασβέστιο προάγει έμμεσα αυτούς τους μηχανισμούς με την ρύθμιση της φωσφορικής δραστηριότητας<sup>[152]</sup>.

Η *in vitro* διαχείριση των επιπέδων ασβεστίου και φωσφορικών στις καλλιέργειες των VSMCs προς υπερασβεστιαϊκές και οι υπερφωσφαταιμικές καταστάσεις οδηγούν αντίστοιχα στην απώλεια λείων μυϊκών κυτταρικών δεικτών και της ρύθμισης προς τα πάνω των γονιδίων που συσχετίζονται συνήθως με τον σχηματισμό οστού<sup>[153,154]</sup>. Ειδικά, τα αυξημένα επίπεδα εξοκυτταρικού φωσφόρου διεγείρουν την έκφραση του μεταφορέα, εξαρτώμενου από το νάτριο φωσφορικού άλατος, Pit-1 στην κυτταρική επιφάνεια των VSMCs, προωθώντας έτσι την πρόσληψη φωσφορικών.<sup>[155]</sup> Συνεπώς, το αυξημένο ενδοκυτταρικό φωσφορικό άλας προκαλεί άμεσα την έκφραση οστεογονικών γονιδίων, όπως το RUNX2 και οστεοποντίνης<sup>[156,157]</sup>. Από την άλλη πλευρά, τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν την έκφραση του Pit-1, συνεπώς συμβάλλουν έμμεσα στην οστεογένεση των λείων μυϊκών κυττάρων του αγγείου, ενισχύοντας τη φωσφορική πρόσληψη<sup>[158,159]</sup>.

Συνακόλουθο με τη VSMC φαινοτυπική εναλλαγή, το αυξημένο φόρτωμα ασβεστίου και φωσφόρου προωθεί την μεταλλοποίηση διεγείροντας την έκκριση κυψελίδων μήτρας και αποπρωτικών σωμάτων, τα οποία γίνονται οι κύριες θέσεις πυρήνωσης για την επασβεστώση, μέσω της *de novo* σύνθεσης κρυστάλλων υδροξυαπατίτη<sup>[157,159]</sup>. Παθητική κατάθεση υπερβολικής ποσότητας ασβεστίου και φωσφόρου θα διευκόλυε την ανάπτυξη αυτών των κρυστάλλων, προωθώντας έτσι την εξάπλωσή τους. Παρόμοιες παρατηρήσεις έχουν γίνει σε *ex vivo* ανθρώπινα δείγματα, αλλά και σε *in vivo* ζωικά μοντέλα της καρδιαγγειακής επασβεστώσης, όπου τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου συνδέθηκαν με οστεοποίηση μαλακού ιστού<sup>[152,160,161]</sup>. Κλινικές περιπτώσεις καρδιαγγειακών επασβεστώσεων έχουν ξεκαθαρίσει την

συσχέτιση μεταξύ της εξέλιξης της επασβεστώσης και των αυξημένων επιπέδων ορού ασβεστίου και φωσφόρου, μαζί με ρυθμιστές ασβεστίου και φωσφόρου σε ασθενείς <sup>[162,163]</sup>.

Συνοψίζοντας, η έρευνα παρουσιάζει ισχυρά στοιχεία που υποδεικνύουν προ-επασβεστωτικές επιπτώσεις από το ασβέστιο και το φώσφορο συνδυαστικά, τα οποία βασίζονται κυρίως στην ικανότητά τους να διεγείρουν τον φαινοτυπικό μετασχηματισμό των κυττάρων, συμπεριλαμβάνοντας την επασβεστώση των λείων μυϊκών κυττάρων του αγγείου, καθώς και τη μεταλλοποίηση της οστεογενούς μήτρας. Από την άλλη, η παθητική συσσώρευση μπορεί να είναι ένας σχετικός μηχανισμός ο οποίος είτε συντηρεί είτε επιδεινώνει την επασβεστώση επιδεινώνοντας τη διαδικασία μεταλλοποίησης. Τα περισσότερα δεδομένα υπογραμμίζουν ότι το ασβέστιο συνεργεί με το φώσφορο κατά την έναρξη της επασβεστώσης, χρήζει όμως περαιτέρω διερεύνησης, για το εάν αυτοί οι παράγοντες κινδύνου είναι ικανοί να προωθήσουν ξεχωριστά την διαδικασία.

### **3.3 Μαγνήσιο.**

Το μαγνήσιο είναι ένα μεταλλικό στοιχείο, που δρα συμπαραγοντικά σε περισσότερες από 300 ενζυματικές αντιδράσεις. Διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις, καθώς και σε νευρολογικές και μεταβολικές λειτουργίες.<sup>[164]</sup> Κατά την τελευταία δεκαετία, ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών αναφέρει μια στενή σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης του μαγνησίου του ορού και της καρδιαγγειακής νοσηρότητας στον γενικό πληθυσμό. Ενώ παρατηρείται ότι στη νεφρική νόσο τελικού σταδίου, υπάρχει διασύνδεση μεταξύ των επιπέδων μαγνησίου ορού και της επιβίωσης των ασθενών. Η υπομαγνησισαιμία έχει αναγνωριστεί ως ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για καρδιαγγειακά συμβάματα σε αυτούς τους ασθενείς. Σημαντικό σύνολο *in vitro* και *in vivo* μελετών έχει εντοπίσει κάποιον προστατευτικό ρόλο του μαγνησίου έναντι των αγγειακών επασβεστώσεων.<sup>[164]</sup>

Η Framingham Heart Study, σε υγιή άτομα (n=2695, ηλικία:53±11 έτη) εξέτασε τις διασταυρούμενες συσχετίσεις της αναφερθείσας συνολικής (διαιτητικής και συμπληρωματικής) πρόσληψης μαγνησίου, που υπολογίστηκε με ερωτηματολόγιο συχνότητας καταγραφής τροφίμων με τις αρτητικές



επασβεστώσεις (AAC) και εκείνες της Στεφανιαίας αρτηρίας (CAC), έπειτα από τομογραφία πολλαπλών ανιχνευτών (MDCT) της καρδιάς και της κοιλιάς. Σε πλήρως προσαρμοσμένα μοντέλα, η αύξηση 50mg/ημέρα σε αυτοαναφερόμενη συνολική πρόσληψη μαγνησίου συσχετίστηκε με 22% χαμηλότερη CAC ( $p < 0.001$ ) και 12% χαμηλότερη AAC ( $p = 0.07$ ). Σύμφωνα με αυτές τις παρατηρήσεις, οι πιθανότητες εμφάνισης CAC ήταν 58% χαμηλότερες (ptrend:  $< 0.001$ ) και κάθε AAC ήταν 34% χαμηλότερο (ptrend: 0.01), σε εκείνους με την υψηλότερη πρόσληψη μαγνησίου συγκριτικά σε σύγκριση με εκείνους με τη χαμηλότερη. Τα στοιχεία αυτά παρατηρήθηκαν περισσότερο στις γυναίκες παρά στους άνδρες.<sup>[165]</sup>

Το 2015, κορεατική μελέτη με 34.553 υγιής συμμετέχοντες, χαμηλού κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις, που υποβλήθηκαν σε στεφανιαία υπολογιστική τομογραφία και μέτρηση των επιπέδων μαγνησίου του ορού, ανέδειξε ότι τα χαμηλότερα επίπεδα μαγνησίου στον ορό συσχετιζόταν με CAC.<sup>[166]</sup>

Μια άλλη μελέτη διατομής σε 1276 μεξικανούς, ηλικίας 30-75 ετών (50% γυναίκες), χωρίς καρδιαγγειακές παθήσεις, ανέδειξε ότι τα χαμηλά επίπεδα μαγνησίου ορού συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με τον υψηλότερο επιπολασμό, όχι μόνο της υπέρτασης και του ΣΔτ2, αλλά και της επασβέστωσης της στεφανιαίας αρτηρίας.<sup>[167]</sup>

Σε μελέτες οι οποίες διερευνούσαν τις συγκεντρώσεις μαγνησίου στο αίμα με ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοκάθαρση παρατήρησαν μία ξεκάθαρη σχέση μεταξύ του χαμηλότερου ορού μαγνησίου (1.1056 έναντι 1.241 mmol/L) και της συχνότητας εμφάνισης επασβεστώσεων περιφερειακών αρτηριών.<sup>[168,169]</sup>

Μελέτη με στόχο τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ αναλογίας ασβεστίου-μαγνησίου στα μαλλιά με την υποκλινική επασβέστωση στεφανιαίας αρτηρίας σε 216 υγιής Κορεάτες ηλικίας, 40 ετών και άνω, διαπίστωσε ότι η συσχέτιση μεταξύ της επασβέστωσης στεφανιαίας αρτηρίας και της αναλογίας ασβεστίου-μαγνησίου των μαλλιών είναι ισχυρότερη σε αυτές με υψηλότερη αναλογία ασβεστίου-μαγνησίου στα μαλλιά από ότι σε αυτά με χαμηλότερη αναλογία.<sup>[170]</sup>

Σε συστηματική ανάλυση, κατά την οποία αναλύθηκαν 9 άρθρα από 8 ανεξάρτητες μελέτες. Οι μελέτες περιελάμβαναν 449.748 άτομα και 10.313 θανάτους από καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Σε σύγκριση με τα χαμηλότερα επίπεδα κατανάλωσης διαιτητικού μαγνησίου στον πληθυσμό, ο κίνδυνος

θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα μειώθηκε κατά 16% στις γυναίκες και 8% τους άνδρες. Ενώ δεν βρέθηκε σημαντική γραμμική σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ αύξησης της πρόσληψης του διαιτητικού μαγνησίου και της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά σε όλες τις μελέτες. Μετά την προσαρμογή για την ηλικία και τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), ο κίνδυνος θνησιμότητας από καρδιαγγειακά μειώθηκε κατά 24-25% ανά 100mg της ημερήσιας πρόσληψης διαιτητικού μαγνησίου στις γυναίκες.<sup>[171]</sup>

Σε ζωικά μοντέλα, μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε μαγνήσιο οδήγησε σε αυξημένη εναπόθεση μεταλλικών στοιχείων στην καρδιά.<sup>[171,172]</sup> Ενώ οι επιπτώσεις επιδεινώθηκαν όταν συνδυάστηκε η χαμηλή πρόσληψη μαγνησίου με υψηλό φώσφορο<sup>[173]</sup>. Σε ζωικά μοντέλα η συμπληρωματική χορήγηση επέφερε δόσοεξαρτώμενη μείωση στην εναπόθεση ασβεστίου στο μυοκάρδιο, καρωτίδα και αορτή.<sup>[174,175]</sup> Παρομοίως, *in vitro* μελέτες έδειξαν ότι η αυξανόμενη συγκέντρωση μαγνησίου μείωσε την επασβέστωση των VSMCs.<sup>[172]</sup>

Το μαγνήσιο έχει υποτεθεί ότι εμποδίζει την προς τα πάνω ρύθμιση των οστεοβλαστικών γονιδίων που μπορεί να οδηγήσει σε επασβέστωση. Ωστόσο, οι εξωκυτταρικές επιδράσεις μαγνησίου στον σχηματισμό υδροξυαπατίτη παραβλέπονται σε μεγάλο βαθμό. Σε *in vitro* έρευνα σε βόεια VSMCs, το μαγνήσιο απέτρεψε τον σχηματισμό υδροξυαπατίτη, που σχηματίστηκε εκτενώς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με β-γλυκεροφωσφορικό. Το μαγνήσιο μείωσε τα κλάσματα του ασβεστίου και του φωσφορικού 68% και 41% εξωκυτταρικών κρυστάλλων, αντίστοιχα, χωρίς να επηρεάζεται το κλάσμα του μαγνησίου. Αυτή η μελέτη καταδεικνύει ότι το μαγνήσιο αναστέλλει τον σχηματισμό υδροξυαπατίτη στον εξωκυτταρικό χώρο, αποτρέποντας την επασβέστωση λείων αγγειακών μυϊκών κυττάρων.<sup>[176]</sup>

Τονίζεται ότι το ασβέστιο και το μαγνήσιο έχουν ανταγωνιστικές επιδράσεις στην υδρόλυση του PPi στο αορτικό τοίχωμα. Σε ζωικά μοντέλα, οι Km και Kί τιμές για την υδρόλυση PPi σε αορτικούς δακτυλίους αρουραίων ήταν 1.1 mmol/L μαγνησίου και 32 μmol/L ασβεστίου, αντίστοιχα, αλλά η υδρόλυση ATP δεν επηρεάστηκε από το ασβέστιο. Εναπόθεση ασβεστίου στο αορτικό τοίχωμα αρουραίου αυξήθηκε δραματικά όταν αυξήθηκε η συγκέντρωση μαγνησίου (λόγος Mg:Ca = 1:1, 1.5 mmol/L ασβεστίου και 1.5 mmol/L

μαγνησίου) σε σχέση με χαμηλή συγκέντρωση μαγνησίου (λόγος Mg:Ca = 1:3, 1.5 mmol/L ασβεστίου και 0.75 mmol/L μαγνήσιο).<sup>[177]</sup>

Δεδομένα από μελέτες παρατήρησης παρουσιάζουν ότι η συγκέντρωση μαγνησίου στον ορό είναι αντιστρόφως συσχετιζόμενη με αγγειακή επασβέστωση και θα μπορούσε να ερμηνευτεί ως αντισταθμιστικός ρυθμιστικός μηχανισμός που μειώνει τόσο την υδρόλυση του PPI όσο και την αγγειακή επασβέστωση. Προτείνεται ότι η επίδραση του μαγνησίου στην αγγειακή επασβέστωση στους ανθρώπους θα μπορούσε να μελετηθεί σε συνδυασμό με τα επίπεδα ασβεστίου, για παράδειγμα, σαν λόγο μαγνησίου προς ασβέστιο.

## **4.Βιταμίνες**

### **4.1. Βιταμίνη D.**

#### **4.1.1 Γενικά για τη βιταμίνη D.**

Η βιταμίνη D ανήκει στις λιποδιαλυτές βιταμίνες και αποτελεί μια πλειοτροπικής δράσης στεροειδή ορμόνη που διαδραματίζει πολλαπλούς ρόλους στο σώμα, συμπεριλαμβανομένου του καρδιαγγειακού συστήματος.<sup>[178]</sup> Την κυρίαρχη λειτουργία της D αποτελεί η ρύθμιση της σκελετικής υγείας και της ομοιόστασης των μεταλλικών στοιχείων, μέσω της ρύθμισης του μεταβολισμού των ασβεστίου και του φωσφόρου στα όργανα, συμπεριλαμβανομένων των εντέρου, ήπατος, οστών και νεφρών. Ως εκ τούτου, η ανεπάρκεια της συσχετίζεται με διαταραχές στα οστά, όπως η ραχίτιδα και η οστεομαλακία.<sup>[179]</sup> Μείζονος σημασίας είναι η ενδοκρινική δράση της βιταμίνης, η οποία περιλαμβάνει τη διατήρηση του ασβεστίου εντός ενός στενού ορίου.<sup>[180]</sup>

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η βιταμίνη D προέρχεται είτε εξωγενώς, μέσω των διατροφικών πηγών, όπως τα λιπαρά ψάρια και τα αυγά, είτε ενδογενώς, μέσω της σύνθεσης της στο δέρμα. Κύρια πηγή, ωστόσο, αποτελεί η σύνθεση της στο δέρμα, μέσω της έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία. Η ανενεργή πρόδρομη ένωση χοληκαλσιφερόλη (D<sub>3</sub>) μεταβαίνει μέσω του αίματος στο ήπαρ όπου γίνεται η πρώτη υδροξυλίωση και σχηματίζεται η καλσιφεδιόλη 25-OHβιταμίνηD<sub>3</sub> (25(OH)D). Η τελευταία αποτελεί την προ - ορμόνη που

χρησιμοποιείται γενικά ως βιοδείκτης για την ένδειξη της κατάστασης της βιταμίνης D στο αίμα. Η καλσιφεδιόλη συνδέεται με την κυκλοφορούσα πρωτεΐνη δέσμευσης DBP και μεταφέρεται στους νεφρούς όπου δύναται να υδροξυλιωθεί για δεύτερη φορά προς παραγωγή του ενεργού μεταβολίτη της βιταμίνης D, καλσιτριόλης (1,25-διυδροξυβιταμίνη D<sub>3</sub>), η οποία τελικά προκαλεί τις δράσεις της βιταμίνης D, με δέσμευση και σηματοδότηση, μέσω του υποδοχέα βιταμίνης D, VDR, στους ιστούς-στόχους.<sup>[179]</sup>

Αναφέρεται ότι τα επίπεδα της βιταμίνης D δεν καθορίζουν την έκταση της δραστηριότητάς της στους ιστούς-στόχους. Οι δράσεις της βιταμίνης D τελικά μετασχηματίζονται μέσω σηματοδότησης των VDR, η δραστηριότητα των οποίων μπορεί να τροποποιηθεί ανεξάρτητα από τα επίπεδα της βιταμίνης D. Υπογραμμίζεται ότι λόγω της πολύπλοκης φύσης του μεταβολισμού και της σηματοδότησης, η αναφορά στα επίπεδα βιταμίνης D στο αίμα μπορεί να είναι ανεπαρκής για να γίνουν πλήρως κατανοητές οι φυσιολογικές επιδράσεις της.<sup>[179]</sup>

#### **4.1.2. Ερευνητικό Πεδίο για τη συσχέτιση της Βιταμίνης D και καρδιαγγειακών επασβεστώσεων.**

Η επίδραση της βιταμίνης D στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί και παραμένει αμφισβητήσιμη μέχρι σήμερα. Ένας μεγάλος αριθμός μελετών υποδεικνύει ότι η περίσσεια βιταμίνης D στον ορό αίματος (δηλαδή η υπερβιταμίνωση D) συνδέεται με εκτεταμένη επασβεστώση. Στον αντίποδα μελέτες αναφέρουν ότι η ανεπάρκεια της D προάγει επίσης την επασβεστώση, με τη μακροπρόθεσμη συμπληρωματική χορήγηση να προσφέρει προστατευτικά αποτελέσματα. Τα τρέχοντα στοιχεία από πειραματικές μελέτες δείχνουν διφασική απόκριση της δραστηριότητας της βιταμίνης D, με τα δυνητικά υπερβολικά ή ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D να οδηγούν σε επιβλαβή αποτελέσματα επασβεστώσεων των αγγείων.<sup>[179]</sup>

Δεν υπάρχουν μελέτες σε ανθρώπους για την διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης D σε σχέση με τις αγγειακές επασβεστώσεις, πιθανώς επειδή η διατροφική βιταμίνη D παρέχει μόνο σχετικά μικρή συμβολή των επιπέδων της 25(OH)D στον ορό αίματος. Μελέτες σε ζώα, ωστόσο, δείχνουν ότι η υψηλή πρόσληψη βιταμίνης D μπορεί να προκαλέσει επασβεστώσεις<sup>[180,181]</sup>, άλλες μελέτες αναδεικνύουν ότι μια δίαιτα χαμηλής απόδοσης σε βιταμίνη D μπορεί να

προκαλέσει αύξηση των ασβεστοποιημένων βλαβών<sup>[182-185]</sup>, υποδεικνύοντας ότι οι ακραίες συνθήκες πρόσληψης, από τη μια η υπερπρόσληψη και από την άλλη η ανεπαρκής πρόσληψη είναι επιζήμιες.

Επιδημιολογικές μελέτες που αξιολογούν τα επίπεδα της 25(OH)D στον ορό δεν αποδεικνύουν καμία συσχέτιση με την παρουσία ή έκταση των καρδιαγγειακών επασβεστώσεων<sup>[186,187]</sup>. Άλλη μελέτη μετά από τρία έτη παρακολούθησης, τα χαμηλά επίπεδα 25(OH)D συσχετίστηκαν με ανάπτυξη νέων επασβεστώσεων, αλλά όχι εξέλιξη αυτών<sup>[188]</sup>. Σε παθολογικές καταστάσεις φαίνεται να υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση με τις επασβεστώσεις σε ασθενείς με ΧΝΝ<sup>[189,190]</sup>, με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1<sup>[191]</sup> ή με την ύπαρξη καρδιομυοπάθειας<sup>[192]</sup>, όπου σημειώνεται ότι η συγκέντρωση της 25(OH)D στον ορό  $\geq 75 \text{ nmol/L}$  είναι προστατευτική.

Αναφορικά με την 1,25(OH)<sub>2</sub>D, μερικές μελέτες δεν δείχνουν συσχέτισμό με την έκταση ή την εξέλιξη των καρδιαγγειακών επασβεστώσεων<sup>[187,193]</sup>. Ενώ σε άτομα με κίνδυνο για Στεφανιαία Νόσο, τα επίπεδα του 1,25(OH)<sub>2</sub>D συσχετίστηκαν αντιστρόφως με την έκταση των επασβεστώσεων<sup>[194]</sup>.

Έχουν υπάρξει ελάχιστες μελέτες παρέμβασης για τη βιταμίνη D. Κλινικές δοκιμές που διερεύνησαν τη συμπληρωματική χορήγηση της βιταμίνης D σε συνδυασμό με ασβέστιο, σε υγιείς εμμηνόπαυσιες γυναίκες, παρατήρησαν ότι έως και 1000g/ημέρα ασβεστίου μαζί με 400IU/ημέρα βιταμίνη D3 δεν επηρέασαν το CAC σκορ ή τη συχνότητα εμφάνισης θνησιμότητας από έμφραγμα μυοκαρδίου, Στεφανιαίας Νόσου ή εγκεφαλικό επεισόδιο<sup>[195,196]</sup>.

Αναφέρθηκε από τους ερευνητές ότι η έλλειψη αποτελέσματος ίσως να οφειλόταν στο γεγονός ότι η δόση βιταμίνης D ήταν αρκετά χαμηλή. Από την άλλη, άλλη κλινική δοκιμή έδειξε ότι ανάμεσα στους ασθενείς με ΧΝΝ η επίπτωση της αορτικής επασβεστώσεως ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε εκείνους που έλαβαν θεραπεία<sup>[197]</sup>.

Πρόσφατη ανασκόπηση που σαν σκοπό είχε να εξετάσει τα στοιχεία που σχετίζονται με τις επιδράσεις των συμπληρωμάτων διατροφής και των διαιτητικών παρεμβάσεων στη θνησιμότητα και στις καρδιαγγειακές εκβάσεις σε ενήλικες, παρατήρησε ότι η συμπληρωματική χορήγηση του συνδυασμού της βιταμίνης D με το ασβέστιο αύξησαν τον κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (RR, 1.17 [CI, 1.05 έως 1.30], μέτρια απόδειξη). Ωστόσο

αναφέρεται ένας σημαντικός περιορισμός αυτός της μη βέλτιστης ποιότητας και ασφάλειας των αποδεικτικών στοιχείων<sup>[198]</sup>.

#### **4.1.2.1. Υπερβιταμίνωση D και καρδιαγγειακές επασβεστώσεις.**

Η επαγωγή επασβέστωσης μέσω της υπερβιταμίνωσης από τη βιταμίνη D αναλύεται διεξοδικώς σε πολλαπλά ζωικά μοντέλα, συμπεριλαμβανομένων ποντικών, αρουραίων, αιγών και χοίρων.

Μελέτη που έγινε σε αρουραίους, με δόσεις 7.5 mg/kg βιταμίνης D συν νικοτίνη παρήγαγε 10-40 φορές αύξηση της περιεκτικότητας σε αορτικό ασβέστιο, με αποτέλεσμα την επασβέστωση και την καταστροφή των μέσω ελαστικών ινών, που στη συνέχεια οδήγησαν σε αρτηριακή δυσκαμψία <sup>[199]</sup>. Άλλη μελέτη διερεύνησε την επίδραση της δόσης του ενεργού μεταβολίτη της D, της καλσιτριόλης, σε μοντέλο αρουραίων. Φάνηκε να προάγει διάχυτη και εκτεταμένη επασβέστωση μαλακού ιστού. Αποτέλεσμα που φάνηκε να εξαρτάται από τον χρόνο <sup>[200]</sup>.

Η επαγόμενη από βιταμίνη D επασβέστωση σε ποντίκια θεωρείται πλέον, ένα από τα πιο ισχυρά μοντέλα επασβέστωσης, στα οποία χορηγούνται μονές δόσεις των 500.000 IU/κιλό σωματικού βάρους/ημέρα και προκαλούν σοβαρή αορτική επασβέστωση μέσω χιτώννα έπειτα από μόλις 7 ημέρες ακολουθούμενη αγωγή 3 διαδοχικών ημερών <sup>[181]</sup>. Αναφέρεται μια άλλη μελέτη, η οποία παρήγαγε μια παραλλαγή αυτού μοντέλου, στο οποίο τα ποντίκια που αρχικά υποβλήθηκαν σε αγωγή με χαμηλότερη δόση (100.000 IU/ κιλό σωματικού βάρους /ημέρα), για 7 διαδοχικές ημέρες, ανέπτυξαν μέτρια αορτική επασβέστωση έπειτα από 28 ημέρες.

Σε κασίκες και χοίρους, η συμπληρωματική χορήγηση της βιταμίνης D προήγαγε την ανάπτυξη αορτικών και στεφανιαίων ασβεστοποιημένων βλαβών σε συνδυασμό με τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου και χοληστερόλης στον ορό αίματος. <sup>[201,202]</sup>

Παρά τον αριθμό των in vivo μελετών, η αποσαφήνιση των μηχανισμών δράσεων κατά τους οποίους η υπερβολική εξωγενής χορήγηση βιταμίνης D προάγει επασβεστώσεις, δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί.

Παρατηρείται με σταθερότητα ότι στις μελέτες σε ζωικά μοντέλα η επασβέστωση που επάγεται από βιταμίνη D είναι ταυτόχρονη με τα αυξημένα

επίπεδα ασβεστίου, φωσφορικού και φωσφορικού ασβεστίου. Στοιχεία που εγείρουν την πεποίθηση ότι φυσιολογικά, η βιταμίνη D προάγει την επασβέστωση μέσω της διέγερσης του επιπέδου των ελεύθερων ασβεστίου και φωσφορικών, τα οποία, όπως αναλύθηκε σε προηγούμενη ενότητα, συσχετίζονται με αγγειακή οστεογένεση και ανοργανοποίηση.

Η καλσιτριόλη έχει αποδειχθεί ότι επάγει άμεσα την ανοργανοποίηση των VSMC των βοοειδών μέσω των VDR in vitro με δόσοεξαρτώμενο τρόπο <sup>[203]</sup>. Τέτοια ανοργανοποίηση με τη μεσολάβηση των VDR συσχετίζεται με αύξηση της δραστηριότητας αλκαλικής φωσφατάσης και του ενεργοποιητή υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κάππα-B (RANKL)/οστεοπροτεγερίνης (OPG) και μείωση της έκφρασης του PTH- σχετιζόμενο πεπτίδιο (PTHrP)<sup>[203,204]</sup>.

Άλλα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η επαγωγή της βιταμίνης D διεγείρει την έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών (MMP), οι οποίες είναι γνωστοί προαγωγείς επασβέστωσης. Αυξημένη έκφραση του MMP-9 ανιχνεύθηκε εντός της χονδρο-οστικής σύνδεσης των κνημών των ποντικών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με καλσιτριόλη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.<sup>[205]</sup> Από του ερευνητές τονίζεται ότι οι επιδράσεις της βιταμίνης D in vitro σπάνια επιβεβαιώνονται χρησιμοποιώντας μοντέλα in vivo, καθώς η επασβέστωση που προάγεται από τη βιταμίνη D in vivo συχνά συγχέεται με τα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου και φωσφορικών. Αυτό αποτελεί σημαντικό περιορισμό της διευκρίνησης της επίδρασης της D στις επασβεστώσεις. Δεδομένης της έλλειψης στοιχείων, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση των μηχανισμών σύμφωνα με τους οποίους η υπερβιταμίνωση D προάγει την επασβέστωση.

#### **4.1.2.2. Υποβιταμίνωση D και καρδιαγγειακές επασβεστώσεις.**

Αρκετές μελέτες έχουν θέσει υπό συζήτηση το κατά πόσο η βιταμίνη D προκαλεί και διατηρεί την επασβέστωση. Παρατηρείται ότι η έλλειψη βιταμίνης D ή υποβιταμίνωση D, είναι στην πραγματικότητα κίνητρο για επιβλαβή αποτελέσματα επασβέστωσης.

Σε ουραιμικά μοντέλα ποντικών, εντοπίστηκε επασβέστωση αορτής και έκτοπη επασβέστωση σε μαλακούς ιστούς παρά τα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου και καλσιτριόλης, ενώ συσχετίστηκαν με εξαιρετικά υψηλά επίπεδα παραθορμόνης και ανόργανου φωσφόρου <sup>[206]</sup>. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι η

ελλιπής πρόσληψη βιταμίνης D ενισχύει την αορτική επασβέστωση σε wild-type και low-density lipoprotein receptor knockout (LDLR<sup>-/-</sup>) ποντίκια αντιστοίχως <sup>[207,208]</sup>. Οι μηχανισμοί δράσης με τους οποίους η έλλειψη βιταμίνης D προάγει την εξέλιξη της επασβέστωσης μένει ακόμη να αποσαφηνιστεί. Μία από τις σημαντικότερες πηγές η οποία ξεκαθαρίζει τον ενδυνάμει προστατευτικό ρόλο της βιταμίνης D, κατά τη διάρκεια της επασβέστωσης, είναι οι μελέτες που αφορούν την επασβέστωση εξαρτώμενη από τη φλεγμονή.

Κλινικά δεδομένα και μοντέλα σε ζώα έχουν βρει μία σχέση μεταξύ της αρτηριακής επασβέστωσης και των αυξημένων επιπέδων των προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως η Ιντερλευκίνη-6 (IL-6), Ιντερλευκίνη 1-β (IL-1β), ο παράγοντας νέκρωση όγκου άλφα (TNF-α) και το μονοπάτι σηματοδότησης Msx2-Wnt <sup>[209,210]</sup>. Αναφέρεται ότι η φλεγμονή συμβάλλει στην επασβέστωση των αγγειακών κυττάρων μέσω της διέγερσης της απορρόφησης ανόργανων στοιχείων και της οστεοκλαστικής δραστηριότητας <sup>[211]</sup>. Τα φυσιολογικά επίπεδα της βιταμίνης D είναι ικανά να αναστείλουν την επασβέστωση, μέσω της τροποποίησης της φλεγμονής. Ενώ η έλλειψη της βιταμίνης D οδηγεί σε προφλεγμονώδη δραστηριότητα, η οποία συνεπώς οδηγεί σε επασβέστωση. Παλαιότερες μελέτες σχετικά με την έλλειψη βιταμίνης D που περιλαμβάνουν LDLR knockout ποντίκια παρατήρησαν αυξημένα επίπεδα της έκφρασης του TNF-α, συνακόλουθη με τη ρύθμιση των οστεογενών παραγόντων και της αορτικής επασβέστωσης, σε ποντίκια με ελλιπή πρόσληψη βιταμίνης D <sup>[207,208]</sup>. Σε ένα μοντέλο ανθρώπινων VSMC, η υψηλή συγκέντρωση φωσφορικού ενίσχυσε την επασβέστωση, μέσω της πρόκλησης της έκφρασης της TNF-α <sup>[212]</sup>. Οι συγγραφείς παρατήρησαν επιπλέον ότι η συμπλήρωση με καλσιτριόλη ή ανάλογα βιταμίνης D μείωσε τα επίπεδα TNF-α σύμφωνα με την καταστολή της ανοργανοποίησης των VSMCs. Ο μηχανισμός με τον οποίο η έλλειψη βιταμίνης D προωθεί την επασβέστωση, μέσω φλεγμονής μπορεί να εξηγηθεί από την επίδραση των προφλεγμονωδών παραγόντων στο ενδοθήλιο, το οποίο μεσολαβεί το ενδοθηλιακό στρες και δυσλειτουργία, τα οποία κατόπιν, δύναται να εξελιχθούν σε ερεθίσματα για επασβέστωση <sup>[213]</sup>.

Φαίνεται ότι η βιταμίνη D διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ακεραιότητας του ενδοθηλίου, ενώ η έλλειψη της συνδέεται με ενεργοποίηση



και δυσλειτουργία, μέσω της ρύθμισης φλεγμονής, μαζί με οξειδωτικό στρες και κυτταρική προσκόλληση <sup>[214]</sup>. Ο κύριος μηχανισμός ενδοθηλιακού στρες, ο οποίος συνδέεται με την έκφραση των BMP και MGP, δεν έχει συνδεθεί ακόμα με την έλλειψη βιταμίνης D. Επιπλέον μελέτες απαιτούνται για την διαλεύκανση των θεωριών αναφορικά με την έλλειψη βιταμίνης D αλλά και το ρόλο του ενδοθηλίου στην εξέλιξη επασβέστωσης. Άλλες αναφορές σχετικά με τις στερόλες βιταμίνης D μπορεί να ρυθμίσουν προς τα κάτω το μονοπάτι RUNX2, δείχνουν τη δυναμική στο να αναστείλουν άμεσα την οστεογόνο διαδικασία διαφοροποίησης των VSMCs <sup>[215]</sup>.

Υπάρχουν αναφορές σχετικά με την επίδραση της καλσιτριόλης και άλλων αναλόγων της βιταμίνης D στη μείωση της έκφρασης των προαγωγών επασβέστωσης MMP-9, MMP-2 και του παράγοντα αγγειακής ενδοθηλιακής ανάπτυξης <sup>[216,217]</sup>. Ερευνητές υπογράμμισαν ότι η επίδραση της βιταμίνης D στους ρυθμιστές της επασβέστωσης είναι παροδική, όπου τα φυσιολογικά επίπεδα βιταμίνης D ρυθμίζουν την έκφραση των προαγωγών επασβέστωσης, ενώ τα αυξημένα επίπεδα διεγείρουν την έκφρασή τους. <sup>[218]</sup>

Αρκετές πτυχές των ιδιοτήτων της βιταμίνης D έναντι των επασβεστώσεων παραμένουν αμφιλεγόμενες λόγω της έλλειψης αποσαφήνισης των ρυθμιστικών της λειτουργιών στους παράγοντες κινδύνου της επασβέστωσης.

#### **4.1.2.3. Μεταβολισμός D και σηματοδότηση.**

Ερευνητές παρουσίασαν τις διφασικές ιδιότητες της βιταμίνης D στην εξέλιξη των καρδιαγγειακών επασβεστώσεων χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο απολιποπρωτεΐνης E σε ποντίκια <sup>[219]</sup>. Ενώ τα ποντίκια τρέφονταν με διατροφή ελλειμματική σε καλσιφεδιόλη, ανέπτυξαν αυξημένη πυκνότητα αορτικής επασβέστωσης, ενώ αυτά που τρέφονταν με παρικαλσιπόλη, ένα ανάλογο της καλσιτριόλης και αυτά ανέπτυξαν σοβαρή επασβέστωση. Τα αποτελέσματα της επασβέστωσης συσχετίστηκαν με μεταβολές στα επίπεδα πλάσματος, ασβεστίου και φωσφόρου στα ποντίκια που είχαν δεχτεί παρικαλσιπόλη αλλά όχι σε εκείνα που τους είχε δοθεί διατροφή ελλιπής σε καλσιφεδιόλη. Επιπλέον, η αναπλήρωση των επιπέδων καλσιφεδιόλης στα ποντίκια με την αντίστοιχη έλλειψη μείωσε την επέκταση της επασβέστωσης, χωρίς όμως να προκαλέσει καμία αλλαγή στα συστηματικά επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου <sup>[219]</sup>. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν διαφοροποιημένες

λειτουργίες των παραγώγων της βιταμίνης D στην ανάπτυξη επασβέστωσης, στην οποία οι ενεργοί μεταβολίτες της βιταμίνης D είναι ικανοί να προκαλέσουν επασβέστωση, μέσω της διέγερσης του ασβεστίου και φωσφόρου, ενώ στην πρώιμη μορφή τους είναι ικανοί να παρέχουν προστασία ενάντια στην επασβέστωση μέσω μηχανισμών απαλλαγμένων από ασβέστιο και φώσφορο.

Επομένως, είναι πιθανό άλλοι μεταβολίτες της βιταμίνης D και ρυθμιστικά συστατικά να έχουν διαφοροποιημένες επιπτώσεις επασβέστωσης δρώντας μέσω διαφορετικών μηχανισμών δράσης. Άλλοι ερευνητές ήταν σε θέση να δείξουν ότι η αυξημένη αρτηριακή 1-υδροξιλάση δραστηριότητα συμβάλλει σε προοδευτική αγγειακή οστεογένεση και επασβέστωση *in vivo* και *in vitro*, δίχως αλλαγές στα επίπεδα της πρώιμης βιταμίνης D, ενισχύοντας την ιδέα ότι ρύθμιση του μεταβολισμού βιταμίνης D στον αγγειακό ιστό μπορεί να μεταβάλλει τα αποτελέσματα επασβέστωσης σε παρόμοιο βαθμό με τα διαφοροποιημένα συστημικά επίπεδα βιταμίνης D <sup>[220]</sup>.

Παρουσιάζεται ότι ο υποδοχέας της βιταμίνης D είναι ο πραγματικός μοριακός μεσολαβητής για την ενεργό σηματοδότηση της βιταμίνης D. Αναφέρεται ότι έχει σημαντικές επιπτώσεις στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις. Η διέγερση και η σηματοδότηση VDR προκαλούν διαφορετικούς τύπους επασβέστωσης, όπως αρτηριακή, αθηροσκληρωτική και μέση επασβέστωση, υποδεικνύοντας ότι η σηματοδότηση VDR έχει αντίκτυπο στην καρδιαγγειακή επασβέστωση, ρυθμίζοντας τη γονιδιακή έκφραση στους ιστούς-στόχους <sup>[221,222]</sup>.

Ενώ η πλειοψηφία των ευρημάτων υποστηρίζουν ότι μια μέτρια σηματοδότηση VDR είναι απαραίτητη ώστε να προστατεύει από την επασβέστωση, ο ακριβής μηχανισμός δράσης της επίδρασης της σηματοδότησης VDR στις επασβεστώσεις τους καρδιαγγειακού συστήματος χρειάζεται να διευκρινιστεί. Συλλογικά, αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν ότι η διφασική απόκριση της βιταμίνης στην επασβέστωση μπορεί να μη σχετίζεται απόλυτα με τα συστημικά της επίπεδα αλλά με ένα συνδυασμό των δραστηριοτήτων της, της σηματοδότησης καθώς και της βιοδιαθεσιμότητας της στους ιστούς, τα οποία θα έχουν σωρευτική επίδραση προ- ή αντί-επασβεστωτική. Έτσι, η αξιολόγηση των επιπρόσθετων συστατικών, όπως τα επίπεδα των μεταβολιτών της βιταμίνης D, της δραστηριότητας των μεταβολικών της ενζύμων και τα επίπεδα σηματοδότησης των ιστών-στόχων,

αντί μονοποπλεύρωσ των επιπέδων βιταμίνης D μπορεί να παρέχει μία καλύτερη εκτίμηση του πώς το πλεόνασμα ή η έλλειψη αυτών επηρεάζουν την επασβεστώση.

#### **4.2. Βιταμίνη E.**

Συλλογικά, η βιταμίνη E αναφέρεται στις 10 λιποδιαλυτές, χημικώς διακριτές ισομορφές: α, β, γ, δ και ε τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες <sup>[223]</sup>. Η α-τοκοφερόλη απαντάται σε μεγαλύτερη έκταση στους ανθρώπινους ιστούς και στον ορό.

Μελέτη διατομής παρουσίασε ότι σε υγιής μεσήλικες δεν υπήρξε καμία συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψης βιταμίνης E και του σκορ επασβέστωσης στη Στεφανιαία αρτηρία <sup>[224]</sup>. Όταν αξιολογήθηκε η συμπληρωματική χορήγηση α-τοκοφερόλης, φάνηκε ότι τα άτομα με τη συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο CAC συγκριτικά με εκείνους που δεν ακολουθούσαν κάποια συμπληρωματική χορήγηση (105.5 έναντι 76.4 mg/ημέρα) <sup>[224]</sup>. Μελέτη παρέμβασης 1005 υγιών ενηλίκων ηλικίας 50 έως 70 ετών, με CAC σκορ  $\geq 80$  εκατοστημόριο για την ηλικία και το φύλο, έδειξε ότι ο συνδυασμός 20mg ατορβαστατίνης, 1g ασκορβικού οξέος και 1000IU α-τοκοφερόλης, ημερησίως για ένα μέσο χρονικό διάστημα 4.3 έτων, δεν επέδρασαν στην εξέλιξη της επασβέστωσης στη Στεφανιαία αρτηρία. <sup>[225]</sup>

#### **4.3. Βιταμίνη A και Καροτενοειδή.**

Η βιταμίνη A αποτελεί μία λιποδιαλυτή βιταμίνη, απαραίτητη για την ομαλή λειτουργία των ματιών, ρύθμισης της ανάπτυξης και διαφοροποίησης των κυττάρων. Στην Βιταμίνη A περιλαμβάνονται η ρετινόλη και τα καροτενοειδή <sup>[226]</sup>. Οι μελέτες που διερευνούν την Βιταμίνη A στου ανθρώπους σχετικά με τις επασβεστώσεις είναι πολύ λίγες. Καμία δεν έχει παρουσιάσει συσχέτιση ανάμεσα στη διατροφική βιταμίνη A ή στα επίπεδα της στον ορό με τη CAC βαθμολόγηση <sup>[224]</sup>. Μια μελέτη σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες παρατήρησε συσχέτιση U σχήματος, μεταξύ της πρωτεΐνης ρετινόλης και τις επασβεστώσεις στη στεφανιαία αρτηρία <sup>[227]</sup>. Από την άλλη πλευρά, τα ζωικά μοντέλα παρουσίασαν ότι η θεραπεία με παλμιτικό ρητινυλεστέρα και

ρετινοϊκό οξύ προκάλεσε επασβέστωση στις βαλβίδες, με την παράλληλη παρουσία οστεογόνων γονιδίων <sup>[228]</sup>. Αναφορικά με την πρόσληψη καρτενοειδών σε ανθρώπους δεν υπάρχουν μελέτες. Ενώ δεν υπήρξαν σημαντικές σχέσεις μεταξύ των ενδείξεων επασβεστωμένων αορτικών πλακών με τα λυκοπένιο ορού, α-καροτίνη, β-καροτίνη, λουτεΐνη ή επιπέδων ζεαξανθίνης, ακόμα και στους νυν ή πρώην καπνιστές με επιβαρυσμένο οξειδωτικό στρες <sup>[229,230]</sup>. Παρόλα αυτά, στο 2ο και 3ο τεταρτημόριο του ορού β-κρυπτοξανθίνη, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος αορτικής επασβέστωσης <sup>[230]</sup>, υποδηλώνοντας μία αντίστροφη σχέση σχήματος U.

#### 4.4. Βιταμίνη Κ.

Μέχρι πρότινος η Βιταμίνη Κ θεωρείτο ένας καθοριστικός παράγοντας πήξης. Τα αναδυόμενα όμως στοιχεία την κατατάσσουν στο επίκεντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντος γύρω από την επίδρασή της στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις.

Η λιποδιαλυτή βιταμίνη Κ προκύπτει σε δύο μορφές τη Φυλοκινόνη (βιταμίνη Κ1) και 14 μορφές Μενακινόνης (ΜΚ ή βιταμίνη Κ2), από τις οποίες οι ΜΚ4 και ΜΚ7 έχουν μελετηθεί περισσότερο. Οι συγκεκριμένες μορφές της βιταμίνης Κ μπορούν να λειτουργήσουν σαν συμπαραγοντες ενζύμου στη γ-καρβοξυλίωση κατάλοιπων γλουταμινικού οξέος για την παραγωγή των γ-καρβοξυγλουταμινικό δεσμευόμενων με ασβέστιο πρωτεϊνών (Gla proteins). Η κύρια εξαρτώμενη από τη βιταμίνη Κ, πρωτεΐνη που φαίνεται να εμπλέκεται στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις είναι η matrix Gla protein (MGP), που παράγεται στα VSMCs. Μόλις η MGP καρβοξυλιωθεί, τα προκύπτοντα Gla κατάλοιπα της προσδίδουν μία ιδιότητα δέσμευσης ιόντων ασβεστίου, αλλά εάν η πρωτεΐνη είναι υποκαρβοξυλιωμένη, η δέσμευση ασβεστίου μπορεί να εξασθενήσει δραματικά <sup>[231]</sup>. Αυτή η ιδιότητα δέσμευσης ιόντων μπορεί να καθορίσει εάν ο υδροξυαπατίτης θα καταλήξει στα οστά (πλήρης καρβοξυλίωση) ή στις αρτηρίες (υποκαρβοξυλίωση). Βέβαια, έχει αναφερθεί ότι πολλοί ασθενείς με καρδιαγγειακές επασβεστώσεις που τους χορηγείται βαρφαρίνη, ένας ανταγωνιστής της βιταμίνης Κ, ο οποίος μπλοκάρει τη γ-καρβοξυλίωση του MGP <sup>[232]</sup> παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένη και εκτεταμένη επασβέστωση <sup>[233-235]</sup>.

Οι μελέτες που διερευνούν τη διαιτητική πρόσληψη Φυλλοκινόνης (K1) δεν παρουσιάζουν κάποια συσχέτιση με το CAC σκορ, την εξέλιξη CAC ή την παρουσία επασβέστωσης κοιλιακής αορτής <sup>[236-240]</sup>, ενώ η μενακινόνη(K2) ενδέχεται να έχει μεγαλύτερη επίπτωση στις αρτηρίες.

Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η μεγαλύτερη πρόσληψη MK4 (48.5 έναντι 18 μg/ημέρα) σχετίστηκε με χαμηλότερο CAC σκορ <sup>[236]</sup>, ενώ παράλληλα σε άλλη μελέτη συσχετίστηκε αντιστρόφως με ισχυρή επασβέστωση αορτής (AAC) (28.8 έναντι 25.6 μg/day) <sup>[237]</sup>, αλλά όχι σε όλες τις μελέτες <sup>[240]</sup>.

Όταν πραγματοποιήθηκε επανέλεγχος σε 8.5 έτη σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων ορού Φυλλοκινόνης με υπερβολική εξέλιξη CAC <sup>[238]</sup> ή παρουσία επασβέστωσης στη βαλβίδα καρδιάς ή στη μιτροειδή βαλβίδα ή στη θωρακική αορτή <sup>[241]</sup>. Μία μελέτη διαπίστωσε ότι η K1 του ορού συσχετίστηκε θετικά με αυξημένη παρουσία CAC <sup>[242]</sup>.

Από την άλλη πλευρά, η ανεπάρκεια MK4 στον ορό αίματος προέβλεψε επασβέστωση της αορτής. Στη μοναδική κλινική δοκιμή σε ανθρώπους που διερευνά την αποτιπάνωση CV, τα 500 μg/ημέρα φυλλοκινόνη χορηγούμενα επί 3 έτη, σε ηλικιωμένους ενήλικες, μείωσε το ucMGP στο πλάσμα, έχοντας σαν αποτέλεσμα σημαντικά μικρότερη εξέλιξη της CAC <sup>[243]</sup>.

Διατομική μελέτη αναλύθηκε η ταχύτητα αορτικών παλμών σε 1023 υγιή άτομα από τη Τσέχικη μελέτη post-MONICA και επιβεβαιώθηκε η σημαντική αλληλεπίδραση ανεπαρκούς βιταμίνης K και D με την αυξημένη αορτική δυσκαμψία <sup>[244]</sup>.

Μελέτη του 2017 διερεύνησε τη σύνδεση μεταξύ της πρόσληψης φυλλοκινόνης και των μενακινόνης με τη Περιφερική αρτηριακή Νόσο (ΠΑΝ) σε 36.629 συμμετεχόντων έδειξε ότι η υψηλή πρόσληψη μενακινόνης συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο ΠΑΝ, τουλάχιστον σε υπερτασικούς συμμετέχοντες, ενώ δεν φάνηκε η ίδια σύνδεση της υψηλής πρόσληψη φυλλοκινόνης με τον κίνδυνο για ΠΑΝ. Οι ερευνητές εξήγησαν ότι αυτό το εύρημα πιθανώς να οφείλεται στο γεγονός ότι η βιταμίνη K δεν εμποδίζει μόνο την επασβέστωση των αγγείων, αλλά δύναται να μειώνει την ήδη υπάρχουσα επασβέστωση <sup>[245]</sup>.

Σε διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διερευνήθηκαν οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις της συμπληρωματικής χορήγησης MK-7 (180μg

/ημέρα) στην αρτηριακή δυσκαμψία σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (n= 244), (εικονικό φάρμακο n=124/ MK-7 n=120) για 3 έτη. Το εύρημα της μελέτης ήταν η βελτίωση της αρτηριακής δυσκαμψίας σε υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έπειτα από μακροχρόνια συμπληρωματική χορήγηση MK-7. Η βελτίωση ήταν πιο έντονη σε εκείνες με υπάρχουσα υψηλή αρτηριακή δυσκαμψία<sup>[246]</sup>.

Οι μελέτες σε ζωικά μοντέλα και in vitro παρουσιάζουν παρόμοια αποτελέσματα. Η Φυλλοκινόνη και η MK4 οδηγούν σε ελάττωση των καρδιαγγειακών και νεφρικών επασβεστώσεων<sup>[247,248]</sup>, με τη MK4 να αποδεικνύεται η πιο αποτελεσματική<sup>[249]</sup>.

#### **4.5. Ασκορβικό Οξύ.**

Η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) είναι ένας σημαντικός συμπαράγοντας ενζυματικών αντιδράσεων.<sup>[224]</sup> Σε μελέτες παρατήρησης, η πρόσληψη βιταμίνης C δεν συσχετίστηκε με βαθμό CAC σε ασυμπτωματικά άτομα <sup>[224]</sup>. Σε μελέτες παρέμβασης χρησιμοποιώντας ένα συνδυασμό στατινών, ασκορβικού οξέος και α-τοκοφερόλης, δεν είχε καμία επίπτωση στο βαθμό CAC <sup>[225]</sup>. Παρόλα αυτά, το ασκορβικό οξύ συνδυαστικά με την α-τοκοφερόλη μείωσε την επασβεστώση που βρέθηκε στο ελαστικό ψευδοξάνθωμα <sup>[250]</sup> και παρατηρήθηκε ότι μείωσε την προκληθείσα επασβεστώση στα VSMCs <sup>[251]</sup>.

#### **4.6. Βιταμίνη Β και Ομοκυστεΐνη.**

Οι βιταμίνες του συμπλέγματος Β αποτελούν θρεπτικά συστατικά με ρόλους που στηρίζουν μια γκάμα από καθοριστικής σημασίας μηχανισμούς στο ανθρώπινο σώμα. Όπως είναι η παραγωγή ενέργειας, ο κυτταρικός μεταβολισμός και η νευρική λειτουργία. Οι βιταμίνες Β12, Β6 και Φυλλικό οξύ επιφέρουν μείωση των ομοκυστεΐνης, ενός αμινοξέος το οποίο περιέχει θείο και αποτελεί ένα διεγερτικό νευροδιαβιβαστή που παράγεται φυσικά στο σώμα <sup>[252]</sup>. Μεταanalύσεις σε κλινικές δοκιμές συμπληρωματικής χορήγησης με βιταμίνη Β έδειξαν σταθερά ότι δόσεις  $\geq 0.5$  mg/ημέρα φυλλικού οξέος, επέφεραν μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης. Ενώ χορήγηση 0.4 mg/ημέρα βιταμίνης Β12 σημειώθηκε περαιτέρω μείωση 7% <sup>[253-256]</sup>. Μία συστηματική ανασκόπηση το 2007 αποκάλυψε μία σημαντικά θετική συσχέτιση μεταξύ

αυξημένων επιπέδων ομοκυστεΐνης με την παρουσία στεφανιαίας αρτηριακής επασβεστώσεως (CAC) <sup>[257]</sup>. Τα ευρήματα αυτά έχουν γενικά, επιβεβαιωθεί για τις αρτηρίες αλλά όχι για την αορτική βαλβίδα <sup>[258]</sup>. Ο βαθμός επασβεστώσεως στην καρωτίδα αυξήθηκε στα τεταρτημόρια του πλάσματος ομοκυστεΐνης (<9.4 έναντι >13.4 μmol/L) <sup>[259]</sup>, ενώ η εξέλιξη CAC ήταν δύο φορές ταχύτερη σε άτομα με συγκεντρώσεις ομοκυστεϊνικού πλάσματος  $\geq 12$  μmol/L <sup>[260]</sup>.

Δεν υπάρχουν μελέτες παρατήρησης που διερευνούν το ρόλο της πρόσληψης των βιταμινών του συμπλέγματος Β με την ύπαρξη καρδιαγγειακών επασβεστώσεων. Μία μελέτη, έδειξε ότι ο βαθμός επασβεστώσεως της καρωτίδας μειώνεται στα αυξημένα τεταρτημόρια συγκέντρωσης φυλλικού οξέος στον ορό (>39.4 έναντι <23 nmol/L), σε ασθενείς με αγγειακή νόσο ή διαβήτη, αλλά δεν βρέθηκε συσχέτιση με τις συγκεντρώσεις των βιταμινών Β6 ή Β12 <sup>[259]</sup>. Σε κλινική δοκιμή τα άτομα με αρχικά επίπεδα ομοκυστεΐνης πλάσματος άνω των 8.5 nmol/L, έλαβαν 5 mg/ημέρα φολικό οξύ, 0.4 mg/ημέρα βιταμίνη Β12 και 50 mg/ημέρα βιταμίνη Β6 για 3 έτη, δεν υπήρξε καμία σημαντική επίδραση στην εξέλιξη της στεφανιαίας ή αορτικής επασβεστώσεως <sup>[260]</sup>. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει, επειδή ένα μέσο επίπεδο ομοκυστεΐνης στα 9.5 nmol/L είναι πιθανώς πολύ χαμηλό ώστε να καταστεί υπεύθυνο στην πρόκληση υποκλινικής αθηροσκλήρωσης. Παρόλ' αυτά, δύο δοκιμές έδειξαν ότι ο συνδυασμός 0.1 mg/ημέρα βιταμίνης Β12, 12.5 mg/ημέρα βιταμίνης Β6, 0.3 mg/ημέρα φολικού οξέος, εκχύλισμα παλαιωμένου σκόρδου και L-αργινίνης για 12 μήνες, συνδέθηκε με σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης και εξέλιξη της CAC <sup>[261,262,263]</sup>.

## Συζήτηση και Συμπεράσματα

Στις προηγούμενες ενότητες πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική διερεύνηση του ρόλου των διαφόρων διατροφικών συστατικών στις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις. Παρατηρήθηκε ότι τα διατροφικά συστατικά που είχαν αναλυθεί ευρέως και αποτελούσαν σημαντικό θέμα προς συζήτηση ήταν το ασβέστιο, ο φώσφορος, το μαγνήσιο, οι Βιταμίνες D, K, B. Τα υπόλοιπα θρεπτικά συστατικά όπως τα λιπαρά οξέα, οι διάφορες μορφές υδατανθράκων, τα αμινοξέα, τα αντιοξειδωτικά διερευνώνται σε μικρότερο βαθμό.

Σχετικά με τα μακροθρεπτικά συστατικά ανευρέθηκαν λίγες μελέτες σε ανθρώπους, όμως παρατηρείται ότι τα τρανς και κορεσμένα λιπαρά οξέα, καθώς και τα απλά σάκχαρα πρέπει να αποφεύγονται, ενώ τα ω-3 λιπαρά οξέα μακράς αλυσού (EPA, DHA) δύναται να αποτελούν προστατευτικά μέσα. Οι μελέτες σχετικά με τη διερεύνηση του ρόλου της πρωτεΐνης στις επασβεστώσεις επικεντρώνονται σε ζωικά μοντέλα. Ανιχνεύεται ότι σε ουραιμικά ποντίκια παρατηρήθηκε ότι η πολύ χαμηλή διαιτητική πρόσληψη πρωτεΐνης θα μπορούσε να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για αρτηριακή επασβέστωση, ενισχύοντας εν μέρει τις αγγειακές επασβεστώσεις μέσω της μείωσης του συστηματικού επιπέδου Φετουίνης-A και αυξάνοντας τα συστηματικά επίπεδα ιζήματος φωσφορικού ασβεστίου, κάτι που παρεμποδίστηκε σχεδόν πλήρως με το περιορισμό φωσφόρου.

Συγκεντρωτικά στοιχεία επιδεικνύουν το κρίσιμο ρόλο του φωσφόρου στη παθογένεια της αγγειακής επασβέστωσης <sup>[133-144]</sup>. Στην πραγματικότητα, πολλοί από τους επιταχυντές της αγγειακής επασβέστωσης προάγουν την αγγειακή επασβέστωση υπό συνθήκες υψηλής φωσφορικής αντοχής των κατακρημνισμάτων φωσφορικού ασβεστίου.<sup>[133-144]</sup> Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ανθρώπους και εξετάζουν τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης φωσφόρου και των ανεπιθύμητων αποτελεσμάτων περιορίζονται σε μελέτες παρατήρησης. Πιθανή επιρροή από την αντίστροφη αιτιώδη συνάφεια και το σφάλμα μέτρησης και αξιολόγησης του διαιτητικού φωσφόρου καθιστά αναγκαία τη περαιτέρω διερεύνηση για τη συσχέτιση του διαιτητικού φωσφόρου και των αγγειακών επασβεστώσεων. Οι περισσότερες μελέτες ασχολούνται με τη σχέση επιπέδων φωσφόρου στον ορό αίματος με



τις επασβεστώσεις παρά των διαιτητικών προσλήψεων αυτού. Καθώς όμως η τροφοδοσία τροφίμων κατακλύζεται από πρόσθετα φωσφόρου προδίδεται η σύνδεση της περίσσειας διαιτητικού φώσφορου με τις επασβεστώσεις. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο περιορισμός του διατροφικού φωσφόρου δύναται να αποτελέσει έναν τομέα πρόληψης που πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω για τη πρόληψη της αγγειακής επασβέστωσης.<sup>[133-146]</sup> Αναφέρεται ότι σημαντικό είναι να αξιολογούνται ο FGF23 και η ημερήσια διακύμανση των επιπέδων στον ορό του αίματος, κατά την εξέταση ενός πιθανού συσχετισμού μεταξύ διαιτητικού φωσφόρου και αγγειακής επασβέστωσης.<sup>[124]</sup>

Το μαγνήσιο αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά στοιχεία τα οποία συμμετέχουν ενεργά σε εκατοντάδες βιοαντιδράσεις. Αναφορικά με το ρόλο του μαγνησίου στις επασβεστώσεις των αγγείων παρουσιάζεται βιβλιογραφικά σαν ένα από τα προστατευτικά συστατικά έναντι των επασβεστώσεων.<sup>[165-169]</sup> Πιο συγκεκριμένα βιβλιογραφικά ανιχνεύονται δύο βασικές υποθέσεις: πρώτον, το μαγνήσιο μπορεί να δεσμεύει φωσφορικά άλατα και να καθυστερεί την ανάπτυξη κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου στην κυκλοφορία, παρεμβαίνοντας παθητικά την εναπόθεση φωσφορικού ασβεστίου στο τοίχωμα του αγγείου. Δεύτερον, το μαγνήσιο μπορεί να ρυθμίσει τη διαφοροποίηση των λείων μυϊκών αγγειακών κυττάρων προς ένα οστεογονικό φαινότυπο με δραστική ουσία κυτταρικής διαφοροποίησης των παραγόντων που σχετίζονται με την επασβέστωση. Ωστόσο, τα σημερινά στοιχεία στηρίζονται σε πειράματα που συχνά είναι ανεπαρκή για να οριοθετήσουν τους υποκείμενους μηχανισμούς. Ο ερευνητικός χώρος απαιτεί προηγμένο πειραματικό σχεδιασμό, συμπεριλαμβανομένου του προσδιορισμού των ενδοκυτταρικών συγκεντρώσεων μαγνησίου και της ταυτοποίησης των παραγόντων που ρυθμίζουν τις συγκεντρώσεις μαγνησίου στα αγγειακά κύτταρα των λείων μυών. Το όριο πρόσληψης που προάγει προστασία φαίνεται να είναι  $\geq 380$  mg/ημέρα.<sup>[170-174]</sup>

Το ασβέστιο είναι ένα πολύτιμο θρεπτικό συστατικό, ενώ η κάλυψη των αναγκών του ασβεστίου κατά τα διάφορα στάδια της ζωής, σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, κρίνεται απαραίτητη για μια ποικιλία λειτουργιών του σώματος. Η έρευνα δεν έχει ακόμη οδηγήσει σε συμπεράσματα αναφορικά με τη σχέση μεταξύ πρόσληψης ασβεστίου και την καρδιαγγειακή επασβέστωση,

λόγω περιορισμών των μελετών. Φαίνεται ότι η αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου, πέραν των 2000-2500mg/ημέρα, ειδικά από συμπληρώματα, μπορεί να σχετίζεται με την έναρξη και/ή την πρόοδο της επασβεστωσης του καρδιαγγειακού συστήματος, αλλά αυτά τα επίπεδα δύσκολα κάποιος τα αγγίζει.<sup>[116]</sup> Το διαιτητικό ασβέστιο είναι ο προτεινόμενος τρόπος πρόσληψης για την κάλυψη των αναγκών του ασβεστίου. Μια ισορροπημένη διατροφή με 3 μερίδες γαλακτοκομικών, πλούσιων σε πηγές ασβεστίου (γιαούρτι, γάλα, τυρί), σε συνδυασμό με άλλες ομάδες τροφίμων όπως τα λιπαρά ψάρια, τα λαχανικά με πράσινα φύλλα, τα καρύδια, αμύγδαλα μπορούν να καλύψουν τις ανάγκες του ασβεστίου.<sup>[116]</sup> Ωστόσο, αναφέρεται ότι εάν οι ανάγκες αυτές δεν καλύπτονται μόνο από τις διατροφικές πηγές, δύναται να γίνει συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου, ενώ έχει αναφερθεί ότι δεν χρειάζονται περισσότερο από 500 mg ημερησίως.<sup>[104]</sup> Περαιτέρω προοπτικές μελέτες, ιδιαίτερα τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, θα πρέπει να διερευνήσουν την άμεση σχέση μεταξύ πρόσληψης ασβεστίου και επασβεστώσεων, ειδικά σε άτομα με υψηλές προσλήψεις ασβεστίου που βρίσκονται κοντά ή πέρα των ανεκτών ανωτέρων επιπέδων πρόσληψης, είναι σαφώς αναγκαία. Μέχρι να υπάρξουν κλινικές μελέτες για την αντιμετώπιση αυτών των υποθέσεων, οι τρέχουσες συστάσεις περιλαμβάνουν ότι το ασβέστιο (διαιτητικό και συμπληρωματικό) μπορεί να δοθεί με ασφάλεια, εντός ασφαλών ορίων, σε όλους τους υγιείς ανθρώπους και ασθενείς, ενδεχομένως εξαιρουμένων των πασχόντων με χρόνια νεφρική νόσο.

Η βιταμίνη D έχει ευρέως διερευνηθεί με τα αποτελέσματα να υπογραμμίζουν τη διαφασική απόκριση της δραστηριότητας της βιταμίνης D, με τα δυνητικά υπερβολικά ή ανεπαρκή επίπεδα βιταμίνης D να οδηγούν σε επιβλαβή αποτελέσματα επασβεστώσεων των αγγείων. Δεν υπάρχουν μελέτες σε ανθρώπους για την διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης D σε σχέση με τις αγγειακές επασβεστώσεις διότι η διατροφική βιταμίνη D επιδρά σε μικρό ποσοστό στα επίπεδα της 25(OH)D στον ορό αίματος. Επιδημιολογικές μελέτες που αξιολογούν τα επίπεδα της 25(OH)D στον ορό δεν αποδεικνύουν καμία συσχέτιση με την παρουσία ή έκταση των καρδιαγγειακών επασβεστώσεων <sup>[181]</sup>. Σε παθολογικές καταστάσεις φαίνεται να υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση με τις επασβεστώσεις σε ασθενείς με ΧΝΝ <sup>[202,203]</sup>, με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 <sup>[204]</sup> ή με την ύπαρξη καρδιομυοπάθειας, όπου

σημειώνεται ότι η συγκέντρωση της 25(OH)D στον ορό  $\geq 75 \text{ nmol/L}$  είναι προστατευτική. Έχουν υπάρξει ελάχιστες μελέτες παρέμβασης για τη βιταμίνη D. Κλινικές δοκιμές σε υγιείς εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, παρατήρησαν ότι έως και 1000g/ημέρα ασβεστίου μαζί με 400IU/ημέρα βιταμίνη D3 δεν επηρέασαν το CAC σκορ ή τη συχνότητα εμφάνισης θνησιμότητας από έμφραγμα μυοκαρδίου, Στεφανιαίας Νόσου ή εγκεφαλικό επεισόδιο <sup>[206,207]</sup> λόγω της χαμηλής δόσης βιταμίνης D.

Παρ' όλο που ένα μεγάλο κομμάτι της έρευνας ασχολείται με τη συσχέτιση των επιπέδων της 25(OH)D στον ορό με τις επασβεστώσεις, υπάρχει ένα σημαντικό μερίδιο της έρευνας αναφορικά με το μονοπάτι σηματοδότησης της VDR με τις επασβεστώσεις. Συλλογικά, αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν ότι η διφασική απόκριση της βιταμίνης D στην επασβεστώση μπορεί να μη σχετίζεται απόλυτα με τα συστημικά της επίπεδα αλλά με ένα συνδυασμό των δραστηριοτήτων της, της σηματοδότησης καθώς και της βιοδιαθεσιμότητας της στους ιστούς, τα οποία θα έχουν σωρευτική επίδραση προ- ή αντί-επασβεστωτική. Έτσι, η αξιολόγηση των επιπρόσθετων συστατικών, όπως τα επίπεδα των μεταβολιτών της βιταμίνης D, της δραστηριότητας των μεταβολικών της ενζύμων και τα επίπεδα σηματοδότησης των ιστών-στόχων, αντί μονοπλεύρως των επιπέδων βιταμίνης D μπορεί να παρέχει μία καλύτερη εκτίμηση του πώς το πλεόνασμα ή η έλλειψη αυτών επηρεάζουν την επασβεστώση.<sup>[179]</sup>

Σχετικά με τις υπόλοιπες βιταμίνες παρατηρείται ότι σε μελέτες σε ανθρώπους, υπήρξε μικρή συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής βιταμίνης A ή καροτενοειδών και βιταμίνης C με τις καρδιαγγειακές επασβεστώσεις, αλλά η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης E (πιθανώς ως α-τοκοφερόλη) συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο CAC. Τα ισομερή της βιταμίνης E αποτελούν ένα υποσχόμενο πεδίο για την προστασία από τις επασβεστώσεις σε μελέτες ζώων. Ομοίως, υπήρξε μια σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ομοκυστεΐνης (στα 12  $\mu\text{mol/L}$ ) και αρτηριακής επασβεστώσεως, ενώ οι βιταμίνες B6, B12 και φυλλικό οξύ έδειξαν ότι μειώνουν τα επίπεδα ομοκυστεΐνης. Τα επίπεδα του φυλλικού στον ορό συσχετίστηκαν αντιστρόφως με την έκταση των επασβεστώσεων. Παρ' όλα αυτά, στη δοκιμή των βιταμινών του συμπλέγματος B, η συμπληρωματική χορήγηση δεν είχε

καμία επίδραση. Πιθανώς λόγω του ότι η ομοκυστεΐνη ήταν απίθανο να είναι η αιτία της επασβεστώσεως.

Ενώσεις με αντιοξειδωτικό χαρακτήρα περιλαμβάνουν τη βιταμίνη Κ-υδροκινόνη, η οποία μπορεί να καταστείλει την υπεροξειδωση των λιπιδίων και ΜΚ4, η οποία μπορεί αναστέλλει την επαγόμενη από οξειδωτικό στρες φλεγμονή.

Μέχρι τώρα αρκετά στοιχεία παρουσιάζουν συσχετίσεις των διατροφικών συστατικών με τις επασβεστώσεις. Όμως λόγω ανομοιογενειών, σφαλμάτων και εξέλιξης της έρευνας απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για τη σαφή αποσαφήνιση της σχέσης των διαιτητικών συστατικών με τους μηχανισμούς επασβεστώσεων. Γενικά ο έλεγχος των επασβεστώσεων είναι σημαντικός για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας.

Ένας συνεπής παράγοντας που τονίζεται στις μελέτες για τη σχέση θρεπτικών συστατικών με τις επασβεστώσεις είναι η οξειδωτική βλάβη. Η αυξημένη οξείδωση των προϊόντων λιπιδίων και η οξειδωμένη LDL θεωρείται ότι είναι υπεύθυνες τόσο για την αθηροσκλήρωση όσο και για την ανοργανοποίηση των αγγειακών κύτταρων <sup>[264]</sup>. Τα προχωρημένα προϊόντα τελικής γλυκοζυλίωσης προάγουν τη σύνθεση των αντιδραστικών μορφών οξυγόνου όταν έρχονται σε επαφή με τον υποδοχέα τους και προκαλούν επασβεστώσεις των VSMC <sup>[265]</sup>, επασβεστώση που θα μπορούσε να ανασταλεί από τα θρεπτικά συστατικά που εμφανίζουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες<sup>[265]</sup>. Επιπλέον, η ομοκυστεΐνη είναι ένα προ-οξειδωτικό μόριο. Η επίδρασή του έχει φανεί ότι θα μπορούσε να ανασταλεί από τα αντιοξειδωτικά συστατικά.

Συμπερασματικά, οι μελέτες που διερευνούν τη σχέση μεταξύ της πρόσληψης των θρεπτικών συστατικών ή των επιπέδων αυτών στον ορό δεν είναι επαρκείς για την εξαγωγή σταθερών συμπερασμάτων. Πάραυτα υπάρχουν σωρευτικές ενδείξεις ότι τα τρανς λιπαρά οξέα, τα διαταραγμένα επίπεδα γλυκόζης, τα υψηλότερα επίπεδα φωσφορικών στον ορό, και η συμπληρωματική χορήγηση της α-τοκοφερόλης θα πρέπει να αποφεύγονται. Η διαιτητική πρόσληψη των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων μακράς αλυσούς, ασβεστίου, μαγνησίου, βιταμινών Β, D και Κ και αντιοξειδωτικών είναι ζωτικής σημασίας να καλύπτεται επαρκώς.

Ένα διαιτητικό σχήμα χαρακτηριζόμενο από **επάρκεια και ισορροπία**, πλούσιο σε φρούτα, λαχανικά, λιπαρά ψάρια, γαλακτοκομικά, ξηρούς καρπούς, ανεπεξέργαστα δημητριακά με παράλληλη αποφυγή της ζάχαρης, των επεξεργασμένων και συσκευασμένων τροφίμων είναι το κλειδί για τη δημιουργία ενός ενδογενούς περιβάλλοντος, το οποίο μακροπροθέσμως, θα επιφέρει προστασία έναντι των καρδιαγγειακών επασβεστώσεων ή έναντι των μηχανισμών που ευοδώνουν τις επασβεστώσεις. Η έρευνα είναι σημαντικό να εξελιχθεί και να στηρίζει τα πορίσματά της με περισσότερες τυφλά τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Τα πολύ υποσχόμενα συστατικά φαίνεται να αποτελούν τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά μακράς αλύσους, το μαγνήσιο, η βιταμίνη Κ, η βιταμίνη D καθώς και η ισορροπία μεταξύ ασβεστίου και φωσφόρου.

Θρεπτικό Συστατικό	Συνιστώμενη Πρόσληψη	Συνιστώμενα επίπεδα Ορού	Διατροφική Πηγή
Τρανς Λιπαρά Οξέα	Αποφυγή	Δεν αναφέρεται	Συσκευασμένα τρόφιμα/ Υδρογονωμένα Λίπη/ Υπερθέρμανση PUFA
Ω-3 Λιπαρά Οξέα	Αύξηση Πρόσληψης	Δεν αναφέρεται	Λιπαρά Ψάρια
Απλά Σάκχαρα	Αποφυγή	Φυσιολογικά επίπεδα Γλυκόζης και Ινσουλίνης	Ζαχαρώδη
Ασβέστιο	800mg (αποφυγή σε ΧΝΝ και Υπερπαραθυρεοειδισμό)	Δεν αναφέρεται	Γαλακτοκομικά/ Ξηροί καρποί/ Λιπαρά ψάρια/ Πράσινα Φυλλώδη λαχανικά/ Εμπλουτισμένα Δημητριακά
Φώσφορος	Αποφυγή	Δεν αναφέρεται	Πρόσθετα/ Αναψυκτικά
Μαγνήσιο	≥380 mg/day	Δεν αναφέρεται	Γαλακτοκομικά/ Ξηροί καρποί/ Λιπαρά ψάρια/ Λαχανικά/ Δημητριακά
Βιταμίνη D	Δεν αναφέρεται	≥75 nmol/L	Ηλιακή έκθεση/ κρόκος/ λιπαρά ψάρια/ ενισχυμένα τρόφιμα
Βιταμίνη K	500 µg/day	Δεν αναφέρεται	Λαχανικά/ Συμπληρώματα
Φυλλικό Οξύ	Δεν αναφέρεται	>39.4 nmol/L	Πράσινα Φυλλώδη λαχανικά/ δημητριακά/ Ξηροί καρποί

**Πίνακας 1.** Συστάσεις για τη πρόσληψη και τα επίπεδα στον ορό αίματος των θρεπτικών συστατικών, όπως προκύπτουν από τις μελέτες, σε σχέση με τη προστασία έναντι των καρδιαγγειακών επιπλοκών.

## Βιβλιογραφία

1. Park H. A., Lee J. S., Kuller L. H., Relationship between premenopausal dietary intake and postmenopausal subclinical atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2006; 186(2):420–427.
2. Nicoll, R., Henein M., Extensive coronary calcification: A clinically unrecognised condition. *Curr. Vasc. Pharmacol*. 2010;8(5):701–705.
3. Shanahan C.M., Cary N.R., Metcalfe J.C., Weissberg P.L., High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaque. *J. Clin. Investig*. 1994;93(2):2393–2402.
4. Lomashvili, K., Garg P., O'Neill W.C., Chemical and hormonal determinants of vascular calcification in vitro. *Kidney Int*. 2006;69(8):1464–1470.
5. Henein, M., Owen A., Statins moderate coronary atheroma but not coronary calcification: Results from meta-analyses. *Scand. Cardiovasc. J*. 2011;153(1); 31-35.
6. Jensky, N.E., Criqui M.H., Wright M.C., Wassel C.L., Brody S.A., Allison M.A., Blood pressure and vascular calcification. *Hypertension* 2010;55(4):990–997.
7. Pikilidou M., Yavropoulou M., Papakonstantinou E., Antoniou M, Zebekakis P., Vascular calcification: Its contribution to arterial stiffness hypertension and cardiovascular risk. *Arterial Hypertension* 2013;22(1):11-19.
8. Mori H, Torii S, Kutyna M, et al. Coronary Artery Calcification and its Progression: What Does it Really Mean?. *JACC Cardiovascular Imaging* 2018; 11:127-142.
9. Antoniou M, Pikilidou M, Yavropoulou M, Papakonstantinou E, Lazaridis A. The role of osteoprogenitors in arterial hypertension. *Arterial Hypertension* 2013;22(1):20-26.
10. Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, Joner M, Virmani R. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2014;34(4):724–36.

11. Greenland P, LaBree L, Azen SP, Doherty TM, Detrano RC. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291(2):210–5.
12. Criqui MH, Denenberg JO, Ix JH, et al. Calcium density of coronary artery plaque and risk of incident cardiovascular events. *JAMA* 2014;311(3):271–8.
13. Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, et al. Pathology of Human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:191–204.
14. Lin R, Chen S, Liu G, Xue Y, Zhao X. Association between carotid atherosclerotic plaque calcification and intraplaque hemorrhage: a magnetic resonance imaging study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017;37:1228–33.
15. Jensky N.E., Criqui M.H., Wright M.C., Wassel C.L., Brody S.A., Allison M.A., Blood pressure and vascular calcification. *Hypertension* 2010;55:990–997.
16. Pletcher M.J., Sibley C.T., Pignone M., Vittinghoff E., Greenland P. Interpretation of the coronary artery calcium score in combination with conventional cardiovascular risk factors: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2013;128:1076–1084.
17. Williams JK, Adams MR, Klopfenstein HS. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990;81:1680–1687.
18. Burke AP, Farb A, Malcom G, Virmani R. Effect of menopause on plaque morphologic characteristics in coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 2001;141:S58–62.
19. Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif. Tissue Int.* 2001;68:271–276.
20. Huang CC, Lloyd-Jones DM, Guo X, et al. Gene expression variation between African Americans and whites is associated with coronary artery calcification: the multiethnic study of atherosclerosis. *Physiol Genomics* 2011;43:836–843.



21. Fornage M, Boerwinkle E, Doris PA, Jacobs D, Liu K, Wong ND. Polymorphism of the soluble epoxide hydrolase is associated with coronary artery calcification in African-American subjects: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Circulation* 2004;109:335–339.
22. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation* 1995;92:2157–2162.
23. Alexopoulos N, Raggi P. Calcification in atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.* 2009;6:681–688.
24. Carson AP, Steffes MW, Carr JJ, et al. Hemoglobin a1c and the progression of coronary artery calcification among adults without diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:66–71.
25. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001;103:934–940.
26. Tang, F.T.; Chen, S.R.; Wu, X.Q.; Wang, T.Q.; Chen, J.W.; Li, J.; Bao, L.P.; Huang, H.Q.; Liu, P.Q. Hypercholesterolemia accelerates vascular calcification induced by excessive vitamin D via oxidative stress. *Calcif. Tissue Int.* 2006;79, 326–339.
27. Chavan S.N., More U., Mulgund S., Saxena V., Sontakke A.N. Effect of supplementation of vitamin C and E on oxidative stress in osteoporosis. *Indian J. Clin. Biochem.* 2007;22:101–105.
28. Ahmadi N., Tsimikas S., Hajsadeghi F., Saeed A., Nabavi V., Bevina M.A., Kadakia J., Flores F., Ebrahimi R., Budoff M.J. Relation of oxidative biomarkers, vascular dysfunction, and progression of coronary artery calcium. *Am. J. Cardiol.* 2010;105:459–466.
29. Watanabe K., Ohara M., Suzuki T., Ouchi M., Suzuki K., Hashimoto M., Saigusa T., Aoyama J., Nakano H., Oba K. Aortic arch calcification detectable on chest X-ray films is associated with plasma diacron-reactive oxygen metabolites in patients with type 2 diabetes but without cardiovascular disease. *J. Nippon. Med. Sch.* 2013;80:410–419.

30. Liberman M., Bassi E., Martinatti M.K., Lario F.C., Wosniak J., Pomerantzeff P.M., Laurindo F.R. Oxidant generation predominates around calcifying foci and enhances progression of aortic valve calcification. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008;28:463–470.
31. Muteliefu G., Enomoto A., Niwa T. Indoxyl sulfate promotes proliferation of human aortic smooth muscle cells by inducing oxidative stress. *J. Ren. Nutr.* 2009;19:29–32.
32. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. osteoprotegerin deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12:1260-1268.
33. Heiss A, DuChesne A, Denecke B, et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem* 2003;278:13333-13341.
34. Otawara Y, Price PA. Developmental appearance of matrix GLA protein during calcification in the rat. *J Biol Chem* 1986;261:10828-10832.
35. Farzaneh-Far A, Proudfoot D, Weissberg PL, Shanahan CM. Matrix gla protein is regulated by a mechanism functionally related to the calcium-sensing receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;277:736-740.
36. Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, et al. Pathology of Human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:191–204.
37. Georgousopoulou Ekavi N., Panagiotakos Demosthenes B., Pitsavos C., Kalogeropoulou A., Ntertimani M., Pitaraki E., et al. Adherence to Mediterranean diet has a mediating effect inflammation as regards cardiovascular disease risk: The 10-year (2002-12) follow-up of ATTICA study. *Clinical Nutrition ESPEN* 2016;13:55-74.
38. Panagiotakos D.B., Georgousopoulou E., Pitsavos C., Chrysohoou C., Skoumas I., Pitaraki E., Georgiopoulos G., Ntertimani M., Christou M., Stefanadis C. The ATTICA Study Group. Exploring the path of Mediterranean diet on 10-year incidence of cardiovascular disease: The ATTICA study (2002–2012). *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2015;25(3):327-335.

39. Park H.A., Lee J.S., Kuller L.H. Relationship between premenopausal dietary intake and postmenopausal subclinical atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2006;186:420–427.
40. Bergeon K.S., Logan C.C., Maahs D. M., Ogden L. G., Hokanson J. E., Kinney G. L., Eckel R. H., Ehrlich J., Rewers M. Adults with type 1 diabetes eat a high-fat atherogenic diet that is associated with coronary artery calcium. *Diabetologia* 2009;52:801–809.
41. Choi Y., Chang Y., Lee J., Chun S., Cho J., Sung E., Suh B., Rampal S., Zhao D., Zhang Y., Pastor-Barriuso R., Lima J., Shin H., Ryu S., Guallar E. Egg consumption and coronary artery calcification in asymptomatic men and women. *Atherosclerosis*. 2015 Aug;241(2):305-12.
42. Rhee E.J., Ryu S., Lee J.Y, et.al. The association between dietary cholesterol intake and subclinical atherosclerosis in Korean adults: The Kangbuk Samsung Health Study. *Journal of Clinical Lipidology* 2017;11:432–441.
43. Won K., Nam C.M., Jee S.H., Choe K., Sue II. Coronary artery Calcification and dietary cholesterol in Korean Men. *Acta Cardiol* 2002;57(1):5-11.
44. Son Y.K., Lee S.M., Kim S.E., Kim K.H., Lee S.Y., Bae H.R., Han J.Y., Park Y., An W.S. Association between vascular calcification scores on plain radiographs and fatty acid contents of erythrocyte membrane in hemodialysis patients. *J. Ren. Nutr.* 2012;22:58–66.
45. Shang X., Sanders K.M., Scott D., Khan B., Hodge A., Khan N., English D.R., Giles G.G., Ebeling P.R. Dietary  $\alpha$ -Linolenic Acid and Total  $n$ -3 Fatty Acids Are Inversely Associated with Abdominal Aortic Calcification in Older Women, but Not in Older Men. *J Nutr* 2015;145:1778–86.
46. He K., Liu K., Daviglius M.L., Mayer-Davis E., Jenny N.S., Jiang R., Ouyang P., Steffen L.M., Siscovick D. Wu, C. et al. Intakes of long-chain  $n$ -3 polyunsaturated fatty acids and fish in relation to measurements of subclinical atherosclerosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;88:1111–1118.

47. Sekikawa A., Curb J.D., Ueshima H., Lee S.Y., Bae H.R., Han J.Y., Park Y., An, W.S. Marine-derived n-3 fatty acids and atherosclerosis in Japanese, Japanese-American, and white men. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52:417–424.
48. Sekikawa A., Miura K., Lee S., Fujiyoshi A., Edmundowicz D., Kadowaki T. Long chain n-3 polyunsaturated fatty acids and incidence rate of coronary artery calcification in Japanese men in Japan and white men in the USA: Population based prospective cohort study. *Heart* 2014;100:569–573.
49. Heine-Bröring R.C., Brouwer I.A., Proença R.V., van Rooij F.J., Hofman A., Oudkerk M., Witteman J.C., Geleijnse J.M. Intake of fish and marine n-3 fatty acids in relation to coronary calcification: The Rotterdam Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010;91:1317–1323.
50. Djoussé L., Arnett D.K., Carr J.J., Eckfeldt J.H., Hopkins P.N., Province M.A., Ellison C., Dietary Linolenic Acid Is Inversely Associated With Calcified Atherosclerotic Plaque in the Coronary Arteries. The National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation.* 2005;111:2921-2926.
51. Mahajan H., Choo J., Masaki K., Fujiyoshi A., Guo J., Evans R., Shangquan S., Willcox B., Barinas-Mitchell E., Kadota A., Miura K., Kuller L., Shin C., Ueshima H., Sekikawa A. Serum long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and aortic calcification in middle-aged men: The population-based cross-sectional ERA-JUMP study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2019: S0939-4753(19)30128-0.
52. Ueeda M., Doumei T., Takaya Y., Shinohata R., Katayama Y., Ohnishi N., Takaishi A., Miyoshi T., Hirohata S., Kusachi S. Serum n-3 polyunsaturated fatty acid levels correlate with the extent of coronary plaques and calcifications in patients with acute myocardial infarction. *Circ. J.* 2008;72:1836–1843.
53. Birt D.F., Pour P.M. Interaction of dietary fat and protein in spontaneous diseases of Syrian golden hamsters. *J. Natl. Cancer Inst.* 1985;75:127–133.
54. Burgess N.A., Reynolds T.M., Williams N., Pathy A., Smith S. Evaluation of four animal models of intrarenal calcium deposition and

- assessment of the influence of dietary supplementation with essential fatty acids on calcification. *Urol. Res.* 1995;23:239–242.
55. Kanai S., Uto K., Honda K., Hagiwara N., Oda H. Eicosapentaenoic acid reduces warfarin-induced arterial calcification in rats. *Atherosclerosis* 2011;215:43–51.
56. Schlemmer C.K., Coetzer H., Claassen N., Kruger M.C., Rademeyer C., van Jaarsveld L., Smuts C.M. Ectopic calcification of rat aortas and kidneys is reduced with n-3 fatty acid supplementation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998;59:221–227.
57. Abedin M., Lim J., Tang T.B., Park D., Demer L.L., Tintut Y. n-3 Fatty acids inhibit vascular calcification via the p38-mitogen-activated protein kinase and peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  pathways. *Circ. Res.* 2006;98:727–729.
58. Wikipedia. Trans Fat, διαθέσιμο στο [https://en.wikipedia.org/wiki/Trans\\_fat](https://en.wikipedia.org/wiki/Trans_fat)
59. American Heart Association (AHA). Trans Fats. 2015. Διαθέσιμο στο <https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-eating/eat-smart/fats/trans-fat>.
60. WHO. WHO plan to eliminate industrially-produced trans-fatty acids from global food supply. 2018. Διαθέσιμο στο <https://www.who.int/news-room/detail/14-05-2018-who-plan-to-eliminate-industrially-produced-trans-fatty-acids-from-global-food-supply>.
61. Ινστιτούτο Προληπτικής Περιβαλλοντικής & Εργασιακής Ιατρικής. Αυστηρά όρια στην περιεκτικότητα trans λιπαρών οξέων στα τρόφιμα θέτει νέα ευρωπαϊκή νομοθεσία. 2019. Διαθέσιμο στο <http://www.prolepsis.gr/gr/news/austira-oria-stin-periektikotita-trans-liparon-oxeon-sta-trofima-thetei-nea-europaiki-nomothesia>.
62. Kummerow F.A, Zhou Q., Mahfouz M.M. Effect of trans fatty acids on calcium influx into human arterial endothelial cells. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999;70:832–838.
63. Sterck J.G., Ritskes-Hoitinga J., Beynen A.C. Inhibitory effect of high protein intake on nephrocalcinosis in female rats. *Br. J. Nutr.* 1992;67:223–233.

64. Gigliotti J.C., Smith A.L., Jaczynski J., Tou J.C. Consumption of krill protein concentrate prevents early renal injury and nephrocalcinosis in female Sprague-Dawley rats. *Urol. Res.* 2011;39:59–67.
65. Price P., Roublick A., Williamson M. Artery calcification in uremic rats is increased by a low protein diet and prevented by treatment with ibandronate. *Kidney International.* 2006;70:1577–1583.
66. Yamada S., Tokumoto M., Tsuruya K., Tatsumoto N., Noguchi H., Kitazono T., Ooboshi H. Fetuin-A decrease induced by a low-protein diet enhances vascular calcification in uremic rats with hyperphosphatemia. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2015;309(8):F744–54.
67. Yamada S., Tokumoto M., Tatsumoto N., Tsuruya A., Kitazono T., Ooboshi H. Very low protein diet enhances inflammation, malnutrition, and vascular calcification in uremic rats. *Life Sciences* 146;2016:117–123.
68. Shimomura A., Matsui I.,\* Hamano T., et. al. Dietary L-Lysine Prevents Arterial Calcification in Adenine-Induced Uremic Rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014;25: 1954–1965.
69. Lutsey P.L., Jacobs D.R. Jr. Kori, S. Mayer-Davis, E. Shea, S. Steffen, L.M. Szklo, M. Tracy R. Whole grain intake and its cross-sectional association with obesity, insulin resistance, inflammation, diabetes and subclinical CVD: The MESA Study. *Br. J. Nutr.* 2007;98:397–405.
70. Danielsen R., Sigvaldason H., Thorgeirsson G., Sigfússon N. Predominance of aortic calcification as an atherosclerotic manifestation in women: The Reykjavik Study. *J. Clin. Epidemiol.* 1996;49:383–387.
71. Van Gils M.J., Bodde M.C., Cremers L.G., Dippel D.W., Van Der Lugt A. Determinants of calcification growth in atherosclerotic carotid arteries: A serial multi-detector CT angiography study. *Atherosclerosis* 2013;227:95–99.
72. Meigs J.B., Larson M.G., D’Agostino R.B., Levy D., Clouse M.E., Nathan D.M., Wilson P.W., O’Donnell C.J. Coronary artery calcification in type 2 diabetes and insulin resistance: The framingham offspring study. *Diabetes Care* 2002;25:1313–1319.

73. Kronmal R.A., McClelland R.L., Detrano R., Shea S., Lima J.A., Cushman M., Bild D.E., Burke G.L. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;115:2722–2730.
74. Barascuk N., Ganz M., Nielsen M., Register T.C., Rasmussen L.M., Karsdal M.A., Christiansen C. Abdominal aortic calcification quantified by the Morphological Atherosclerotic Calcification Distribution (MACD) index is associated with features of the metabolic syndrome. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2011;11:75.
75. Schauer I.E., Snell-Bergeon J.K., Bergman B.C., Maahs D.M., Kretowski A., Eckel R.H., Rewers M. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: The CACTI study. *Diabetes* 2011;60:306–314.
76. Liu F., Zhong H., Liang J.Y., Fu P., Luo Z.J., Zhou L., Gou R., Huang J. Effect of high glucose levels on the calcification of vascular smooth muscle cells by inducing osteoblastic differentiation and intracellular calcium deposition via BMP-2/Cbfa-1 pathway. *J. Zhejiang Univ. Sci. B* 2010;11:905–911.
77. Zhou Y.B., Zhang J., Cai Y., Teng X., Duan X.H., Song J.Q., Du J., Tang C.S., Qi Y.F. Insulin resistance induces medial artery calcification in fructose-fed rats. *Exp. Biol. Med. (Maywood)* 2012;237:50–57.
78. Chonan O., Takahashi R., Yasui H., Watanuki M. Effects of  $\beta$ -1–4 linked galactooligosaccharides on use of magnesium and calcification of the kidney and heart in rats fed excess dietary phosphorus and calcium. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 1996, 60, 1735–1737.
79. Sohyun C., Yuni C., Yoosoo C., et. al. Sugar-sweetened carbonated beverage consumption and coronary artery calcification in asymptomatic men and women. *Am Heart J* 2016;177:17-24.
80. Olesen P, Nguyen K, Wogensen L, Ledet T, Rasmussen LM. Calcification of human vascular smooth muscle cells: associations with osteoprotegerin expression and acceleration by high-dose insulin. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007;292:H1058–64.

81. Gopalakrishnan V, Vignesh RC, Arunakaran J, Aruldhas MM, Srinivasan N. Effects of glucose and its modulation by insulin and estradiol on BMSC differentiation into osteoblastic lineages. *Biochem. Cell Biol.* 2006;84:93–10.
82. Choi Y., Chang Y., Ryu S., et al. Relation of Dietary Glycemic Index and Glycemic Load to Coronary Artery Calcium in Asymptomatic Korean Adults.
83. Miedema M., Petrone, A., Shikany J., Greenland P., Lewis C., Pletcher J., Gaziano M., Djousse L. Association of Fruit and Vegetable Consumption During Early Adulthood With the Prevalence of Coronary Artery Calcium After 20 Years of Follow-Up. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Circulation.* 2015;132:1990-1998. *Am. J. Cardiol.* 2015;116:520-526.
84. Brown M. Edward. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;27:333-343.
85. Wang Wen-An, Liu Wen-Xin, Durnaoglu, Serpen, et al. Loss of Calreticulin Uncovers a Critical Role for Calcium in Regulating Cellular Lipid Homeostasis, *Scientific reports*, 7:5941.
86. Griffith LE, Guyatt GH, et al. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated met analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 1999; 12:84-92.
87. Kanis J, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24:23-57.
88. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ* 2008; 222-226.
89. Wang TK, Bolland MJ, Van Pelt NC, et al. Relationships between vascular calcification, calcium metabolism, bone density, and fractures. *J Bone Miner Res* 2010; 25:2777-2785.
90. Samelson EJ, Booth SL, Fox CS, et al. Calcium intake is not associated with increased coronary artery calcification: The Framingham Study. *Am J Clin Nutr* 2012; 96:1274-1280.



91. Kim JH, Yoon JW, Kim KW, et al. Increased dietary calcium intake is not associated with coronary artery calcification. *Int J Cardiol* 2012;157:429-431.
92. Kwak SM, Kim JS, Choi Y, et al. Dietary intake of calcium and phosphorus and serum concentration in relation to the risk of coronary artery calcification in asymptomatic adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34:1763-1769.
93. Shin S, Kim KJ, Chang HJ, et al. Impact of serum calcium and phosphate on coronary atherosclerosis detected by cardiac computed tomography. *Eur Heart J* 2012; 33:2873-2881.
94. Raffield LM, Agarwal S, Cox AJ, et al. Cross-sectional analysis of calcium intake for associations with vascular calcification and mortality in individuals with type 2 diabetes from the Diabetes Heart Study *Am J Clin Nutr* 2014;100:1029-1035.
95. Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, et al. Use of calcium supplements and the risk of coronary heart disease in 52-62-year-old women: the Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Maturitas* 2009;63:73-78.
96. Anderson JJ, Kruszka B, Delaney JA, et al. Calcium intake from diet and supplements and the risk of coronary artery calcification and its progression among older adults: 10- year follow- up of the MultiEthnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc* 2016;10:5(10).
97. Lewis JR, Calver J, Zhu K, et al. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res* 2011;26:35-41.
98. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365:1621-1628.
99. Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007; 115:846-854.
100. Manson JE, Allison MA, Carr JJ, et al. Women's Health Initiative and Women's Health Initiative Coronary Artery Calcium Study Investigators. Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery

- calcification in the Women's Health Initiative. *Menopause* 2010;17:683-91.
101. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: metaanalysis. *BMJ* 2010;341:c3691.
  102. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:d2040.
  103. Spence LA, Weaver MC, Calcium intake, vascular calcification, and vascular disease. *Nutrition Reviews* 2013; 71(1):15-22.
  104. Margolis KL, Manson JE. Calcium Supplements and Cardiovascular Disease Risk: What Do Clinicians and Patients Need to Know? *Ann Intern Med* 2016; 20:165(12):884-885.
  105. Chung M, Balk EM, Brendel M, et al. Vitamin D and Calcium: Systematic Review of Health Outcomes. *Evid Rep Technol Assess* 2009; 183:1-420.
  106. Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L, et al. The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: a collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Res* 2015; 30:165-75.
  107. Chung M, Tang AM, Fu Z, et.al. Calcium intake and cardiovascular disease risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; 165(12):856-866.
  108. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, et al. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1595-1603.
  109. Daly RM, Ebeling PR. Is excess calcium harmful to health? *Nutrients* 2010;2:505-522.
  110. Sato H, Nagasawa T, Saito A, Miyazaki M. Risk of cardiovascular mortality predicted by the serum calcium level and

- calcification score at the initiation of dialysis. *Clinical and Experimental Nephrology* 2018; 1-10.
111. Heine GH, Nangaku M, Fliser D. Calcium and phosphate impact cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2013; 34:1112-1121.
  112. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, Jahnen-Dechent W, Weissberg PL, Shanahan CM. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2857-2867.
  113. Kapustin AN, Davies JD, Reynolds JL, McNair R, Jones GT, Sidibe A, Schurgers LJ, Skepper JN, Proudfoot D, Mayr M, Shanahan CM. Calcium regulates key components of vascular smooth muscle cell-derived matrix vesicles to enhance mineralization. *Circ Res* 2011;109:e1-e12.
  114. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academies Press; 2010.
  115. Bockman RS, Zapalowski C, Kiel DP, et al. The Challenges of the Single Micronutrient Study Commentary on Calcium Supplements and Cardiovascular Events. ASBMR Professional Practice Committee Report on the Safety of Calcium Supplementation 2011.
  116. Kopecky SL, Douglas CB, Gulati M, et al. Lack of Evidence Linking Calcium With or Without Vitamin D Supplementation to Cardiovascular Disease in Generally Healthy Adults: A Clinical Guideline From the National Osteoporosis Foundation and the American Society for Preventive Cardiology. *Ann Intern Med* 2016;165.
  117. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults. *JAMA* 2018;319(15):1592-1599.
  118. Chang A.R., Anderson C. Dietary Phosphorus Intake and the Kidney. *Annu. Rev. Nutr.* 2017;37:321–346.

119. Civitelli R., Ziambaras K. Calcium and phosphate homeostasis: Concerted interplay of new regulators. *J. Endocrinol. Investig.* 2011;34:3–7.
120. Calvo MS, Park YK. Changing phosphorus content of the U.S. diet: potential for adverse effects on bone. *J Nutr.* 1996;126(4 Suppl):1168S–80S.
121. Calvo MS, Uribarri J. Contributions to total phosphorus intake: all sources considered. *Semin Dial.* 2013; 26(1):54–61.
122. Scanni R, vonRotz M, Jehle S, Hulter HN, Krapf R. The human response to acute enteral and parenteral phosphate loads. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(12):2730–39.
123. Ellam T.J., Chico T.J.A. Phosphate: The new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease. *Atherosclerosis* 2012;220:310–318.
124. Sheridan K., Logomarsino J. Effects of serum phosphorus on vascular calcification in a healthy, adult population: A systematic review. *J. Vasc. Nurs.* 2017;35:157-169.
125. Kwak S.M., Kim J.S., Choi Y., Chang Y., Kwon M.J., Jung J.G., Jeong C., Ahn J., Kim H.S., Shin H., et al. Dietary intake of calcium and phosphorus and serum concentration in relation to the risk of coronary artery calcification in asymptomatic adults. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014;34:1763–1769.
126. Linefsky J.P., O'Brien K.D., Katz R., de Boer I.H., Barasch E., Jenny N.S., Siscovick D.S., Kestenbaum B. Association of serum phosphate levels with aortic valve sclerosis and annular calcification: The cardiovascular health study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58:291–297.
127. Linefsky J.P., O'Brien K.D., Sachs M., Katz R., Eng J., Michos E.D., Budoff M.J., de Boer I., Kestenbaum B. Serum phosphate is associated with aortic valve calcification in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2014;233:331–337.
128. McCarty M.F., DiNicolantonio J.J. Bioavailable dietary phosphate, a mediator of cardiovascular disease, may be decreased

- with plant-based diets, phosphate binders, niacin, and avoidance of phosphate additives. *Nutrition* 2014; 30:739–747.
129. Figueiredo C.P., Rajamannan N.M., Lopes J.B., Caparbo V.F., Takayama, L., Kuroishi M.E., Oliveira I.S., Menezes P.R., Scazufca M., Bonfá E., et al. Serum phosphate and hip bone mineral density as additional factors for high vascular calcification scores in a community-dwelling: The São Paulo Ageing & Health Study (SPAH). *Bone* 2013;52:354–359.
130. Shin S., Kim K.J., Chang H.J., Cho I., Kim Y.J., Choi B.W., Rhee Y., Lim S.K., Yang W.I., Shim C.Y., et al. Impact of serum calcium and phosphate on coronary atherosclerosis detected by cardiac computed tomography. *Eur. Heart J.* 2012;33:2873–2881.
131. Park K.S., Park J., Choi S.H., Ann S.H, Singh G.B., Shin E.S., Lee J.S., Chung H.C. Serum Phosphorus Concentration and Coronary Artery Calcification in Subjects without Renal Dysfunction. *PLOS ONE* 2016.
132. Gimenez LF, Solez K, Walker WG. Relation between renal calcium content and renal impairment in 246 human renal biopsies. *Kidney Int.* 1987; 31(1):93–99.
133. Raya A., Rios R., Pineda C., Rodriguez-Ortiz M.E., Diez E., Almaden Y., Muñoz-Castañeda J.R., Rodriguez M, Tejero A., Lopez I. Energy-dense diets increase FGF23, lead to phosphorus retention and promote vascular calcifications in rats. *Sci. Rep.* 2016;6, 36881; doi: 10.1038/srep36881.
134. Giachelli CM, Jono S, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H. Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:S34–7.
135. Mathew S, Tustison KS, Sugatani T, Chaudhary LR, Rifas L, Hruska KA. The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1092–105.
136. Lau WL, Pai A, Moe SM, Giachelli CM. Direct effects of phosphate on vascular cell function. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18:105–12.

137. El-Abbadi MM, Pai AS, Leaf EM, Yang HY, Bartley BA, Quan KK, Ingalls CM, Liao HW, Giachelli CM. Phosphate feeding induces arterial medial calcification in uremic mice: role of serum phosphorus, fibroblast growth factor-23, and osteopontin. *Kidney Int.* 2009;75:1297–307.
138. Ayus JC, Mizani MR, Achinger SG, Thadhani R, Go AS, Lee S. Effects of short daily versus conventional hemodialysis on left ventricular hypertrophy and inflammatory markers: a prospective, controlled study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2778–88.
139. Galetta F, Cupisti A, Franzoni F, Femia FR, Rossi M, Barsotti G, Santoro G. Left ventricular function and calcium phosphate plasma levels in uraemic patients. *J Intern Med.* 2005;258:378–84.
140. Takeda E, Taketani Y, Nashiki K, Nomoto M, Shuto E, Sawada N, Yamamoto H, Isshiki M. A novel function of phosphate-mediated intracellular signal transduction pathways. *Adv Enzyme Regul.* 2006;46:154–61.
141. Kööbi P, Vehmas TI, Jolma P, Kalliovalkama J, Fan M, Niemela O, Saha H, Kahonen M, Ylitalo P, Rysa J, et al. High-calcium vs high-phosphate intake and small artery tone in advanced experimental renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2754–61.
142. Navarro-González JF, Mora-Fernandez C, Muros M, Herrera H, Garcia J. Mineral metabolism and inflammation in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1646–54.
143. Calò LA, Savica V, Piccoli A, Fusaro M, D'Angelo A, Davis PA. Reduction of hyperphosphatemia is related with the reduction of C-reactive protein in dialysis patients. Study in sevelamer-resistant dialysis patients treated with chitosan chewing gum as salivary phosphate binder. *Ren Fail.* 2011;33:11–4.
144. Peres AT, Dalboni MA, Canziani ME, Manfredi SR, Carvalho JT, Batista MC, Cuppari L, Carvalho AB, Moyses RM, Guimaraes N, et al. Effect of phosphate binders on oxidative stress and inflammation markers in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2009;13:271–7.

145. Gutiérrez O.M., The Connection between Dietary Phosphorus, Cardiovascular Disease, and Mortality: Where We Stand and What We Need to Know. *Adv. Nutr.* 2013;4:723–729.
146. De Boer IH, Rue TC, Kestenbaum B. Serum phosphorus concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis.* 2009;53:399–407.
147. Mataix J, Aranda P, Lopez-Jurado M, Sanchez C, Planells E, Llopis J. Factors influencing the intake and plasma levels of calcium, phosphorus and magnesium in southern Spain. *Eur J Nutr.* 2006;45:349–54.
148. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, Gutierrez OM, Aguillon-Prada R, Lincoln J, Hare JM, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121:4393–408.
149. Gutiérrez OM. Fibroblast growth factor 23, Klotho, and disordered mineral metabolism in chronic kidney disease: unraveling the intricate tapestry of events and implications for therapy. *J Ren Nutr.* 2013;23:250–4.
150. Shanahan C.M., Crouthamel M.H., Kapustin A., Giachelli C.M. Arterial calcification in chronic kidney disease: Key roles for calcium and phosphate. *Circ. Res.* 2011;109:697–711.
151. Villa-Bellosta R., Millan A., Sorribas V. Role of calcium-phosphate deposition in vascular smooth muscle cell calcification. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2010;300:C210–C220.
152. Cozzolino M., Dusso A.S., Slatopolsky E. Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001;12:2511–2516.
153. Jono S., McKee M.D., Murry C.E., Shioi A., Nishizawa Y., Mori K., Morii H., Giachelli C.M. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ. Res.* 2000;87:e10–e17.
154. Giachelli C.M. Vascular calcification: In vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003;14(4):S300–S304.

155. Li X., Yang H.-Y., Giachelli C.M. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circ. Res* 2006; 98:905–912.
156. Steitz S.A., Speer M.Y., Curinga G., Yang H.-Y., Haynes P., Aebbersold R., Schinke, T., Karsenty G., Giachelli C.M. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: Upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. *Circ. Res.* 2001;89:1147–1154.
157. Chen N.X., O'Neill K.D., Duan D., Moe S.M. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int.* 2002;62:1724–1731.
158. Reynolds J., Proudfoot D., Skepper J., McNair R., Johannides A., Weissberg P., Shanahan C. Mineral ion-induced release of mineralization-competent matrix vesicles from human vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc. Pathol.* 2004;13:186.
159. Yang H., Curinga G., Giachelli C.M. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro<sup>1</sup>. *Kidney Int.* 2004;66: 2293–2299.
160. Moe S.M., O'Neill K.D., Duan D., Ahmed S., Chen N.X., Leapman S.B., Fineberg N., Kopecky K. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int.* 2002;61:638–647.
161. Moe S.M., Duan D., Doehle B.P., O'Neill K.D., Che, N.X. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int.* 2003;63:1003–1011.
162. Eifinger F., Wahn F., Querfeld U., Pollok M., Gevargez A., Kriener P., Gronemeyer D. Coronary artery calcifications in children and young adults treated with renal replacement therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000; 15:1892–1894.
163. Guérin A.P., London G.M., Marchais S.J., Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000;15:1014–1021.



164. Nicoll R., Howard J. M., Henein M.Y. A Review of the Effect of Diet on Cardiovascular Calcification. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16:8861-8883.
165. Hruby A., O'Donnell C.J., Jacques P.F., Meigs J.B., Hoffmann U., McKeown N.M. Magnesium intake is inversely associated with coronary artery calcification: The framingham heart study. *JACC Cardiovasc. Imaging* 2014;7: 59–69.
166. Lee S.Y., Hyun Y.Y., Lee K.B., Kim H., Low serum magnesium is associated with coronary artery calcification in a Korean population at low risk for cardiovascular disease. *Nutrition, Metabolism, Cardiovascular Diseases* 2015;25:1056-1061.
167. Posadas-Sánchez R., Posadas-Romero C., Cardoso-Saldaña G., et.al., Serum magnesium is inversely associated with coronary artery calcification in the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) study. *Nutrition Journal* 2016;15:22.
168. Ishimura E., Okuno S., Kitatani K., Tsuchida T., Yamakawa T., Shioi A., Inaba M., Nishizawa Y. Significant association between the presence of peripheral vascular calcification and lower serum magnesium in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 2007;68:222–227.
169. Meema H.E., Oreopoulos D.G., Rapoport A. Serum magnesium level and arterial calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1987; 32:388–394.
170. Park B., Kim M.H., Cha K., Lee Y., Kim K., High Calcium–Magnesium Ratio in Hair Is Associated with Coronary Artery Calcification in Middle-Aged and Elderly Individuals. *Biol Trace Elem Res.* 2017;179:52–58.
171. Fang X., Liang C., Li M., Montgomery S., Fall K., Aaseth J., Cao Y. Dose-response relationship between dietary magnesium intake and cardiovascular mortality: A systematic review and dose-based meta-regression analysis of prospective studies. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2016;38:64–73.
172. Salem S., Bruck H., Bahlmann F.H., Peter M., Passlick-Deetjen J., Kretschmer A., Steppan S., Volsek M., Kribben A., Nierhaus M., et

- al. Relationship between magnesium and clinical biomarkers on inhibition of vascular calcification. *Am. J. Nephrol.* 2012;35:31–39.
173. Planells E., Llopis J., Perán F., Aranda P. Changes in tissue calcium and phosphorus content and plasma concentrations of parathyroid hormone and calcitonin after long-term magnesium deficiency in rats. *J. Am. Coll. Nutr.* 1995; 14:292–298.
174. Pen J.X., Li L., Wang X., Zhang Y.H., Li X.F., Wu S.Y. The effect of the magnesium supplementation on vascular calcification in rats. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 2012;28:20–23.
175. Nagase N., Saijo Y., Nitta H., Tamura Y., Orino S., Akaike Y., Mori H. Myocardial disorders caused by magnesium deficiency in diabetic KK mice. *Magnesium* 1989; 8:307–315.
176. Braake A., Tinnemans P.T., Shanahan C.M., Joost G., et.al. Magnesium prevents vascular calcification in vitro by inhibition of hydroxyapatite crystal formation. *Scientific Reports.* 2018;8:2069.
177. Bellosa R.V., Impact of magnesium:calcium ratio on calcification of the aortic wall. *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178872> June 1, 2017.
178. Adamczyk A., Stolarz-Skrzypek K., Wesołowska A., Czarnecka D. Vitamin D and vitamin D receptor activators in treatment of hypertension and cardiovascular disease. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets* 2014;14:34–44.
179. Wang J., Zhou J.J., Robertson G.R., Lee V.W. Vitamin D in Vascular Calcification: A Double-Edged Sword? *Nutrients* 2018;10:652.
180. Turner A.G., Hanrath M.A., Morris H.A., Atkins G.J., Anderson P.H. The local production of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> promotes osteoblast and osteocyte maturation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2013;144:114–118.
181. Kang Y.H., Jin J.S., Yi D.W., Son S.M. Bone morphogenetic protein-7 inhibits vascular calcification induced by high vitamin D in mice. *Tohoku J. Exp. Med.* 2010;221:299–307.
182. Tang F.T., Chen S.R., Wu X.Q., Wang T.Q., Chen J.W., Li J., Bao L.P., Huang H.Q., Liu P.Q. Hypercholesterolemia accelerates

- vascular calcification induced by excessive vitamin D via oxidative stress. *Calcif. Tissue Int.* 2006;79: 326–339.
183. Ellam T., Hameed A., Ul Haque R., Muthana M., Wilkie M., Francis S.E., Chico T.J. Vitamin D deficiency and exogenous vitamin D excess similarly increase diffuse atherosclerotic calcification in apolipoprotein e knockout mice. *PLoS ONE* 2014, 9, e88767.
184. Schmidt N., Brandsch C., Kühne H., Thiele A., Hirche F., Stangl G.I. Vitamin D receptor deficiency and low vitamin D diet stimulate aortic calcification and osteogenic key factor expression in mice. *PLoS ONE* 2012, 7, e35316.
185. Schmidt N., Brandsch C., Schutkowski A., Hirche F., Stangl G.I. Dietary vitamin D inadequacy accelerates calcification and osteoblast-like cell formation in the vascular system of LDL receptor knockout and wild-type mice. *J. Nutr.* 2014;144:638–646.
186. Michos E.D., Streeten E.A., Ryan K.A., Rampersaud E., Peyser P.A., Bielak L.F., Shuldiner A.R., Mitchell B.D., Post W. Serum 25-hydroxyvitamin d levels are not associated with subclinical vascular disease or C-reactive protein in the old order amish. *Calcif. Tissue Int.* 2009;84:195–202.
187. Walker M.D., Cong E., Kepley A., di Tullio M.R., Rundek T., Homma S., Lee J.A., Liu R., Young P., Zhang C., et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin d level and subclinical cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99:671–680.
188. De Boer I.H, Kestenbaum B., Shoben A.B., Michos E.D., Sarnak M.J., Siscovick D.S. 25-Hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;20:1805–1812.
189. García-Canton C., Bosch E., Ramírez A., Gonzalez Y., Auyanet I., Guerra R., Perez M.A., Fernández E., Toledo A., Lago M., et al. Vascular calcification and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis patients with chronic kidney disease stages 4 and 5. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011;26:2250–2256.

190. Lee S.Y., Kim H.Y., Gu S.W., Kim H.J., Yang D.H. 25-hydroxyvitamin D levels and vascular calcification in predialysis and dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35:349–354.
191. Young K.A., Snell-Bergeon J.K., Naik R.G., Hokanson J.E., Tarullo D., Gottlieb P.A., Garg S.K., Rewers M. Vitamin D deficiency and coronary artery calcification in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:454–458.
192. Dishmon D.A., Dotson J.L., Munir A., Nelson M.D., Bhattacharya S.K.D., Cruz I.A., Davis R.C., Weber K.T. Hypovitaminosis D and valvular calcification in patients with dilated cardiomyopathy. *Am. J. Med. Sci.* 2009;337:312–316.
193. Arad Y., Spadaro L.A., Roth M., Scordo J., Goodman K., Sherman S., Lerner G., Newstein D., Guerci A.D. Serum concentration of calcium, 1,25 vitamin D and parathyroid hormone are not correlated with coronary calcifications. An electron beam computed tomography study. *Coron. Artery Dis.* 1998;9:513–518.
194. Watson K.E., Abrolat M.L., Malone L.L., Hoeg J.M, Doherty T., Detrano R., Demer L.L. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997;96:1755–1760.
195. Allison M.A., Carr J.J., Langer R.D., Cochrane B.B., Hendrix S.L., Hsia J., Hunt J.R., Lewis C.E., Margolis K.L., Robinson J.G., et al. Calcium/vitamin D supplementation and coronary artery calcification in the Women’s Health Initiative. *Menopause* 2010;17:683–691.
196. Hsia J., Heiss G., Ren H., Allison M., Dolan N.C., Greenland P., Heckbert, S.R., Johnson K.C., Manson J.E., Sidney S., et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115:846–854.
197. Yokoyama K. Study on vascular calcification in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): Special reference to active vitamin D (VD) treatment. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1993;35:1171–1180.
198. Safi U. Khan, Muhammad U. Khan, Haris Riaz, et.al., Effects of Nutritional Supplements and Dietary Interventions on Cardiovascular

Outcomes: An Umbrella Review and Evidence Map. *Ann Intern Med.* 2019. DOI: 10.7326/M19-0341.<https://annals.org/aim/article-abstract/2737825/effects-nutritional-supplements-dietary-interventions-cardiovascular-outcomes-umbrella-review-evidence>

199. Niederhoffer N., Lartaud-Idjouadiene I., Giummelly P., Duvivier C, Peslin R., Atkinson J. Calcification of medial elastic fibers and aortic elasticity. *Hypertension* 1997;29:999–1006.
200. Bas A., Lopez I., Perez J., Rodriguez M., Aguilera-Tejero E. Reversibility of Calcitriol-Induced Medial Artery Calcification in Rats With Intact Renal Function. *J. Bone Miner. Res.* 2006;21:484–490.
201. Hines T.G., Jacobson N.L. Dietary Calcium and Vitamin D: Risk Factors in the Development of Atherosclerosis in Young Goats<sup>12</sup>. *J. Nutr.* 1985;115:167–178.
202. Taura S., Taura M., Kamio, A., Kummerow F.A. Vitamin D-induced coronary atherosclerosis in normolipemic swine: Comparison with human disease. *Tohoku J. Exp. Med.* 1979;129:9–16.
203. Jono S, Nishizawa Y., Shioi A., Morii H. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circ. J.* 1998;98:1302–1306.
204. Cardús A., Panizo S., Parisi E., Fernandez E., Valdivielso J.M. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J. Bone Miner. Res.* 2007;22:860–866.
205. Lin R., Amizuka N., Sasaki T., Aarts M.M., Ozawa H., Goltzman D., Henderson J.E., White J.H. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Promotes Vascularization of the Chondro-osseous Junction by Stimulating Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Matrix Metalloproteinase 9. *J. Bone Miner. Res.* 2002;17:1604–1612.
206. Tamagaki K., Yuan Q., Ohkawa H., Imazeki I., Moriguchi Y., Imai N., Sasaki S., Takeda K., Fukagawa M. Severe hyperparathyroidism with bone abnormalities and metastatic calcification in rats with adenine-induced uraemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005;21:651–659.

207. Schmidt N., Brandsch C., Schutkowski A., Hirche F., Stangl G.I. Dietary vitamin D inadequacy accelerates calcification and osteoblast-like cell formation in the vascular system of LDL receptor knockout and wild-type mice. *J. Nutr.* 2014;144:638–646.
208. Schmidt N., Brandsch C., Kuhne H., Thiele A., Hirche F, Stangl G.I. Vitamin D receptor deficiency and low vitamin D diet stimulate aortic calcification and osteogenic key factor expression in mice. *PLoS ONE* 2012;7,:e35316.
209. Stenvinkel P., Ketteler M., Johnson R.J., Lindholm B., Pecoits-Filho R., Riella M., Heimbürger O., Cederholm T., Girndt M. IL-10, IL-6, and TNF- $\alpha$ : Central factors in the altered cytokine network of uremia—The good, the bad, and the ugly. *Kidney Int.* 2005;67:1216–1233.
210. Al-Aly Z., Shao J.-S., Lai C.-F., Huang E., Cai J., Behrmann A., Cheng S.-L., Towler D.A. Aortic Msx2-Wnt calcification cascade is regulated by TNF- $\alpha$ -dependent signals in diabetic Ldlr $^{-/-}$  mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007;27:2589–2596.
211. Merkel K.D., Erdmann J.M., McHugh K.P., Abu-Amer Y., Ross F.P, Teitelbaum S.L. Tumor necrosis factor- $\alpha$  mediates orthopedic implant osteolysis. *Am. J. Pathol.* 1999;154:203–210.
212. Aoshima Y., Mizobuchi M., Ogata H., Kumata C., Nakazawa A., Kondo F., Ono N., Koiwa F., Kinugasa E., Akizawa T. Vitamin D receptor activators inhibit vascular smooth muscle cell mineralization induced by phosphate and TNF- $\alpha$ . *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012;27:1800–1806.
213. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: Testing and clinical relevance. *Circ. J.* 2007;115:1285–1295.
214. Dalan R., Liew H., Tan W.K.A., Chew D.E, Leow M.K.-S. Vitamin D and the endothelium: Basic, translational and clinical research updates. *IJC Metab. Endocr.* 2014;4:4–17.
215. Drissi H., Pouliot A., Koolloos C., Stein J.L., Lian J.B., Stein G.S., Van Wijnen A.J. 1,25-(OH) $_2$ -vitamin D $_3$  suppresses the bone-related Runx2/Cbfa1 gene promoter. *Exp. Cell. Res.* 2002;274:323–333.

216. Nakagawa K., Sasaki Y., Kato S., Kubodera N., Okano T. 22-Oxa-1alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Carcinogenesis* 2005;26:1044–1054.
217. Bao B.-Y., Yeh S.-D., Lee Y.-F. 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits prostate cancer cell invasion via modulation of selective proteases. *Carcinogenesis* 2005;27:32–42.
218. Drüeke T.B., Massy Z.A. Role of Vitamin D in Vascular Calcification: Bad Guy or Good Guy? Oxford University Press: Oxford, UK, 2012.
219. Ellam T., Hameed A., ul Haque R., Muthana M., Wilkie M., Francis S.E., Chico T.J. Vitamin D deficiency and exogenous vitamin D excess similarly increase diffuse atherosclerotic calcification in apolipoprotein E knockout mice. *PLoS ONE* 2014;9:e88767.
220. Torremade N., Bozic M., Panizo S., Barrio-Vazquez S, Fernandez-Martin J.L., Encinas M., Goltzman D., Arcidiacono M.V., Fernandez E., Valdivielso J.M. Vascular Calcification Induced by Chronic Kidney Disease Is Mediated by an Increase of 1alpha-Hydroxylase Expression in Vascular Smooth Muscle Cells. *J. Bone Miner. Res.* 2016;31:1865–1876.
221. Mizobuchi M., Finch J., Martin D., Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int.* 2007;72:709–715.
222. Noonan W., Koch K., Nakane M., Ma J., Dixon D., Bolin A., Reinhart, G. Differential effects of vitamin D receptor activators on aortic calcification and pulse wave velocity in uraemic rats. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008;23:3824–3830.
223. Aggarwal B.B., Sundaram C., Prasad S., Kannappan R. Tocotrienols, the vitamin E of the 21st century: Its potential against cancer and other chronic diseases. *Biochem. Pharmacol.* 2010, 80,1613–1631.
224. Hatzigeorgiou C., Taylor A.J., Feuerstein I.M., Bautista L., O'Malley P.G. Antioxidant vitamin intake and subclinical coronary atherosclerosis. *Prev. Cardiol.* 2006;9:75–81

225. Arad Y., Spadaro L.A., Roth M., Newstein D., Guerci A.D. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: The St. Francis Heart Study randomized clinical trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;46:166–172.
226. Conaway H.H., Henning P., Lerner U.H. Vitamin A metabolism, action and role in skeletal homeostasis. *Endocr. Rev.* 2013;34:766–797.
227. Huang G., Wang D., Khan U.I., Zeb I., Manson J.E., Miller V., Hodis H.N., Budoff M.J., Merriam G.R., Harman S.M., et al. Associations between retinol-binding protein 4 and cardiometabolic risk factors and subclinical atherosclerosis in recently postmenopausal women: Cross-sectional analyses from the KEEPS Study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012;11:52.
228. Huk D.J., Hammond H.L., Kegechika H., Lincoln J. Increased dietary intake of vitamin A promotes aortic valve calcification in vivo. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013;33:285–293.
229. McQuillan B.M., Hung J., Beilby J.P., Nido M., Thompson P.L. Antioxidant vitamins and the risk of carotid atherosclerosis. The Perth Carotid Ultrasound Disease Assessment study (CUDAS). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;38:1788–1794.
230. Klipstein-Grobusch K., Launer L.J., Geleijnse J.M., Boeing H., Hofman A., Witteman J.C. Serum carotenoids and atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Atherosclerosis* 2000;148:49–56.
231. Pearson, D.A. Bone health and osteoporosis: The role of vitamin K and potential antagonism by anticoagulants. *Nutr. Clin. Pract* 2007;22:517–544.
232. Palaniswamy C., Aronow W.S., Sekhri A., Adapa S., Ahn C., Singh T., Malhotra B., Lerner R. Warfarin use and prevalence of coronary artery calcification assessed by multislice computed tomography. *Am. J. Ther.* 2012;21:148–151.
233. Schurgers L.J., Joosen I.A., Laufer E.M., Chatrou M.L., Herfs M., Winkens M.H., Westenfeld R., Veulemans V., Krueger T., Shanahan C.M., et al. Vitamin K-antagonists accelerate atherosclerotic



- calcification and induce a vulnerable plaque phenotype. *PLoS ONE* 2012;7:e43229.
234. Lerner R.G., Aronow W.S., Sekhri A., Palaniswamy C., Ahn C., Singh T., Sandhu R., McClung J.A. Warfarin use and the risk of valvular calcification. *J. Thromb. Haemost.* 2009;7:2023–2027.
235. Fusaro M., Tripepi G., Noale M.; Plebani M.; Zaninotto M.; Piccoli A.; Naso A.; Miozzo D.; Giannini S.; Avolio M.; et al. Prevalence of vertebral fractures, vascular calcifications, and mortality in warfarin treated hemodialysis patients. *Curr Vasc Pharmacol.* 2015;13(2):248-58.
236. Beulens J.W., Bots M.L., Atsma F., Bartelink M.L., Prokop M., Geleijnse J.M., Witteman J.C., Grobbee D.E., van der Schouw Y.T. High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis* 2009;203:489–493.
237. Geleijnse J.M., Vermeer C., Grobbee D.E., Schurgers L.J., Knapen M.H., van der Meer I.M., Hofman A., Witteman J.C. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: The Rotterdam Study. *J. Nutr.* 2004;134:3100–3105.
238. Shea M.K., Booth S.L., Miller M.E., Burke G.L., Chen H., Cushman M., Tracy R.P., Kritchevsky S.B. Association between circulating vitamin K1 and coronary calcium progression in community-dwelling adults: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013;98:197–208.
239. Fusaro M., Noale M., Viola V., Galli F., Tripepi G., Vajente N., Plebani M., Zaninotto M., Guglielmi G., Miotto D., et al. Vitamin K, vertebral fractures, vascular calcifications, and mortality: Vitamin K Italian (VIKI) dialysis study. *J. Bone Miner. Res.* 2012;27:2271–2278.
240. Dalmeijer G.W., van der Schouw Y.T., Vermeer C., Magdeleyns E.J., Schurgers L.J. Circulating matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification and vitamin K status in healthy women. *J. Nutr. Biochem.* 2013;24:624–628.
241. Dalmeijer G.W., van der Schouw Y.T., Booth S.L., de Jong P.A., Beulens J.W. Phylloquinone concentrations and the risk of vascular

- calcification in healthy women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014;34:1587–1590.
242. Pilkey R.M., Morton A.R., Boffa M.B., Noordhof C., Day A.G., Su Y., Miller L.M. Koschinsky M.L., Booth S.L. Subclinical vitamin K deficiency in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2007;49:432–439.
243. Shea M.K., O'Donnell C.J., Hoffmann U., Dallal G.E., Dawson-Hughes B., Ordovas J.M., Price P.A., Williamson M.K., Booth S.L. Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;89:1799–1807.
244. Mayer O., Seidlerová J., Wohlfahrt P., Filipovská J., Synergistic effect of low K and D vitamin status on arterial stiffness in a general population. *Journal of Nutritional Biochemistry* 46;2017:83–89.
245. Vissers L., Dalmeijer G., Boer J., The relationship between vitamin K and peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 252;2016:15–20.
246. Knapen MH, Braam LA, Drummen NE, Bekers O, Hoeks AP, Vermeer C1. Menaquinone-7 supplementation improves arterial stiffness in healthy postmenopausal women. A double-blind randomised clinical trial. *Thromb Haemost.* 2015 May;113(5):1135–44.
247. McCabe K.M., Booth S.L., Fu X., Shobeiri N., Pang J.J., Adams M.A., Holden R.M. Dietary vitamin K and therapeutic warfarin alter the susceptibility to vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;83:835–844.
248. Schurgers L.J., Spronk H.M., Skepper J.N., Hackeng T.M., Shanahan C.M., Vermeer C., Weissberg P.L., Proudfoot D. Post-translational modifications regulate matrix Gla protein function: Importance for inhibition of vascular smooth muscle cell calcification. *J. Thromb. Haemost.* 2007;5:2503–2511.
249. Spronk H.M., Soute B.A., Schurgers L.J., Thijssen H.H., de Mey J.G., Vermeer C. Tissue-specific utilization of menaquinone-4 results in the prevention of arterial calcification in warfarin-treated rats. *J. Vasc. Res.* 2003;40:531–537.

250. Takata T., Ikeda M., Kodama H., Kitagawa N. Treatment of pseudoxanthoma elasticum with tocopherol acetate and ascorbic acid. *Pediatr. Dermatol.* 2007;24:424–425.
251. Vasudev S.C., Chandy T., Sharma C.P. Glutaraldehyde treated bovine pericardium: Changes in calcification due to vitamins and platelet inhibitors. *Artif. Organs.* 1997;21:1007–1013.
252. Stanger O., Herrmann W., Pietrzik K., Fowler B., Geisel J., Dierkes J., Weger M. DACH-LIGA Homocystein (German, Austrian and Swiss Homocysteine Society): Consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: Guidelines and recommendations. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2003;41:1392–1403.
253. Clarke R., Halsey J., Lewington S., Lonn E., Armitage J., Manson J.E., Børnaa K.H., Spence J.D., Nygård O., Jamison R., et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37,485 individuals. *Arch. Intern. Med.* 2010;170:1622–1631.
254. Clarke R. Lowering blood homocysteine with folic acid-based supplements: Meta-analysis of randomised trials. *Indian Heart J.* 2000;52:S59–S64.
255. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: A meta-analysis of the randomized trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005;82:806–812.
256. Ebbing M., Børnaa K.H., Arnesen E., Ueland P.M., Nordrehaug J.E., Rasmussen K., Njølstad I., Nilsen D.W., Refsum H., Tverdal A., et al. Combined analyses and extended follow-up of two randomized controlled homocysteine-lowering B-vitamin trials. *J. Intern. Med.* 2010;268:367–382.
257. Sarwar A.B., Sarwar A., Rosen B.D., Nasir K. Measuring subclinical atherosclerosis: Is homocysteine relevant? *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007;45:1667–1677.

258. Bozbas H., Yildirim A., Atar I., Pirat B., Eroglu S., Aydinalp A., Ozin B., Muderrisoglu H. Effects of serum levels of novel atherosclerotic risk factors on aortic valve calcification. *J. Heart Valve Dis.* 2007;16:387–393.
259. Held C., Sumner G., Sheridan P., McQueen M, Smith S., Dagenais G., Yusuf S., Lonn E. Correlations between plasma homocysteine and folate concentrations and carotid atherosclerosis in high-risk individuals: Baseline data from the Homocysteine and Atherosclerosis Reduction Trial (HART). *Vasc. Med.* 2008;13:245–253.
260. Rasouli M.L., Nasir K., Blumenthal R.S., Park R., Aziz D.C., Budoff, M.J. Plasma homocysteine predicts progression of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2005;181:159–165.
261. Hodis H.N., Mack W.J., Dustin L., Mahrer P.R., Azen S.P., Detrano R., Selhub J., Alaupovic P., Liu C.R., Liu C.H., et al. High-dose B vitamin supplementation and progression of subclinical atherosclerosis: A randomized controlled trial. *Stroke* 2009;40:730–736.
262. Budoff M.J., Ahmadi N., Gul K.M., Liu S.T., Flores F.R., Tiano J., Takasu J., Miller E., Tsimikas S. Aged garlic extract supplemented with B vitamins, folic acid and L-arginine retards the progression of subclinical atherosclerosis: A randomized clinical trial. *Prev. Med.* 2009;49:101–107.
263. Ahmadi N., Nabavi V., Hajsadeghi F., Zeb I., Flores F., Ebrahimi R., Budoff M. Aged garlic extract with supplement is associated with increase in brown adipose, decrease in white adipose tissue and predict lack of progression in coronary atherosclerosis. *Int. J. Cardiol.* 2013;168:2310–2314.
264. Maziere C., Salle V., Gomila C., Maziere J.C. Oxidised low density lipoprotein increases RANKL level in human vascular cells. Involvement of oxidative stress. *Biochem. Biophys. Res. Commun*;2013:440, 295–299.
265. Fukami K., Yamagishi S.I., Okuda S. Role of AGEs-RAGE system in cardiovascular disease. *Curr. Pharm. Des.* 2013;20:2395–2402

