

Ν. Χατζηπαπά¹
Σ. Ευγενίδης¹
Ε. Καρυπίδου²
Β. Κορδαλής²
Θ. Καραπάντσιος¹

Χ. Μπουτάρη²
Φ. Σίσκος²
Π. Καλμούκος²
Α. Αϊδίνης²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (ΕΔ) αποτελεί ένα πρώιμο στάδιο της αθηρογένεσης και θεωρείται ένας από τους πιο έγκυρους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου. Εμφανίζεται τόσο σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιαγγειακά νοσήματα (ΚΝ), όσο και σε υγιείς που διαθέτουν παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΚΝ (π.χ. παχυσαρκία, υπερχοληστερόλαια, κ.ά.). Το αγγειακό ενδοθήλιο είναι μία μονήρης στιβάδα από πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα. Δεν δρα μόνο ως προστατευτικό φράγμα μεταξύ του αγγειακού τοιχώματος και του αίματος, αλλά αποτελεί ένα σημαντικό ενδοκρινές όργανο που παίζει ουσιώδη ρόλο στην ομοιοστάση του καρδιαγγειακού συστήματος. Το ενδοθήλιο απελευθερώνει πληθώρα ουσιών, με κυριότερη το μονοξείδιο του αζώτου (Nitric Oxide – NO) ως απόκριση σε ένα φυσικό ή χημικό ερέθισμα. Η ΕΔ εμφανίζεται όταν διαταράσσεται η ισορροπία μεταξύ παραγωγής και κατανόησης NO. Καταστάσεις όπως το αυξημένο οξειδωτικό στρες ή κάποια φλεγμονή διαταράσσουν αυτήν την ισορροπία, προκαλώντας παθολογικές καταστάσεις των αγγείων. Η διατροφή παίζει σημαντικό ρόλο στην ενδοθηλιακή λειτουργία (ΕΛ). Η πρόσληψη αντιοξειδωτικών βιταμινών, όπως οι βιταμίνες Β, C, D και Ε, ιχθυοειδών όπως το μαγνήσιο και άλλα συστατικά όπως οι διαιτητικές ίνες και οι φαινόλες, φαίνεται να εμφανίζουν ευεργετική δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα. Μία δίαιτα πλούσια στα παραπάνω συστατικά, όπως η μεσογειακή δίαιτα ή η δίαιτα DASH έχει θετικά αποτελέσματα στην ΕΛ. Αντίστοιχα, έχει αποδειχθεί ότι μία υποθερμιδική δίαιτα ή η τήρηση διαλειμματικής νηστείας επηρεάζει θετικά την ΕΛ σε μεγάλο βαθμό. Αυτό το αποτέλεσμα οφείλεται στη δράση διάφορων μηχανισμών, μεταξύ των οποίων είναι η αύξηση παραγωγής NO και η καταστολή της φλεγμονής. Τα παραπάνω διαιτητικά μοντέλα συμβάλλουν επίσης στη μείωση του οξειδωτικού στρες, το οποίο αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου ΕΔ.

Λέξεις-κλειδιά: ενδοθήλιο, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μεσογειακή διατροφή, αντιοξειδωτικά

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), τα καρδιαγγειακά νοσήματα (ΚΝ) είναι η πρώτη αιτία θανάτου, καθώς ευθύνονται για το 31% των συνολικών θανάτων παγκοσμίως. Στην προσπάθεια μείωσης του ποσοστού θνητότητας των ΚΝ, η παγκόσμια ιατρική κοινότητα έχει στρέψει το ενδιαφέρον της: α) στην αποτελεσματικότερη πρόληψή τους ακολουθώντας συγκεκριμένες στρατηγικές

όπως π.χ. παρεμβαίνοντας στις διατροφικές συνήθειες και β) στην έγκαιρη και έγκυρη διάγνωσή τους με την εφαρμογή καινοτόμων, μη επεμβατικών μεθόδων. Ένας από τους πιο έγκυρους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (ΕΔ), επειδή θεωρείται ένα πρώιμο στάδιο της αθηρογένεσης. Στη βιβλιογραφία, παρατηρείται ευρέως ότι οι ασθενείς που πάσχουν από ΚΝ ή διαθέτουν προδιαθεσιακούς παράγοντες ΚΝ (π.χ. παχυ-

¹Τομέας Χημικής Τεχνολογίας και Βιομηχανικής Χημείας, Τμήμα Χημείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα ²Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

✉ **Αλληλογραφία:** Νικολέτα Χατζηπαπά, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ), ΤΘ: 116 • ΤΚ: 54124, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
• E-mail: chatzipap.chem.auth.gr

σαρκία, υπερχοληστερόλαια κ.ά.) εμφανίζουν σημαντική ΕΔ^{1,2}.

Οι επιδράσεις της δίαιτας στον καρδιαγγειακό κίνδυνο περιλαμβάνουν πιθανές επιδράσεις στην αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία. Μία δίαιτα πλούσια σε πολυφαινόλες, όπως η δίαιτα DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) ή η μεσογειακή δίαιτα, έχει θετικά αποτελέσματα στην ελαστικότητα των αρτηριών. Αυτό το αποτέλεσμα οφείλεται πιθανότατα στην προστατευτική δράση των πολυφαινόλων στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Ταυτόχρονα, συμβάλλουν στη μείωση του οξειδωτικού στρες, το οποίο αποτελεί παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη δράση. Τέλος, έχει αποδειχθεί ότι μία υποθερμιακή δίαιτα επηρεάζει θετικά την παραγωγή NO σε μεγάλο βαθμό. Γενικά, θεωρείται ότι η δίαιτα με περιορισμό θερμίδων βελτιώνει τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Η καινοτόμος προσέγγιση CRD συνίσταται σε μείωση της ημερήσιας πρόσληψης θερμίδων περίπου 25%-30% σε σύγκριση με την κανονική πρόσληψη θερμίδων, χωρίς να αποκλείονται ομάδες τροφίμων³⁻⁹.

Αυτή η ανασκόπηση αφορά δεδομένα για την επίδραση που έχουν διαφορετικά διατροφικά μοντέλα στην ενδοθηλιακή λειτουργία.

Ενδοθήλιο

Το ενδοθήλιο είναι μία μονήρης στιβάδα από περίπου 1,2 δισεκατομμύρια πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα και παίζει σημαντικό ρόλο για τη διατήρηση της υγείας του οργανισμού. Με βάρος που υπερβαίνει το 1,5 kg και επιφάνεια 400 m², καλύπτοντας σχεδόν 2 γήπεδα τένις, δρα ως προστατευτικό φράγμα μεταξύ του αγγειακού τοιχώματος και του ρέοντος αίματος, και ταυτόχρονα αποτελεί ένα σημαντικό ενδοκρινές όργανο που παίζει ουσιώδη ρόλο στην ομοιοστάση του καρδιαγγειακού συστήματος³.

Τα κύτταρα του ενδοθηλίου υπο φυσιολογικές συνθήκες συμβάλλουν στην: α) διατήρηση του φυσιολογικού αγγειακού τόνου, β) διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ των ουσιών που προάγουν την πήξη και των ουσιών που προκαλούν ινωδόλυση (αποτροπή δημιουργίας θρόμβων στο αίμα), γ) στην παρεμπόδιση φλεγμονής, δ) παρεμπόδιση της εισόδου των έμμορφων στοιχείων του αίματος (ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια) στο τοίχωμα της αρτηρίας και ε) προαγωγή ή αναστολή των μηχανισμών που ευνοούν τον πολλαπλασιασμό

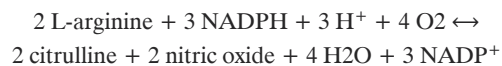
των κυττάρων του τοιχώματος των αγγείων^{10,11}.

Επιπλέον, τα ενδοθηλιακά κύτταρα συνεισφέρουν στην περιορισμένη διαπερατότητα της έσω στοιβάδας των αρτηριών υγιών ατόμων, ώστε σε συνδυασμό με τα λεία μυϊκά κύτταρα (ΛΜΚ) να διατηρούν την ελαστικότητα των αρτηριών. Αντίθετα, σε συνθήκες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (ΕΔ), αυξάνεται η διαπερατότητα της έσω στοιβάδας με τη συμβολή των ΛΜΚ. Αυτό οδηγεί σε ελαττωμένη ελαστικότητα των αρτηριών και πάχυνσή τους¹¹. Η ενδοθηλιακή διαπερατότητα επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες. Ο κακός τρόπος ζωής (π.χ. κάπνισμα, δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά) μπορεί να συμβάλει στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου αυξάνοντας την ενδοθηλιακή διαπερατότητα. Τα παραπάνω οδηγούν στη συσσώρευση λιπιδίων στον υποενδοθηλιακό χώρο και κατά συνέπεια στην ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας, η οποία είναι η βάση για τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Από την άλλη πλευρά, οι παράγοντες που φαίνεται να διατηρούν την εύρυθμη λειτουργία του ενδοθηλίου είναι η πρόσληψη λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) μέσω της διατροφής και η σωματική άσκηση^{11,12-14}.

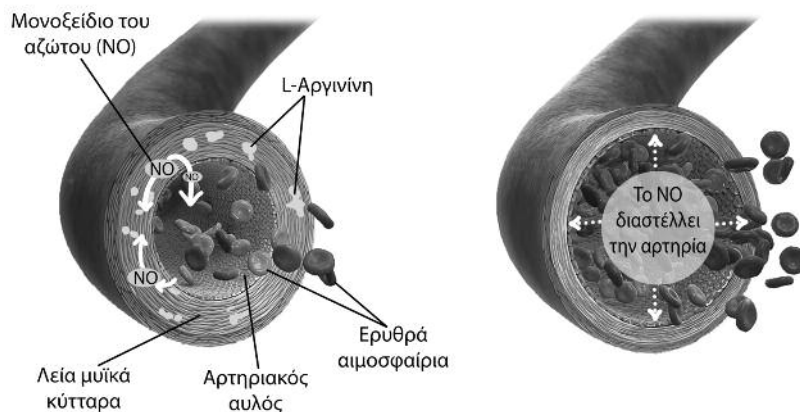
Ο ρόλος του μονοξειδίου του αζώτου (NO)

Όπως προαναφέρθηκε, μία από τις βασικές λειτουργίες του ενδοθηλίου είναι η διατήρηση του φυσιολογικού αγγειακού τόνου, με την παραγωγή αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσταστικών ουσιών. Σε φυσιολογικές συνθήκες επικρατεί η δράση των αγγειοδιασταλτικών παραγόντων. Αντίθετα, όταν παρατηρείται ΕΔ επικρατούν οι αγγειοσυσταστικοί παράγοντες και προκαλείται αγγειοσυσπασση¹⁵.

Το μονοξείδιο του αζώτου (Nitric Oxide – NO) θεωρείται η κύρια αγγειοδιασταλτική ουσία που παράγεται από το ενδοθήλιο. Το NO συντίθεται από L-αργινίνη, οξυγόνο και NADPH παρουσία του ενζύμου, της ενδοθηλιακής NO-συνθετάσης (endothelial Nitric oxide synthase – eNOS), το οποίο μετατρέπει το αμινοξύ L-αργινίνη σε κιτρουλίνη και NO, όπως φαίνεται στην παρακάτω καταλυτική αντίδραση^{16,17}:



Πρόκειται για ένα διαλυτό αέριο που έχει λίγα δευτερόλεπτα ημιζωής (περίπου 6-30s) και εξαπλώνεται προς τα ΛΜΚ^{10,12}. Το NO μεταδίδοντας στα ΛΜΚ σήμα χάλασης, φέρνει ως αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή και την αύξηση της ροής του αίμα-



Εικόνα 1. Αγγειοδιαστολή προκαλούμενη από NO.

τος (Εικόνα 1). Αυτό συμβαίνει είτε φυσιολογικά, είτε ως απόκριση σε κάποιο φυσικό ή χημικό ερέθισμα^{3,15}.

Το 1980 οι R. Furchgott & John V. Zawadzki ανέφεραν για πρώτη φορά ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να παράγουν μία ουσία που συμβάλει στη χάλαση (διαστολή) των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Παρατήρησαν δηλαδή ότι η δυνατότητα των αγγείων για συστολή ή διαστολή εξαφανίζεται με την απουσία του ενδοθηλίου και απέδωσαν την ιδιότητα αυτή στον «παραγόμενο από το ενδοθήλιο παράγοντα χάλασης» (endothelium-derived relaxing factor – EDRF)^{18,19}. Το 1986 ανεξάρτητες μελέτες των R. Furchgott και L. Ignarro απέδειξαν ότι αυτή η ουσία ήταν το NO^{20,21}. Το 1998 το βραβείο Nobel απονεμήθηκε από κοινού στους R. Furchgott, L. Ignarro και F. Murad για τις ανακαλύψεις τους σχετικά με το NO ως μόριο και την αξία του για το καρδιαγγειακό σύστημα²². Η βασική έρευνα που χάρισε το βραβείο Nobel στον F. Murad ανέφερε ότι η νιτρογλυκερίνη και άλλα σχετικά φάρμακα προκαλούσαν τη χάλαση των ΛΜΚ με έμμεσο τρόπο λόγω της παρουσίας NO. Τα βήματα που έλειπαν από αυτή τη διαδικασία, συμπληρώθηκαν από τους R. Furchgott και L. Ignarro. Η ανακάλυψή τους ήρθε όταν με την απευθείας έγχυση ακετυλοχολίνης (αγγειοδιασταλτική ουσία) στα ΛΜΚ, απουσία του ενδοθηλίου, αυτά συστέλλονταν. Αντίθετα, όταν γινόταν έγχυση ακετυλοχολίνης στη ροή του αίματος, παρουσία του ενδοθηλίου, τα ΛΜΚ διαστέλλονταν. Ρόλο κλειδί σε αυτή την αντιφατική αντίδραση παίζει το NO. Το παραγόμενο NO από το ενδοθήλιο ουσιαστικά εμποδίζει τη συστολή των ΛΜΚ, και έτσι αυτά διαστέλλονται¹⁸.

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (ΕΔ)

Το υγιές ενδοθήλιο έχει αθηροπροστατευτικό ρόλο, συμπεριλαμβανομένης της προαγωγής της αγγειοδιαστολής, της αντιοξειδωτικής και αντιφλεγμονώδους δράσης. Ως ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ορίζεται οποιαδήποτε παθολογική δραστηριότητα του ενδοθηλίου^{23,24}.

Ο όρος «ενδοθηλιακή δυσλειτουργία» κυριολεκτικά αναφέρεται στην ενδοθηλιακή ενεργοποίηση. Ενεργοποίηση του ενδοθηλίου καλείται η αλλαγή από έναν ήρεμο φαινότυπο προς έναν φαινότυπο με αμυντική δράση. Μια τέτοια αλλαγή μπορεί να συμβεί φυσιολογικά ή παθολογικά με την παρουσία παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ παραγωγής και κατανάλωσης NO²⁵. Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των αγγειοδραστικών ουσιών εξαιτίας της ΕΔ επηρεάζει αρνητικά το σύνολο της αγγειακής λειτουργίας^{2,3}. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων μπορεί να συμβεί αυτό είναι^{23,26-30}:

- α. αυξημένο οξειδωτικό στρες
- β. φλεγμονή
- γ. διαταραχή της πήξης
- δ. αύξηση διατημητικής τάσης
- ε. συνδυασμοί των παραπάνω

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας

Η αρτηριακή υπέρταση είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αθηροσκλήρωσης. Πιο συγκεκριμένα, αυξάνει τη διαπερατότητα του ενδοθηλίου σε μόρια LDL χοληστερόλης, ευνοεί την προσκόλληση λευκών αιμοσφαιρίων σε αυτό, καθώς και την

παραγωγή ενδοθηλίνης η οποία προάγει την αγγειοσυσπασση. Η υπέρταση, επίσης, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και προάγει την παραγωγή αυξητικών παραγόντων. Τελικά, στην αρτηριακή υπέρταση παρατηρούνται ελαττωμένα επίπεδα NO, αυξημένη αγγειακή παραγωγή αντιδρώντων μορίων οξυγόνου (Reactive oxygen species, ROS) και δομικές αλλαγές στο αγγειακό τοίχωμα³¹⁻³³. Αναφορικά, οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι οι ακόλουθοι:

1. Αρτηριακή υπέρταση
2. Οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης
3. Δυσλιπιδαιμία
4. Παχυσαρκία
5. Κάπνισμα
6. Παθητικό κάπνισμα
7. Σακχαρώδης διαβήτης
8. Υπερομοκυστεϊναιμία
9. Γήρανση
10. Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου
11. Ρευματοπάθειες
12. Ιικές λοιμώξεις (π.χ. Covid-19)
13. Βακτηριακές λοιμώξεις (π.χ. E.coli)

Ο ρόλος της διατροφής

Από έναν μεγάλο όγκο ερευνητικών δεδομένων προκύπτει ότι συγκεκριμένοι παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως η διατροφή, επηρεάζουν την ενδοθηλιακή λειτουργία⁴. Αρκετές μελέτες έχουν πλέον δείξει ότι η εγγενής καρδιαγγειακή γήρανση μπορεί να επηρεαστεί από αλλαγές στην πρόσληψη τροφής⁵. Μεγάλος αριθμός από φαρμακευτικές και μη φαρμακευτικές στρατηγικές, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής, έχει προταθεί για τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και την πρόληψη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

Διάφορα διαιτητικά μοντέλα και διατροφικά συστατικά έχουν συσχετιστεί με ευεργετικά αποτελέσματα στην ΕΛ. Μία δίαιτα πλούσια σε πολυφαινόλες, όπως η δίαιτα DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) ή η μεσογειακή δίαιτα, έχουν θετικά αποτελέσματα στην ελαστικότητα των αρτηριών. Ταυτόχρονα, συμβάλλουν στη μείωση του οξειδωτικού στρες, το οποίο αποτελεί παράγοντα ΕΔ και παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη δράση^{3,6,7,34}. Η δίαιτα με περιορισμό θερμίδων έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει θετικά την παραγωγή NO σε μεγάλο βαθμό. Θεωρείται ότι βελτιώνει τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, σχετίζεται με μείωση

των τιμών της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία και ελαττώνει το οξειδωτικό στρες³⁵⁻³⁷. Τέλος, πλήθος μελετών αποδεικνύει τον σημαντικό ρόλο διατροφικών συστατικών, όπως είναι τα λιπαρά οξέα και οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες, στη σωστή λειτουργία του ενδοθηλίου³. Ακολουθεί μια αναλυτική περιγραφή των προαναφερθέντων διαιτητικών μοντέλων και διατροφικών συστατικών καθώς και του τρόπου με τον οποίο βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία.

Μεσογειακή διατροφή

Αρκετές είναι οι μελέτες που προτείνουν τη μεσογειακή διατροφή ως μέσο με προστατευτική δράση έναντι καρδιαγγειακών, μεταβολικών, κακοηθειών και άλλων ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία και τις εκφυλιστικές διαταραχές. Γενικά, το μοντέλο της μεσογειακής διατροφής αφορά μία διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά (τουλάχιστον 35% των συνολικών θερμίδων) και χαμηλή σε κορεσμένα λίπη. Με βάση την πυραμίδα της μεσογειακής διατροφής το μοντέλο περιλαμβάνει^{38,39}:

- υψηλή πρόσληψη ελαιόλαδου, φρούτων, ξηρών καρπών, λαχανικών και δημητριακών,
- μέτρια πρόσληψη ψαριών και πουλερικών και
- χαμηλή πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων, κόκκινου κρέατος, επεξεργασμένων κρεάτων και γλυκών.

Η πιθανή επίδραση της μεσογειακής διατροφής στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και στον περιορισμό των διαφόρων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (λιπίδια αίματος, γλυκόζη ή φλεγμονή) καθώς και στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων, θα μπορούσε να αποδοθεί στην ωφέλιμη δράση των λιπαρών οξέων και στην υψηλή περιεκτικότητά της σε αντιοξειδωτικά συστατικά (αλκοόλες, φλαβονοειδή κ.ά.)³². Τα φρούτα και τα λαχανικά αποτελούν την κύρια πηγή αντιοξειδωτικών, ενώ είναι πλούσια σε βιταμίνες, μέταλλα και πολυφαινόλες³⁸. Η υψηλή πρόσληψη σε διαιτητικές ίνες (λαχανικά, όσπρια, δημητριακά) συμβάλλει στη μείωση της LDL χοληστερόλης και της ολικής χοληστερόλης³⁹. Μεμονωμένα τρόφιμα της μεσογειακής διατροφής όπως οι ξηροί καρποί, τα ψάρια, το ελαιόλαδο και τα λαχανικά μπορεί να είναι υπεύθυνα για ορισμένα από τα οφέλη της, ωστόσο πιστεύεται ότι ο συνδυασμός τους και η σύνθεση του συγκεκριμένου μοντέλου παίζουν σημαντικό ρόλο στη συνολική ευεργετική της δράση³².

Η μεσογειακή διατροφή βρίσκεται στο επίκεντρο των μελετών λόγω της συνεισφοράς της στη βελτίωση της υγείας και στην πρόληψη ασθενειών. Από τις πιο γνωστές δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με τη μεσογειακή διατροφή είναι η μελέτη PREDIMED (Prevention con Dieta Mediterranea, Πρόληψη με Μεσογειακή Διατροφή), η οποία πραγματοποιήθηκε στην Ισπανία. Από αυτήν προέκυψαν σημαντικά δεδομένα, που δείχνουν ότι η μεσογειακή διατροφή είναι ένα αποτελεσματικό μέσο πρόληψης των καρδιαγγειακών παθήσεων^{40,41}. Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα της μελέτης PREDIMED έδειξαν μείωση κατά 30% στη συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στις ομάδες που ακολουθούσαν μεσογειακή διατροφή σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου⁴². Οι Visioli et al. (2001) συνέδεσαν τα οφέλη της μεσογειακής διατροφής με τον προστατευτικό ρόλο των φαινολικών ενώσεων, οδηγώντας σε μείωση του οξειδωτικού στρες³⁸. Ενώ σε ηλικιωμένους, φάνηκε ότι η μεσογειακή διατροφή προστατεύει τα ενδοθηλιακά κύτταρα από το οξειδωτικό στρες και αναστέλλει την κυτταρική γήρανση⁴. Τέλος, η μεσογειακή διατροφή έχει συνδεθεί με χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας μειώνοντας την επιβλαβή δράση της υπεργλυκαιμίας στην ΕΛ³².

Μία ευρεία χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την αξιολόγηση της ΕΛ είναι η τεχνική καταγραφής της ροής ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (flow-mediated dilation, FMD) στη βραχιόνιο αρτηρία, με τη χρήση υπερήχου. Όταν η ροή του αίματος αυξάνεται μέσω ενός αγγείου, το αγγείο διαστέλλεται. Αυτό το φαινόμενο καλείται «ροή ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής». Η κύρια αιτία του είναι η απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα⁴³. Η αύξηση στην τιμή του FMD κατά 1% σχετίζεται με 12% έως 13% μείωση των πιθανοτήτων καρδιαγγειακών συμβαμάτων ανεξάρτητα από τους συμβατικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου^{44,45}. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση αξιολόγησε δεδομένα από μία μελέτη με διάρκεια που κυμαίνεται από τέσσερις εβδομάδες έως δύο χρόνια, σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Στους συμμετέχοντες συμπεριλήφθηκαν υγιείς, άτομα με διαβήτη, υπέρβαροι ή παχύσαρκοι, ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, συμμετέχοντες με καρδιαγγειακή νόσο και συνύπαρξη διαβήτη τύπου 2 ή προ-διαβήτη. Η ανάλυση ανέφερε ότι συνολικά η μεσογειακή διατροφή κατάφερε να βελτιώσει τη λειτουργικότητα του εν-

δοθηλίου στους συμμετέχοντες, κατά 1,66% με βάση τη μέτρηση με FMD³⁷.

Δίαιτα DASH

Η δίαιτα DASH, αποτελεί ένα διατροφικό μοντέλο με σκοπό την πρόληψη και αντιμετώπιση της υπέρτασης (Dietary Approaches to Stop Hypertension, DASH)⁴⁶. Πρόκειται για μια διατροφή πλούσια σε υδατάνθρακες και χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, που δίνει μεγάλη έμφαση στην κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και τον περιορισμό του αλατιού. Συγκεκριμένα, οι πρώτες μελέτες για τον σχεδιασμό της δίαιτας DASH περιελάμβαναν 8-10 μερίδες φρούτων και λαχανικών ημερησίως, μια ποσότητα που είναι σχεδόν διπλάσια από αυτή που κατανάλωνε κατά μέσο όρο ο πληθυσμός των ΗΠΑ⁴⁷. Το 2013, η δίαιτα DASH συμπεριλήφθηκε επίσημα στις διατροφικές κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας για την πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου⁵.

Γενικά, το συγκεκριμένο μοντέλο διατροφής βοηθά στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ και έχει αντιφλεγμονώδη δράση⁵. Μελέτες σε υγιείς ενήλικες και σε ασθενείς με υπέρταση έδειξαν ότι η δίαιτα DASH μείωσε δραστικά τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση σε σύγκριση με μια τυπική διατροφή δυτικού τύπου ή μία διατροφή εστιασμένη μόνο σε υψηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών⁴⁸. Σε μία μελέτη που εξέτασε την δράση της δίαιτας DASH στην ΕΛ ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην ελαστικότητα των μεγάλων αρτηριών μετά από 1 μήνα εφαρμογή της. Ωστόσο, η αλλαγή ήταν λιγότερο εμφανής στους 2 και 3 μήνες⁵. Μία άλλη μελέτη σε αιμορροφιλικούς εφήβους έδειξε μεταξύ άλλων και σημαντική μείωση του δείκτη φλεγμονής C – αντιδρώσα πρωτεΐνη (C – reactive protein, CRP) μετά από 10 εβδομάδες δίαιτας DASH⁵¹.

Δίαιτα με περιορισμό θερμίδων

Η δίαιτα με περιορισμό θερμίδων (Caloric Restriction Diet – CRD) εμφανίζει αντιγηραντική δράση⁵². Η CRD είναι ένα διατροφικό μοντέλο που αναφέρεται σε χρόνια μείωση της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης κατά περίπου 25%-30% σε σύγκριση με την κανονική θερμιδική πρόσληψη, χωρίς να αποκλείονται ομάδες τροφίμων. Σύμφωνα με την Εταιρεία Περιορισμού Θερμίδων, φαίνεται ότι τα άτομα που ακολουθούν ένα σχήμα CRD έχουν βελτίωση παραγόντων που συνδέονται με αυξημένο

προσδόκιμο ζωής. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά διαπιστώνονται με μακροχρόνιο θερμοδικό περιορισμό, δηλαδή με ημερήσια κατανάλωση μικρότερη από 1.800 kcal για μια μέση περίοδο 15 ετών και με ενεργειακή πρόσληψη 30% χαμηλότερη από ένα δυτικό μοντέλο διατροφής. Μελέτες που συμπεριέλαβαν τόσο υγιή πληθυσμό όσο και ασθενείς με υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έδειξαν ότι η τήρηση της CRD μπορεί να βελτιώσει τις τιμές της αρτηριακής πίεσης⁵³.

Η τυχαιοποιημένη μελέτη CALERIE (Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy), ερεύνησε τις επιδράσεις της CRD στην υγεία. Η μελέτη χωρίστηκε σε δύο φάσεις: την CALERIE-1 και την CALERIE-2. Στην CALERIE-1 έγινε αξιολόγηση των πιθανών επιδράσεων που προκαλούνται από τη μείωση κατά 10%-30% της θερμοδικής πρόσληψης στις παραμέτρους σύστασης του σώματος και στο λιπιδαιμικό προφίλ μετά από 6 και 12 μήνες. Οι συμμετέχοντες ήταν μη παχύσαρκοι μεσήλικες. Τελικά, παρατηρήθηκε βελτίωση του λιπιδαιμικού και γλυκαιμικού προφίλ και μείωση του σωματικού βάρους και της λιπώδους μάζας. Η CALERIE-2, περιελάμβανε 2.020 συμμετέχοντες, οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η μία ακολούθησε τη CRD με θερμοδικό περιορισμό 25% για δύο χρόνια και η άλλη ομάδα είχε ελεύθερη διατροφή. Μετά από δύο χρόνια διατροφικής παρέμβασης, παράγοντες κινδύνου όπως η LDL χοληστερόλη, η συστολική και η διαστολική πίεση μειώθηκαν στην ομάδα CRD. Επιπλέον, μειώθηκε η CRP, ενώ παρατηρήθηκε και ελάττωση του σωματικού βάρους των μελών της ομάδας CRD (-7,5 kg έναντι + 0,1 kg στην ομάδα ελέγχου). Αυτά τα δεδομένα έδειξαν ότι μια περίοδος εφαρμογής δύο ετών CRD ήταν σε θέση να μειώσει τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου σε μη παχύσαρκους μεσήλικες^{3,54-56}.

Πολλές είναι οι θεωρίες που έχουν διατυπωθεί για την ευεργετική δράση του συγκεκριμένου μοντέλου διατροφής. Αρκετές είναι οι μελέτες που επικεντρώθηκαν στην δράση των σιρτουινών. Οι σιρτουίνες είναι πρωτεΐνες που δρουν ευεργετικά στη διαδικασία κυτταρικής γήρανσης και απόπτωσης. Έχει φανεί ότι τα επίπεδα σιρτουινών μετά την CRD αυξήθηκαν σε ορισμένα σημεία του σώματος όπως το έντερο, ο εγκέφαλος, οι νεφροί, ο λιπώδης ιστός και οι σκελετικοί μύες^{3,52}. Σε μια μελέτη που διεξήχθη από τους Meyer et al. (2006), φάνηκε ότι η CRD επιδρά αποτρεπτικά και στη γήρανση των αρτηριών⁵⁷. Ένας ακόμα μηχανισμός

μέσω του οποίου η CRD έχει ωφέλιμη δράση για την καρδιαγγειακή υγεία, αναφέρεται στη μείωση του οξειδωτικού στρες και κατ'επέκταση στη βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO, διατηρώντας την καλή ενδοθηλιακή λειτουργία. Επιπλέον, με το συγκεκριμένο μοντέλο διατροφής φαίνεται να εμποδίζεται σε έναν βαθμό η μείωση έκφρασης της eNOS που σχετίζεται με την ηλικία. Έχει, τέλος, αποδειχτεί ότι αυξάνει την αδιπνονεκτίνη η οποία ενεργοποιεί την eNOS^{33,52,58}.

Διαλειμματική νηστεία

Η διαλειμματική νηστεία συνίσταται στην κανονική θερμοδική λήψη σε ένα αυστηρά καθορισμένο χρονικό πλαίσιο, ημερήσιο ή εβδομαδιαίο. Η πρώτη επιλογή για «χρονικά περιορισμένη σίτιση» σε ημερήσια βάση, έχει τρεις εναλλακτικές μεθόδους εφαρμογής: (i) 16/8, (ii) 18/6 ή (iii) 20/4, με τον πρώτο αριθμό να δηλώνει τις ώρες νηστείας και τον δεύτερο τις ώρες λήψης τροφής. Η δεύτερη επιλογή αναφέρεται στην τήρηση 24ωρης νηστείας (που σημαίνει θερμοδική πρόσληψη περίπου 400-600 kcal/ημέρα), ακολουθούμενη από μια 24ωρη περίοδο ελεύθερης διατροφής, με το μοτίβο αυτό να επαναλαμβάνεται 2 ή 3 φορές την εβδομάδα. Σε αυτήν την περίπτωση, οι πιο συνηθισμένοι χρονικοί συνδυασμοί είναι: (i) 5/2 ή (ii) 4/3, με τον πρώτο αριθμό να δείχνει τις ημέρες κανονικής λήψης θερμίδων και τον δεύτερο τις ημέρες νηστείας^{3,59}. Το ενδιαφέρον στη συγκεκριμένη διατροφική προσέγγιση είναι ότι η συνολική πρόσληψη θερμίδων δεν περιορίζεται. Αντ' αυτού, αλλάζει η συχνότητα της πρόσληψης τροφής και ορίζεται σε ένα αυστηρό χρονικό πλαίσιο⁵⁸.

Η διαλειμματική νηστεία φαίνεται να έχει θετικά αποτελέσματα στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα, ενώ έχει και αντιφλεγμονώδη δράση. Όσον αφορά τις καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις, έχει παρατηρηθεί μείωση του σπλαχνικού λίπους και της LDL χοληστερόλης, ενώ παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης της αδιπνονεκτίνης³.

Όλα τα παραπάνω δείχνουν ότι η διαλειμματική νηστεία έχει επιδράσεις σε παράγοντες που επηρεάζουν θετικά την ΕΛ. Ωστόσο, διατυπώνονται και ορισμένες ανησυχίες, όπως ότι το συγκεκριμένο μοντέλο διατροφής προωθεί ακανόνιστες διατροφικές συνήθειες, υπερφαγία και επηρεασμένη διάθεση. Επίσης, υπάρχουν περιορισμένα ερευνητικά δεδομένα για πιθανές μακροχρόνιες συνέπειες της διαλειμματικής νηστείας, καθώς και για άτομα φυσιο-

λογικού βάρους⁵⁹. Μία ανασκόπηση σχετικά με τη δράση της διαλειμματικής νηστείας στον άνθρωπο δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *New England Journal of Medicine* το 2019. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση προκύπτει ότι παρά τα οφέλη που μπορεί να έχει η εφαρμογή της βραχυπρόθεσμα, η πλειοψηφία των ερευνών για τη διαλειμματική νηστεία παραμένει περιορισμένη στα ερευνητικά δεδομένα που προκύπτουν από μελέτες σε ζώα και πρέπει να αντιμετωπίζεται με προσοχή όσον αφορά τους ανθρώπινους πληθυσμούς. Αλλά, ακόμη και οι κλινικές μελέτες που αφορούν τον ανθρώπινο πληθυσμό έχουν επικεντρωθεί κυρίως σε υπέρβαρους νέους και μεσήλικες και τα αποτελέσματά τους δεν μπορούν να γενικευτούν για τον υπόλοιπο πληθυσμό⁶⁰.

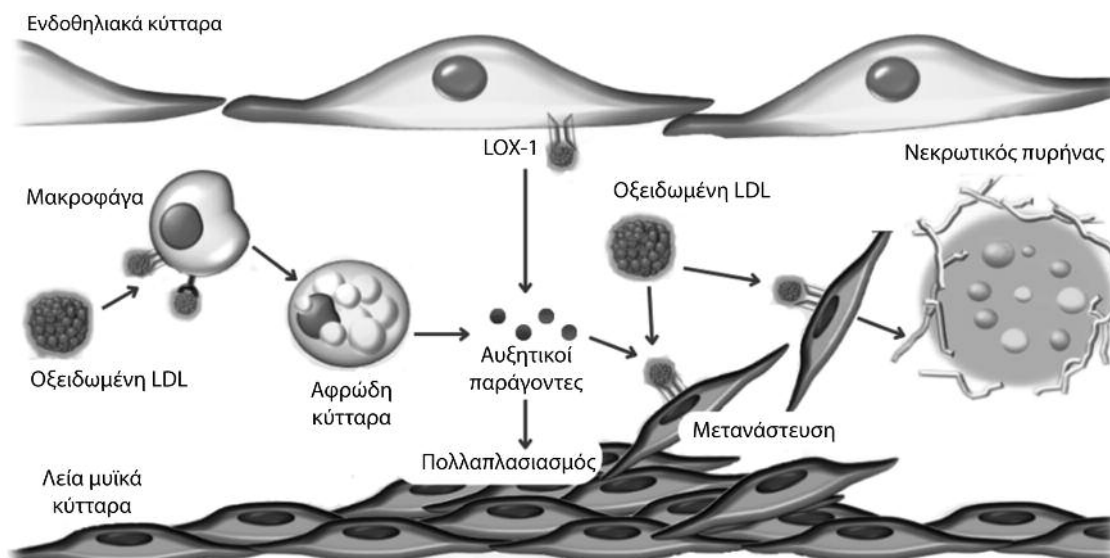
Λιπαρά οξέα

Τα λιπαρά οξέα (ΛΟ) χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τα κορεσμένα και τα ακόρεστα (μονοακόρεστα & πολυακόρεστα). Τα κορεσμένα ΛΟ θεωρούνται επιβλαβή για την καρδιαγγειακή υγεία, ενώ τα ακόρεστα ΛΟ έχει αποδειχθεί πως είναι εξαιρετικά ωφέλιμα.

Η συγκέντρωση των λιπαρών οξέων μπορεί να αυξηθεί στο αίμα λόγω μεταβολικών διαταραχών ή σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2. Τα ΛΟ συμβάλλουν στην ΕΔ και την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων, μέσω διαφόρων μηχανισμών όπως είναι η μείωση βιοδιαθεσιμότητας του ΝΟ ή η ανάπτυξη φλεγμονής. Έτσι, η έγκαιρη ρύθμιση του μεταβολισμού των ΛΟ είναι ένα μέσο πρό-

ληψης και βελτίωσης της ΕΔ⁶¹. Η συγκέντρωσή τους στο αίμα παρακολουθείται μέσω των τιμών λιποπρωτεϊνών (π.χ. VLDL, LDL, HDL, ολική χοληστερόλη). Αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα παρατηρείται σε άτομα με διατροφή πλούσια σε λιπαρές τροφές, με καθιστική ζωή ή οικογενειακό ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας. Η LDL χοληστερόλη συμμετέχει τόσο στη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας αλλά και στη ρήξη της. Η υψηλή συγκέντρωση LDL και τριγλυκεριδίων στο πλάσμα έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης και η οξείδωση της LDL αποτελεί σημαντικό παράγοντα ΕΔ^{61,62}. Τα οξειδωμένα μόρια της LDL περνάνε μέσω ειδικού υποδοχέα (LOX-1) των ενδοθηλιακών κυττάρων και προσλαμβάνονται από μακροφάγα ή λεία μυϊκά κύτταρα στο αρτηριακό τοίχωμα. Τα μακροφάγα με την συσσώρευση της LDL χοληστερόλης μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Με την προσκόλλησή τους στο αρτηριακό τοίχωμα νευρώνονται και δημιουργούν τον λιπώδη πυρήνα της αθηρωματικής πλάκας (Εικόνα 2). Παράλληλα ενεργοποιείται μία διαδικασία φλεγμονής στην περιοχή η οποία από μόνη της αποτελεί παράγοντα ΕΔ. Η προσκόλληση των μορίων της LDL στο αρτηριακό τοίχωμα και η δημιουργία αρτηριακής πλάκας, πέρα από την ΕΔ, αποτελούν μεγάλο κίνδυνο για την πρόκληση ενός αποφρακτικού αγγειακού συμβάντος. Σε αυτή την περίπτωση η αθηρωματική πλάκα ρήγνυται και μπορεί να προκληθεί έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή περιφερική εμβολή⁶².

Παράγοντες της διατροφής μπορούν να επηρε-



Εικόνα 2. Ο ρόλος της LDL χοληστερόλης στην δημιουργία αθηρωματικής πλάκας.

άσουν δραστικά τη συγκέντρωση των ΛΟ και να αυξήσουν ή να μειώσουν σημαντικά τον κίνδυνο για ΕΔ. Η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε ω-3 ή ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα έχει αποδεδειγμένο προστατευτικό ρόλο στα ενδοθηλιακά κύτταρα και αποτελεί μέσο πρόληψης για την εμφάνιση ΕΔ και ΚΑΝ. Πλούσιες πηγές των λιπαρών οξέων είναι τα φυτικά έλαια, όπως το ελαιόλαδο και οι ξηροί καρποί. Μία δίαιτα πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά οξέα είναι εξαιρετικά επιβλαβής για την ενδοθηλιακή λειτουργία, καθώς συμβάλλει στην ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας. Αντίθετα, μία δίαιτα με υψηλή πρόσληψη σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως η μεσογειακή δίαιτα, έχει συνδεθεί με βελτιωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία, ειδικά σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, υπέρβαρους, παχύσαρκους και ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία^{32,61}. Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερα δεδομένα έρχονται στο φως για τη λήψη συμπληρωμάτων διατροφής με ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα και τα οφέλη τους στην καρδιαγγειακή υγεία⁷. Φαίνεται να έχουν αντιφλεγμονώδη και αντιθρομβωτική δράση. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί η θετική τους επίδραση σε βιοχημικούς δείκτες που συνδέονται με την ΕΔ όπως η CRP και η LDL χοληστερόλη⁶³.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σωστή διατροφική προσέγγιση αποδεικνύεται αποτελεσματική προκειμένου να μειωθούν σε σύντομο χρονικό διάστημα οι τιμές της ΑΠ και να βελτιωθεί το λιπιδαιμικό προφίλ. Τα διατροφικά πρότυπα πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, ψάρια και ξηρούς καρπούς φαίνεται να έχουν ευεργετικές επιδράσεις στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Η μεσογειακή διατροφή αλλά και η δίαιτα DASH αποτελούν πρότυπα διατροφής με επίσημες και συγκεκριμένες συστάσεις, που προκύπτουν από χρόνια μελετών. Ο κοινός παρονομαστής και των δύο είναι η αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών και η αποφυγή κορεσμένων λιπαρών. Τα διατροφικά πρότυπα της CRD και της διαλειμματικής νηστείας, είναι καινοτόμες διατροφικές προσεγγίσεις, που ανέδειξαν σημαντική μείωση των τιμών της ΑΠ και βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, προκαλώντας μείωση των μεταβολικών και φλεγμονωδών παραμέτρων. Παρά τα οφέλη τους, ακόμα δεν έχουν δημοσιευτεί επίσημες συστάσεις για τα συγκεκριμένα πρότυπα. Το γεγονός αυτό δυσκολεύει τη σύγκριση των αποτελεσμάτων ανάμεσα στις δημοσιευμένες μελέτες και τη μείωση των αρνητικών επιδράσεων, όπως τα

επεισόδια υπερχοληστερολαιμίας που συνδέονται με τη διαλειμματική νηστεία. Τέλος, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη μακροχρόνια δράση τους³⁻⁹.

Συμπερασματικά, συγκεκριμένες διατροφικές προσεγγίσεις μπορούν να συμβάλλουν στην καλή ενδοθηλιακή λειτουργία και να βελτιώσουν κάποιους δείκτες, που συνδέονται με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ωστόσο, κάποια διατροφικά πρότυπα φαίνεται να χηρίζουν προσοχής κατά την εφαρμογή τους καθώς μπορούν να επιφέρουν αρνητικές επιπτώσεις. Ως εκ τούτου, προκύπτει η ανάγκη για περισσότερες μελέτες σχετικά με τις άμεσες και τις μακροχρόνιες επιδράσεις των διατροφικών προτύπων στην ενδοθηλιακή λειτουργία.

SUMMARY

N. Hatzipapa, C. Boutari, S. Evgenidis, F. Siskos, E. Karipidou, P. Kalmoukos, V. Kordalis, A. Aidinis, T. Karapantsios

Endothelial dysfunction and diet

Arterial Hypertension 2022; 31: 157-166.

Endothelial dysfunction (ED) is an early stage of atherogenesis and is considered one of the most valid markers of cardiovascular risk. It occurs both in patients suffering from cardiovascular diseases (CVD) and in healthy individuals who have risk factors for the occurrence of CVD (e.g. obesity, hyperlipidemia, etc.). The vascular endothelium is a single layer of squamous epithelial cells. It not only acts as a protective barrier between the vascular wall and the blood, but it is an important endocrine organ that plays an essential role in the homeostasis of the cardiovascular system. The endothelium releases a multitude of substances, the main one being nitric oxide (NO) in response to a physical or chemical stimulus. ED occurs when the balance between NO production and consumption is disturbed. Conditions such as increased oxidative stress or some inflammation disturb this balance, causing pathological states of the vessels. Diet plays an important role in endothelial function (EF). The intake of antioxidant vitamins, such as vitamins B, C, D and E, trace elements such as magnesium and other components such as dietary fiber and phenols, appear to have a beneficial effect on the cardiovascular system. A diet rich in the above components, such as the Mediterranean diet or the DASH diet, has positive effects on EF. Accordingly, it has been proven that a low-calorie diet or the intermittent fasting has a positive effect on EF to a large extent. This effect is due to the action of several mechanisms, among which is the increase in NO production and the suppression of inflammation. The above dietary patterns also help reduce oxidative stress, a major risk factor for ED.

Key-words: endothelium, endothelial dysfunction, Mediterranean diet, antioxidants

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *European Heart Journal* 2019 Jun 18; 40(30): 2534-47.
2. Corban MT, Godo S, Burczak DR, et al. Coronary Endothelial Dysfunction Is Associated With Increased Risk of Incident Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association* 2020 Apr 21; 9(8).
3. Di Daniele N, Marrone G, Di Lauro M, et al. Effects of Caloric Restriction Diet on Arterial Hypertension and Endothelial Dysfunction. *Nutrients* 2021 Jan 19; 13(1): 274.
4. Lopez-Garcia E, Hu FB. Nutrition and the endothelium. *Current Diabetes Reports* 2004 Jul; 4(4): 253-9.
5. Rifai L, Pisano C, Hayden J, Sulo S, Silver MA. Impact of the Dash Diet on Endothelial Function, Exercise Capacity, and Quality of Life in Patients with Heart Failure. *Baylor University Medical Center Proceedings* 2015 Apr; 28(2): 151-6.
6. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean Diet, its Components, and Cardiovascular Disease. *The American Journal of Medicine* 2015 Mar; 128(3): 229-38.
7. Marín C, Yubero-Serrano E, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F. Endothelial Aging Associated with Oxidative Stress Can Be Modulated by a Healthy Mediterranean Diet. *International Journal of Molecular Sciences* 2013 Apr 24; 14(5): 8869-89.
8. Landberg R, Naidoo N, van Dam RM. Diet and endothelial function. *Current Opinion in Lipidology* 2012 Apr; 23(2): 147-55.
9. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* 2019 Dec 26; 381(26): 2541-51.
10. Michiels C. Endothelial cell functions. *Journal of Cellular Physiology* 2003 Jul 25; 196(3): 430-43.
11. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist. *Circulation* 2002 Feb 5; 105(5): 546-9.
12. Whyte JJ, Harold Laughlin M. The effects of acute and chronic exercise on the vasculature. *Acta Physiologica* 2010 Mar 26; 199(4): 441-50.
13. Storey R, Vilahur G, Badimon L. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 105(S 06): S34-42.
14. Mullick AE, McDonald JM, Melkonian G, Talbot P, Pinkerton KE, Rutledge JC. Reactive carbonyls from tobacco smoke increase arterial endothelial layer injury. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* 2002 Aug 1; 283(2): H591-7.
15. Tousoulis D, Kampoli A-M, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Current vascular pharmacology* 2012; 10(1): 4-18.
16. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochemical Journal* 1994 Mar 1; 298(2): 249-58.
17. Joseph J, Chandran DS, Kiran RV, Abhidev VV, Sivaprakasam M. Image-Free Technique for Flow Mediated Dilation Using ARTSENS® Pen. 2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). 2019 Jul;
18. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980 Nov; 288(5789): 373-6.
19. Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *British Journal of Pharmacology* 2009 Feb 2; 147(S1): S193-201.
20. Furchgott RF. *Bioscience Reports* 1999; 19(4): 235-51.
21. Ignarro LJ, Harbison RG, Wood KS, Kadowitz PJ. Activation of purified soluble guanylate cyclase by endothelium-derived relaxing factor from intrapulmonary artery and vein: stimulation by acetylcholine, bradykinin and arachidonic acid. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1986 Jun 1; 237(3): 893-900.
22. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1998. Nobel-Prize.org. 1998.
23. Halac E. From basic research to clinical practice. *Archivos Argentinos De Pediatría* 2011 Aug 1; 109(4): 383.
24. Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Frontiers in Medicine* 2022 Jan 20; 8.
25. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial Function and Dysfunction. *Circulation*. 2007 Mar 13; 115(10): 1285-95.
26. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M. Endothelial Dysfunction and Vascular Disease – A 30th Anniversary Update. *Acta Physiologica* (Oxford, England). 2017.
27. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EHC, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiologica* 2009 Jun; 196(2): 193-222.
28. Eugenidis S, Zaharias K, Karagiannis G, Papadopoulou V, Karapantsios T. Assessment of endothelial functionality by means of electrical impedance measurements. *Epistimonika Hronika* 2019; 24(3).
29. Ross R. Atherosclerosis – An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine*. 1999 Jan 14; 340(2): 115-26.
30. Cai H, Harrison DG. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stress. *Circulation Research* 2000 Nov 10; 87(10): 840-4.
31. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2016; 511-40.
32. Yubero-Serrano EM, Fernandez-Gandara C, Garcia-Rios A, et al. Mediterranean diet and endothelial function in patients with coronary heart disease: An analysis of the CORDIOPREV randomized controlled trial. *PLoS Medicine* [Internet]. 2020 Sep 9 [cited 2020 Nov 8]; 17(9).
33. Weiss EP, Fontana L. Caloric restriction: powerful protection for the aging heart and vasculature. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* 2011 Oct; 301(4): H1205-19.
34. Kirkham AA, Beka V, Prado CM. The effect of caloric restriction on blood pressure and cardiovascular function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition* 40.3 (2020): 728-739.
35. de Lucia C, Gambino G, Petraglia L, et al. Long-Term Caloric Restriction Improves Cardiac Function, Remodeling, Adrenergic Responsiveness, and Sympathetic

- Innervation in a Model of Postischemic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure* 2018 Mar; 11(3).
36. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1995 Jun 1; 61(6): 1402S1406S.
37. Torres-Peña JD, Rangel-Zuñiga OA, Alcalá-Díaz JF, López-Miranda J, Delgado-Lista J. Mediterranean Diet and Endothelial Function: A Review of its Effects at Different Vascular Bed Levels. *Nutrients* 2020 Jul 24; 12(8): 2212.
38. Visioli F, Galli C. The role of antioxidants in the mediterranean diet. *Lipids* 2001 Jan; 36(S1): S49-52.
39. Adegbola A, Behrendt C-A, Zyriax B-C, Windler E, Kreutzburg T. The impact of nutrition on the development and progression of peripheral artery disease: A systematic review. *Clinical Nutrition* 2022 Jan; 41(1): 49-70.
40. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *New England Journal of Medicine* 2013 Apr 4; 368(14): 1279-90.
41. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *New England Journal of Medicine* 2018 Jun 21; 378(25): e34.
42. Fernández-Lázaro CI, Ruiz-Canela M, Martínez-González MÁ. Deep dive to the secrets of the PREDIMED trial. *Current Opinion in Lipidology* 2020 Dec 10; 32(1): 62-9.
43. Kelm M. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2002 Jan 1; 282(1): H1-5.
44. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, et al. Diagnostic criteria of flow-mediated vasodilation for normal endothelial function and nitroglycerin-induced vasodilation for normal vascular smooth muscle function of the brachial artery. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 2020 Jan 8; 9(2): e013915.
45. Matsuzawa Y, Kwon T, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic Value of Flow Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association* 2015 Oct 29; 4(11).
46. Vogt TM, Appel LJ, Obarzanek E, et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension. *Journal of the American Dietetic Association* 1999 Aug; 99(8): S12-8.
47. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A Clinical Trial of the Effects of Dietary Patterns on Blood Pressure. *New England Journal of Medicine* 1997 Apr 17; 336(16): 1117-24.
48. Couch SC, Saelens BE, Khoury PR, et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension Dietary Intervention Improves Blood Pressure and Vascular Health in Youth With Elevated Blood Pressure. *Hypertension* 2021 Jan; 77(1): 241.
49. Mahdavi A, Mohammadi H, Bagherniya M, et al. The effect of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on body composition, complete blood count, prothrombin time, inflammation, and liver function in hemophilic adolescents. *British Journal of Nutrition* 2021 Dec 6; 1-25.
50. Shinmura K, Tamaki K, Ito K, et al. Indispensable role of endothelial nitric oxide synthase in caloric restriction-induced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* 2015 Apr 15; 308(8): H894-903.
51. Nicoll R, Henein M. Caloric Restriction and Its Effect on Blood Pressure, Heart Rate Variability and Arterial Stiffness and Dilatation: A Review of the Evidence. *International Journal of Molecular Sciences* 2018 Mar 7; 19(3): 751.
52. Stewart TM, Bhapkar M, Das S, et al. Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy Phase 2 (CALERIE Phase 2) screening and recruitment: Methods and results. *Contemporary Clinical Trials* 2013 Jan; 34(1): 10-20.
53. Das SK, Gilhooly CH, Golden JK, et al. Long-term effects of 2 energy-restricted diets differing in glycemic load on dietary adherence, body composition, and metabolism in CALERIE: a 1-y randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2007 Apr 1; 85(4): 1023-30.
54. Rickman AD, Williamson DA, Martin CK, Gilhooly CH, Stein RI, Bales CW, et al. The CALERIE Study: design and methods of an innovative 25% caloric restriction intervention. *Contemporary Clinical Trials* 2011 Nov 1; 32(6): 874-81.
55. Meyer TE, Kovacs SJ, Ehsani AA, Klein S, Holloszy JO, Fontana L. Long-Term Caloric Restriction Ameliorates the Decline in Diastolic Function in Humans. *Journal of the American College of Cardiology* 2006 Jan; 47(2): 398.
56. Abiri B, Vafa M. Dietary Restriction, Cardiovascular Aging and Age-Related Cardiovascular Diseases: A Review of the Evidence. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2019; 1178: 113-27.
57. Harvie M, Howell A. Potential Benefits and Harms of Intermittent Energy Restriction and Intermittent Fasting Amongst Obese, Overweight and Normal Weight Subjects – A Narrative Review of Human and Animal Evidence. *Behavioral Sciences* 2017 Jan 19; 7(4): 4.
58. Ghosh A, Gao L, Thakur A, Siu PM, Lai CWK. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *Journal of Biomedical Science* 2017 Jul 27; 24(1).
59. Luchetti F, Crinelli R, Nasoni MG, et al. LDL receptors, caveolae and cholesterol in endothelial dysfunction: oxLDLs accomplices or victims? *British Journal of Pharmacology* 2021 Aug 1; 178(16): 3104-14.
60. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocrine Reviews* 2021 Oct 22;
61. de Oliveira PA, Kovacs C, Moreira P, Magnoni D, Saleh MH, Faintuch J. Unsaturated Fatty Acids Improve Atherosclerosis Markers in Obese and Overweight Nondiabetic Elderly Patients. *Obesity Surgery* 2017 May 3; 27(10): 2663-71.