Παπαδιώτου Γεωργία

« Διαστατική αντιμετώπιση υπερλιπιδαιμιών σε ενήλικες »

Αθήνα : 2002
Τμήμα : ΕΔΔ

Παπαδιώτη Γεωργία
ΕΔΑ

Στη μητέρα μου

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την εκπόνηση της παρούσας πτυχιακής μελέτης ήταν πολύτιμη η συνεισφορά ατόμων του άμεσου περιβάλλοντός μου, τα οποία και θα ήθελα να ευχαριστήσω.

Καταρχήν ευχαριστώ τον υπεύθυνο καθηγητή της πτυχιακής μου, κύριο Αντώνη Ζαμπέλα, ο οποίος με το ενδιαφέρον για το θέμα των υπερλιπιδαιμιών, υπήρξε σημαντικός καθοδηγητής για την ολοκλήρωση της. Μου παρείχε επίσης σημαντικές βιβλιογραφικές πηγές, ενώ εισηγήθηκε στον κύριο Χειμώνα Ηλία, Διοικητή του Κέντρου Αεροπορικής Ιατρικής, τον οποίο επίσης ευχαριστώ θερμά, προκειμένου να με βοηθήσει στη συλλογή επιδημιολογικών δεδομένων.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω τις συναδέλφους μου Νάντια Αμπου-Άσαμπε και Στέλλα Μανωλά, την πρώτη για τη δακτυλογράφηση και μορφοποίηση του κειμένου και τη δεύτερη για τη βοήθειά της στη διατροφική ανάλυση των προτεινόμενων διαιτολογίων, σε ειδικό λογισμικό πρόγραμμα.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου για την κατανόηση και τη συμπαράστασή της, όντας δίπλα μου καθ΄όλη τη διάρκεια της προσπάθειάς μου αυτής.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

	Αγγλικός όρος	Ελληνικός όρος
AA	Arachidonic Acid	Αραχιδονικό οξύ
ADA	American Dietetic Association	Αμερικανικός Διαιτολογικός Σύλλογος
AHA	American Heart Association	Αμερικανικός Καρδιολογικός Σύλλογος
ALA	A-Linolenic Acid	α-Λινολενικό οξύ
ALP	Atherogenic Lipoprotein Phenotype	Αθηρογενετικός ΛιποπρωτεΙνικός Φαινότυπος
ATP	Adult Treatment Panel	
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension	Διαιτητικές προσεγγίσεις για την παύση της υπέρτασης
CETP	Cholesterol-Ester-Transfer-Protein	Πρωτεΐνη μεταφορέας εστέρων χοληστερόλης
CHO	Carbohydrates	Υδατάνθρακες
CM	Chylomicrons	Χυλομικρά
CRP	C-Reactive Protein	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
DHA	Docosahexanoic Acid	Δοκοσαεξανοϊκό οξύ
EPA	Eicosapentaenoic Acid	Εικοσαπενταενοϊκό οξύ
FFA	Free Fatty Acids	Ελεύθερα λιπαρά οξέα
HDL	High-Density Lipoprotein	Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
HL	Hepatic Lipase	Ηπατική Λιπάση
HSL	Hormone Sensitive Lipase	Ορμονοευαίσθητη Λιπάση
ICAM-1	Intracellular Adhesion Molecule 1	Διακυτταρικό Μόριο πρόσφυσης 1
IR	Insulin Resistance	Ινσουλινοαντοχή
IDL	Intermediate Density Lipoprotein	Ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
LA	Linoleic Acid	Λινελαϊκό οξύ
LCAT	Lecithin-cholesterol-Acyl-Transferase	Λεκιθινο-χοληστερολ-ακυλο-τρανσφεράση
LCPUFA	Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids	Πολυακόρεστα Λιπαρά Οξέα μακράς αλύσου
LCSFA	Long Chain Saturated Fatty Acids	Κορεσμένα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου
LDL	Low-Density Lipoprotein	Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
Lp(a)	Lipoprotein (a)	Λιποπρωτεΐνη (a)
LPL	Lipoprotein Lipase	Λιποπρωτεϊνική Λιπάση
LT	Leukotrienes	Λευκοτριένια
LVH	Left ventricular Hypertrophy	Υπερτροφία αριστερής κοιλίας
MCSFA	Medium Chain Saturated Fatty Acids	Κορεσμένα Λιπαρά Οξέα Μέσης Αλύσου
MUFA	Monounsaturated Fatty Acids	Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα

NCEP	National Cholesterol Education Program	Εθνικό Πρόγραμμα εκπαίδευσης για τη χοληστερόλη (Αμερικάνικο)
NEFA	Non Esterified Fatty Acids	Μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα
OA	Oleic Acid	Ελαϊκό οξύ
PAF	Platelet Activating Factor	Παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor 1	Αναστολέας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων
PG	Prostagladines	Προσταγλαδίνες
PL	Phospholipids	Φωσφολιπίδια
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acids	Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα
SCFA	Short Chain Fatty Acids	Λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου
SFA	Saturated Fatty Acids	Κορεσμένα λιπαρά οξέα
TG	Triglycerides	Τριγλυκερίδια
TLC	Therapeutic Lifestyle Changes	Θεραπευτικές Αλλαγές Τρόπου Ζωής
TRL	Triglyceride Rich Lipoproteins	Λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε τριγλυκερίδια
TX	Thromboxanes	Θρομβοξάνες
VCAM-1	Vascular Adhesion Molecule 1	Αγγειακό Μόριο πρόσφυσης 1
VLDL	Very Low Density Lipoprotein	Πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη

Α.Π.	Αρτηριακή Πίεση
Δ.Μ.Σ.	Δείκτης Μάζας Σώματος
Σ.Ν.	Στεφανιαία Νόσος
ΣΚΑ	Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία, πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του προπτυχιακού προγράμματος σπουδών του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, από τη φοιτήτρια Παπαδιώτου Γεωργία του Αθανασίου. Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η μελέτη της επίδρασης της δίαιτας στην αντιμετώπιση των υπερλιπιδαιμιών σε ενήλικες, και κατ' επέκταση της Στεφανιαίας Νόσου (Σ.Ν.), με βάση την τρέχουσα βιβλιογραφία.

Αρχικά γίνεται μια σύντομη αναφορά στα επιδημιολογικά δεδομένα για τη νόσο αυτή, των ΗΠΑ και της Ευρώπης, και μια ανασκόπηση επιδημιολογικών στοιχείων για την Ελλάδα, που βασίζονται σε καταγραφές της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας. Ακολουθούν παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της Σ.Ν. και των δυσλιπιδαιμιών ειδικότερα, ώστε να γίνονται αργότερα κατανοητοί οι μηχανισμοί δράσης των διαφόρων παραγόντων κινδύνου, αλλά και θεραπευτικών παρεμβάσεων. Οι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη Σ.Ν. αναλύονται σε ικανοποιητικό βαθμό και περιλαμβάνουν τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου, όπως η υπέρταση και το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης Σ.Ν., τους νέο-οριζόμενους ως ισοδύναμους με το ατομικό ιστορικό Σ.Ν. παράγοντες κινδύνου, όπως ο Διαβήτης, καθώς και άλλες παραμέτρους και καταστάσεις που αποτελούν στόχο παρέμβασης όπως υψηλά επίπεδα ομοκυστεϊνης πλάσματος, παχυσαρκία και Μεταβολικό Σύνδρομο.

Το επόμενο κεφάλαιο περιλαμβάνει όλους εκείνους τους διατροφικούς παράγοντες που σχετίζονται θετικά ή αρνητικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης Σ.Ν. και εξηγούνται οι μηχανισμοί δράσης τους, εφόσον αυτοί έχουν αποσαφηνιστεί, με έμφαση πάντα στο λιποπρωτεϊνικό μεταβολισμό.

Έπειτα αναπτύσσονται μέθοδοι αξιολόγησης του κινδύνου για ανάπτυξη Σ.Ν. που εκτός από τη λιποπρωτεϊνική ανάλυση και την αρίθμηση των κλασσικών παραγόντων κινδύνου, περιλαμβάνει και τον υπολογισμό του 10ετούς κινδύνου με βάση την Κλίμακα Framingham. Με βάση τα παραπάνω η κατάταξη του κινδύνου αυτού σε κατηγορίες αποτελεί χρήσιμο οδηγό για τη θεραπευτική παρέμβαση τόσο στην πρωτογενή, όσο και στη δευτερογενή πρόληψη.

Η διαιτητική παρέμβαση, περιλαμβάνει 5 προτεινόμενα διαιτητικά σχήματα: τις γνωστές από το 1993 Step-I και Step-II δίαιτες του Αμερικανικού Καρδιολογικού Συλλόγου (American Heart Association: AHA), τη νέα προτεινόμενη δίαιτα του 2001

των θεραπευτικών αλλαγών του τρόπου ζωής (Therapeutic Lifestyle Changes: TLC δίαιτα), την παραδοσιακή Μεσογειακή Δίαιτα και επιπλέον τη δίαιτα των διαιτητικών προσεγγίσεων για την παύση της υπέρτασης (Dietary Approaches to Stop Hypertension: DASH δίαιτα), οι οποίες φέρουν ευεργετικά αποτελέσματα στα λιπίδια πλάσματος. Επιπλέον δίνονται κάποιες πιο ειδικές οδηγίες για την αντιμετώπιση ειδικών δυσλιπιδαιμιών και λιπιδικών διαταραχών όπως το Μεταβολικό Σύνδρομο και η παρουσία μικρών και πυκνών LDL (LDL_{III}) καθώς και υπερλιπιδαιμιών σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες όπως οι ηλικιωμένοι. Στη συνέχεια γίνεται αναφορά στη διαιτητική παρέμβαση σε μετ' εμφραγματίες ασθενείς και σε ασθενείς με στηθάγχη, και ακολουθεί υποκεφάλαιο φαρμακευτικής αγωγής, με έμφαση στις δράσεις των φαρμάκων και των παρενεργειών που σχετίζονται με τη διατροφή.

Τέλος ακολουθεί η τεχνική της συμβουλευτικής και επιμόρφωσης που αποτελεί πλέον αναπόσπαστο τμήμα της διαιτολογικής παρέμβασης.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελ.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....1

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....2

ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ.....6

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ.....11

- Εξωγενής Οδός: χυλομικρά.....11
- Ενδογενής Οδός: VLDL.....12
- LDL.....14
- HDL.....15

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΩΝ.....18

- Ιδιοπαθής υπερχοληστερολαιμία.....18
- Υπερτριγλυκεριδαιμία.....19
- Υπερτριγλυκεριδαιμία και Υπερχοληστερολαιμία.....19

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ.....22

- Κλασσικοί παράγοντες κινδύνου.....23
  - Ηλικία.....23
  - Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης Στεφανιαίας Νόσου.....23
  - Τρέχον κάπνισμα.....24
  - Υπέρταση.....24
  - Χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης.....25
- Ισοδύναμοι με ατομικό ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου παράγοντες κινδύνου.....26
- Άλλοι παράγοντες κινδύνου που αποτελούν στόχο παρέμβασης.....30
  - Παχυσαρκία.....30
  - Μεταβολικό Σύνδρομο ή Σύνδρομο Χ.....31
  - Αθηρογενετικός Λιποπρωτεϊνικός Φαινότυπος (ALP).....32
  - Μειωμένη φυσική δραστηριότητα.....32

Θρομβογόνοι παράγοντες 33
Λιποπρωτεΐνη a (Lp(a)) 33
Ομοκυστεινη (Hcy) 34
Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες 35
Φλεγμονώδεις παράμετροι 36

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ 39

- Λιπαρά οξέα 39
  - Κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFA) 39
  - Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) 43
    - *ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα* 43
    - *ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα* 49
  - Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA) 50
  - Trans λιπαρά οξέα (TFA) 52
  - Οξείδωση λιπαρών οξέων 56
  - Ποσότητα του προσλαμβανόμενου λίπους 59
- Διαιτητική χοληστερόλη 61
- Υδατάνθρακες (CHO) 62
- Πρωτεΐνη 64
- Διαιτητικές Ίνες 66
- Αντιοξειδωτικά 70
  - Βιταμίνη Ε (vit-E) 71
  - Βιταμίνη C (vt-C) 74
  - Καροτενοειδή 76
  - Πολυφαινόλες – Φλαβονοειδή 79
- Φυτικές στερόλες 81
- Φυτικές θειούχες ουσίες 83
- Βιταμίνες B_6, B_{12} και Φυλλικό οξύ 83
- Σίδηρος 85
- Ασβέστιο 86
- Αλκοόλ 86
- Καφές 89

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ 91

- Πρωτογενής πρόληψη σε ενήλικες χωρίς Στεφανιαία Νόσο 92
- Δευτερογενής πρόληψη σε ενήλικες με Στεφανιαία Νόσο 95
- Θεραπεία μείωσης της LDL χοληστερόλης στις 3 κατηγορίες κινδύνου 102

Στεφανιαία Νόσος και Ισοδύναμα Στεφανιαίας Νόσου 102

Πολλαπλοί (2+) παράγοντες κινδύνου και 10ετής κίνδυνος ≤20% 103

0-1 παράγοντες κινδύνου 103

- Διαιτητική αντιμετώπιση υπερλιπιδαιμιών σε ενήλικες 106

Step-1, Step-II δίαιτες 106

Υπόδειγμα διαιτολογίου Step-I δίαιτας 110

Υπόδειγμα διαιτολογίου Step-II δίαιτας 112

TLC δίαιτα 114

Υπόδειγμα διαιτολογίου TLC δίαιτας 116

Μεσογειακή δίαιτα 117

Υπόδειγμα διαιτολογίου Μεσογειακής Δίαιτας 120

Δίαιτα DASH 122

Δίαιτες με ακραία πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών 125

Δίαιτα πολύ χαμηλή σε λίπος 125

Δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνη 125

Σωματικό βάρος και φυσική δραστηριότητα 126

Θεραπευτική αντιμετώπιση ειδικών δυσλιπιδαιμιών και λιπιδικών διαταραχών 127

Υπερτριγλυκεριδαιμία 127

Πολύ υψηλή LDL χοληστερόλη 129

Χαμηλή HDL χοληστερόλη 129

Δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες 130

Διαβητική δυσλιπιδαιμία 130

Υποθυρεοειδισμός 132

Νεφρικές ασθένειες 132

Μεταμόσχευση οργάνων 133

Αυξημένη Lp(a) 133

Μικρές και πυκνές LDL (LDL_{III}) 133

Μεταβολικό Σύνδρομο 134
Αντιμετώπιση υπερλιπιδαιμιών σε ειδικούς πληθυσμούς 136
Ηλικιωμένοι 136
Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες 137
Έγκυες γυναίκες 138
Αντιμετώπιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου
και στηθάγχης 138
- Φαρμακευτική αντιμετώπιση υπερλιπιδαιμιών σε ενήλικες 140
Αναστολείς HMG-CoA αναγωγάσης 140
Δεσμευτές χολικών οξέων 141
Νικοτινικό οξύ 141
Φιμπράτες 142
- Συμβουλευτική – Επιμόρφωση ασθενούς 144

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 147

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κύριο θέμα της μελέτης αυτής είναι η διαιτητική αντιμετώπιση υπερλιπιδαιμιών σε ενήλικες, με στόχο την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της Στεφανιαίας Νόσου.

Για περισσότερο από 40 χρόνια, επιδημιολογικές, εργαστηριακές και κλινικές έρευνες, δείχνουν ότι πολυάριθμοι παράγοντες μεταξύ των οποίων και διατροφικοί, επηρεάζουν τα λιπίδια αίματος, την αθηροσκληρωτική διαδικασία και τη Σ.Ν., δρώντας είτε προστατευτικά είτε επιβαρυντικά.

Η διαιτητική παρέμβαση, μαζί με τη διαχείριση και άλλων παραγόντων κινδύνου που μπορούν και επιβάλλεται να τροποποιηθούν, όπως το υπερβάλλον βάρος, η χαμηλή φυσική δραστηριότητα και το κάπνισμα, ανήκει στην πρώτη γραμμή θεραπείας των υπερλιπιδαιμιών στην πρόληψη και αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ο στόχος της διαιτητικής θεραπείας, επικεντρώνεται κυρίως στη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης πλάσματος, που είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη Σ.Ν., ενώ θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα προτεινόμενα θεραπευτικά διαιτητικά σχήματα από εθνικούς και διεθνείς οργανισμούς, μπορεί να δράσουν ευεργετικά και ως προς άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως η παχυσαρκία και η αυξημένη θρομβογονική δραστηριότητα.

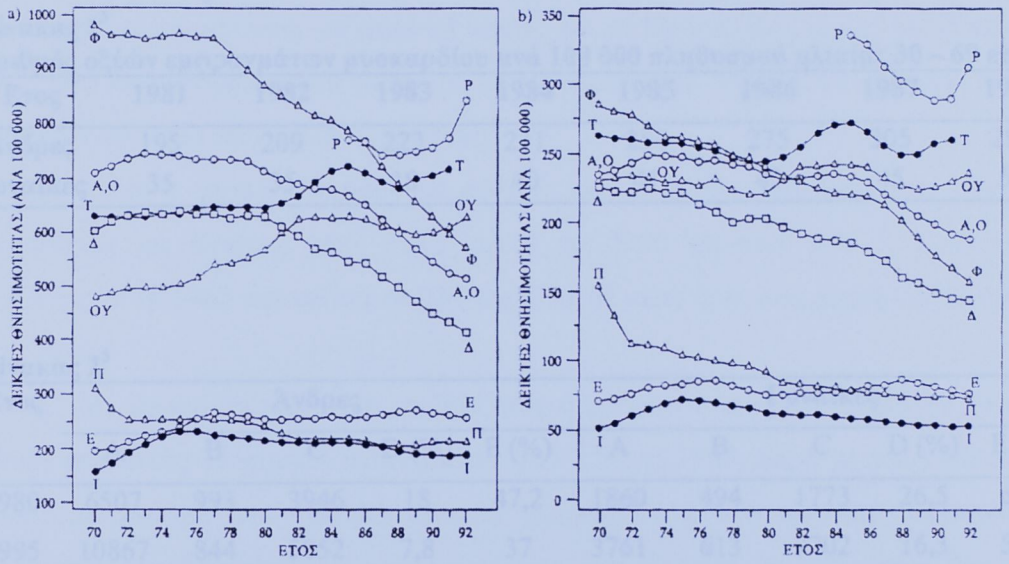
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Στις περισσότερες αναπτυγμένες χώρες του κόσμου, τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου.[1,2] Στην Ευρώπη, τα νοσήματα αυτά ενοχοποιούνται για το 40% των ετήσιων θανάτων, με πιο θανατηφόρα τη Στεφανιαία Νόσο που είναι υπεύθυνη για το 50% των καρδιακών θανάτων, τόσο στην Ευρώπη, όσο και στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ). Το εγκεφαλικό συμβάλλει στο 25% της καρδιαγγειακής θνησιμότητας.[2]

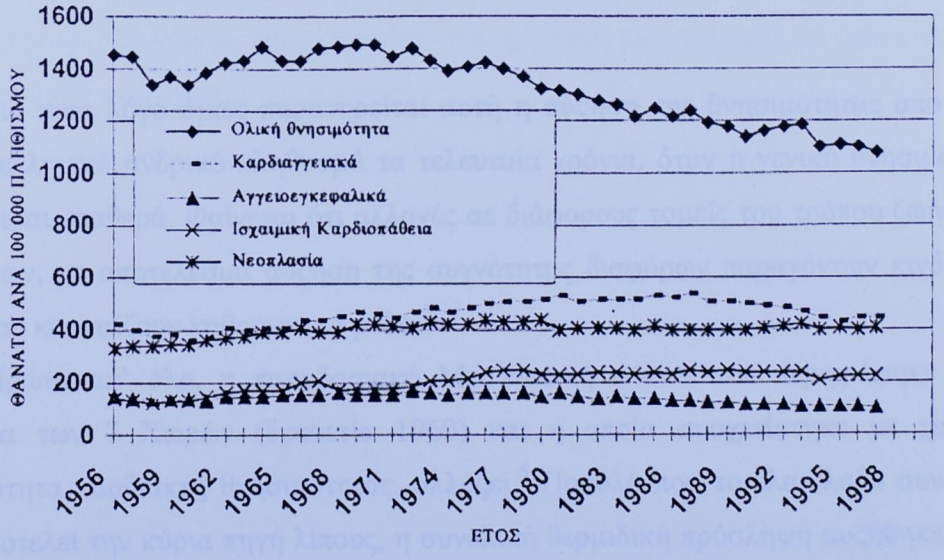
Στην Ευρώπη, η θνησιμότητα από Σ.Ν. παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις ανά περιοχή[2] (Γράφημα 1) Οι Βορειο-Ευρωπαίοι (Φινλανδία), είχαν τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας από Σ.Ν. το 1970, τα οποία όμως μετριάστηκαν 22 χρόνια αργότερα. Υψηλά προς ενδιάμεσα ποσοστά είχαν και η Δυτική Ευρώπη (Γερμανία, Αγγλία), τα οποία παρουσιάζουν μείωση από τι 1978 και μετά, ενώ αντίθετα η Κεντρικο-Ανατολική Ευρώπη (Ρωσία, Τσεχοσλοβακία και Ουγγαρία έχουν αξιοσημείωτη αύξηση της θνησιμότητας από Σ.Ν. ειδικά από το 1988 και έπειτα. Από την άλλη μεριά, η Νότια Ευρώπη (Ισπανία, Πορτογαλία, Ελλάδα) είχε και συνεχίζει να έχει τη χαμηλότερη θνησιμότητα από Σ.Ν. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στον τρόπο ζωής ή στο μεσογειακό κλίμα. Η μεσογειακή δίαιτα, πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και αντιοξειδωτικά μπορεί να προστατεύει από Σ.Ν. αλλά όχι και από αγγειοεγκεφαλικές ασθένειες, των οποίων η θνησιμότητα είναι μεγαλύτερη από αυτή της Κεντρικής και Βόρειας Ευρώπης.[3] Τη θεωρία αυτή, επιβεβαιώνει και μία πρόσφατη έρευνα σε ιταλικό πληθυσμό που έδειξε ότι παρουσία ισάξιων παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη Σ.Ν., ο συνολικός κίνδυνος Σ.Ν. είναι χαμηλότερος στους Ιταλούς απ' ότι στους Αμερικανούς που έχουν και τελείως διαφορετικό τρόπο ζωής.[4]

Ειδικότερα για την Ελλάδα,[3] όπως φαίνεται στο Διάγραμμα 1, η θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία στους άνδρες άρχισε να μειώνεται το 1970, αλλά η καρδιαγγειακή θνησιμότητα άρχισε να αυξάνεται από το 1987 κυρίως λόγω αύξησης της θνησιμότητας από Σ.Ν. Αντίθετα στις γυναίκες η θνησιμότητα από Σ.Ν. αυξήθηκε με μικρότερο ρυθμό ως το 1990, απ' όπου και άρχισε να μειώνεται.

Γράφημα 1[2]
Θνησιμότητα από Στεφανιαία Νόσο σε επιλεγμένες χώρες. 1970 – 92
Ηλικίες 45 – 74 ετών. (a) άνδρες, (b) γυναίκες, (Φ) Φιλανδία, (Α,Ο) Αγγλία, Ουαλία, (Τ) Τσεχοσλοβακία, (Δ) Δανία, (ΟΥ) Ουγγαρία, (Π) Πορτογαλία, (Ε) Ελλάδα, (Ι) Ισπανία



Διάγραμμα 1[3]
Θνησιμότητα στην Ελλάδα. 1956-1998



Σ' ότι αφορά το έμφραγμα του μυοκαρδίου, ο αριθμός των ασθενών που νοσηλεύτηκαν γι' αυτό, σχεδόν διπλασιάστηκε από το 1980 ως το 1995. Από 1981-1988, τα οξέα εμφράγματα αυξήθηκαν κατά 52% στους άνδρες και 32% στις

γυναίκες αντίστοιχα. Οι ενδονοσοκομειακοί θάνατοι μειώθηκαν, ενώ αυξήθηκαν οι θάνατοι εκτός νοσοκομείου των οποίων η αιτία ήταν το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.[3]

Πίνακας 1[3]
Αριθμός οξέων εμφραγμάτων μυοκαρδίου ανά 100 000 πληθυσμού ηλικίας 30 – 69 ετών

Έτος	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988
Άνδρες	195	209	223	231	254	275	305	297
Γυναίκες	35	35	38	40	41	43	45	52

Πίνακας 2[3]

Έτος	Άνδρες					Γυναίκες				
	A	B	C	D (%)	E (%)	A	B	C	D (%)	E (%)
1980	6507	993	3946	18	47,2	1860	494	1773	26,5	62,4
1995	10867	844	5052	7,8	37	3761	613	2702	16,3	51,3

A: Αριθμός ασθενών νοσηλευμένων για οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου
B: Αριθμός ενδονοσοκομειακών θανάτων
C: Αριθμός προνοσοκομειακών θανάτων που διαγνώσθηκαν ότι οφείλονται σε οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου
D: Ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα
E: Ολική θνησιμότητα

Για ποιο λόγο όμως παρατηρείται αυτή η αύξηση της θνησιμότητας από Σ.Ν. στον ελληνικό ανδρικό πληθυσμό τα τελευταία χρόνια, όταν η γενική θνησιμότητα μειώνεται σταθερά. Φαίνεται ότι αλλαγές σε διάφορους τομείς του τρόπου ζωής των ελλήνων, με αποτέλεσμα αύξηση της συχνότητας διαφόρων παραγόντων κινδύνου, έπαιξαν και παίζουν καθοριστικό ρόλο.[3]

Πρώτα απ' όλα, η παραδοσιακή Μεσογειακή Δίαιτα που περιγράφηκε στην έρευνα των 7 Χωρών (δεκαετία 1960) και η οποία συσχετίστηκε με χαμηλή συχνότητα καρδιακής θνησιμότητας, αλλάζει.[5] Παρόλο που το ελαιόλαδο συνεχίζει να αποτελεί την κύρια πηγή λίπους, η συνολική θερμιδική πρόσληψη αυξήθηκε κατά 22,4% και η κατανάλωση κρέατος, γάλακτος και ζάχαρης κατά 7, 5 και 21 φορές αντίστοιχα. Από την άλλη μεριά τα τελευταία 30 χρόνια παρατηρείται συνεχής μείωση στην κατανάλωση ψαριών, λαχανικών και δημητριακών.

Εκτός όμως από τις διαιτητικές συνήθειες, μεταβλήθηκε και ο τρόπος ζωής των Ελλήνων. Η αυξημένη αστικοποίηση τα τελευταία 40 χρόνια και η εργασία σε αστικά στρεσογόνα επαγγέλματα, μπορεί να συμβάλουν στην αύξηση της θνησιμότητας από Σ.Ν.[3] Η επερχόμενη μείωση στη σωματική δραστηριότητα αποτελεί έναν ακόμα επιβαρυντικό παράγοντα, αν σκεφτεί κανείς ότι οι Κρήτες στις αρχές της δεκαετίας του 1960 περπατούσαν κατά μέσο όρο 13 Km/ημέρα και σήμερα, το 80% από αυτούς περπατά λιγότερο από 2 Km ημερησίως.[6]

Οι αλλαγές αυτές οδήγησαν σε αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα (μετρήσεις σε Κρήτες) από ~182 mg/dl το 1960 (έρευνα των 7 Χωρών) σε ~213 mg/dl το 1965 και τελικά σε 234 mg/dl κατά μέσο όρο, στις αρχές της δεκαετίας του 1990.[3]

Σ' ότι αφορά το κάπνισμα, οι Έλληνες ήταν πάντα και εξακολουθούν να είναι δυνοί καπνιστές. Η χαμηλή θνησιμότητα από Σ.Ν. το 1960, παρά το πολύ κάπνισμα, οφείλεται μάλλον στα χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης στο πλάσμα. Φαίνεται ότι παρουσία χαμηλών επιπέδων χοληστερόλης στο πλάσμα, το κάπνισμα δεν είναι βλαπτικό για τις στεφανιαίες αρτηρίες όπως σε υπερχοληστερολαιμικές καταστάσεις.[3]

Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι το τελευταίο διάστημα, παρατηρείται μια μικρή μείωση στη θνησιμότητα από Σ.Ν., η οποία όμως οφείλεται κυρίως σε νέες θεραπευτικές μεθόδους που προφυλάσσουν από θάνατο και όχι στη μείωση της συχνότητας της νόσου, που σημαίνει ότι η χώρα μας υστερεί σε προγράμματα πρωτογενούς πρόληψης.[3]

ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Η Στεφανιαία Νόσος εκδηλώνεται είτε ως *στηθάγχη* είτε ως *έμφραγμα του μυοκαρδίου* ή *καρδιακή προσβολή*, είτε ως *ξαφνικός καρδιακός θάνατος* (με ή χωρίς ιστορικό στηθάγχης ή εμφράγματος του μυοκαρδίου).[7] Η στηθάγχη χαρακτηρίζεται από πόνο ή δυσφορία στο στήθος που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια έντονης προσπάθειας και υποχωρεί κατά την ανάπαυση (σταθερή στηθάγχη).[8] Αν ο πόνος εκλύεται κατά την ηρεμία χαρακτηρίζεται ως ασταθής στηθάγχη. Το έμφραγμα του μυοκαρδίου χαρακτηρίζεται από έντονο θωρακικό πόνο για παρατεταμένο χρονικό διάστημα.[8]

Η βασική παθοφυσιολογική διαδικασία που προηγείται της εμφάνισης Σ.Ν., είναι η αθηροσκλήρωση. Πρόκειται για μια ασθένεια που προσβάλλει τις μεγάλου και μέσου μεγέθους αρτηρίες και χαρακτηρίζεται από περιοχές ινώδους πάχυνσης του έσω χιτώνα τους που συνοδεύονται από επικαθήσεις λιπιδίων (λιπαρές γραμμώσεις).[8,9,10] Η δημιουργία των λιπαρών γραμμώσεων και η εξέλιξη τους σε αθηρωματικές πλάκες, αρχίζει ήδη από την παιδική ηλικία και σε απουσία επιβαρυντικών παραγόντων εξελίσσεται αργά και συνήθως χωρίς συμπτώματα ως τη γεροντική ηλικία.[10] Διαφορετικά τα αθηρώματα ασβεστοποιούνται οδηγώντας σε σκλήρυνση , στένωση των αρτηριών και επομένως σε παρεμπόδιση της ροής αίματος (ισχαιμία) και προδιάθεση για θρόμβωση.[11]

Αθηρώματα στις εγκεφαλικές αρτηρίες μπορεί να οδηγήσουν σε θρομβωτικά εγκεφαλικά επεισόδια, εγκεφαλικό, και αθηρώματα σε περιφερικές αρτηρίες (π.χ. νεφρά, πόδια) σε περιφερική αγγειακή νόσο. Επίσης, η αθηροσκλήρωση μπορεί να οδηγήσει σε Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια (ΣΚΑ) και αρρυθμίες.[9] Αθηρώματα στις στεφανιαίες αρτηρίες με ποσοστό στένωσης μεγαλύτερο του 75%, προκαλούν μυοκαρδιακή ισχαιμία χωρίς νέκρωση (στηθάγχη). Όταν προκληθεί θρόμβωση και απόφραξη μιας στεφανιαίας αρτηρίας, το αντίστοιχο τμήμα του μυοκαρδίου που αιματώνεται νεκρώνεται κι έτσι υφίσταται το έμφραγμα του μυοκαρδίου.[8]

Η αθηροσκλήρωση είναι πολυπαραγοντική διαταραχή που περιλαμβάνει φλεγμονώδη διήθηση του αγγειακού τοιχώματος, κυτταρικό πολλαπλασιασμό, σχηματισμό ινώδους πλάκας και τελικά ρήξη της πλάκας και αποφρακτική θρόμβωση.[12] Η διαδικασία αρχίζει με κάποια εντοπισμένη βλάβη στο ενδοθήλιο που επηρεάζει τη δομή και τη λειτουργία του και οδηγεί στην έκφραση των λεγόμενων

μορίων πρόσφυσης: αγγειακό μόριο πρόσφυσης 1 (Vascular Adhesion Molecule 1: VCAM-1) και διακυτταρικό μόριο πρόσφυσης 1 (Intracellular Adhesion Molecule 1: ICAM-1). Φυσιολογικά τα ενδοθηλιακά κύτταρα ελέγχουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, τη πήξη του αίματος, την ινωδόλυση καθώς και τη διατήρηση του αγγειακού τόνου.[13]

Ο μηχανισμός της αρχικής βλάβης στο ενδοθήλιο δεν έχει αποσαφηνιστεί. Η προτεινόμενη διαδικασία "τραυματισμού" του είναι η παραμόρφωσή του από τη ροή του αίματος λόγω υψηλών διατμητικών τάσεων, ιδιαίτερα στα σημεία διχασμού των αρτηριών και η έκθεση σε τοξικές συγκεντρώσεις λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (Low Density Lipoproteins: LDL).[9] Άλλοι παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν τραυματισμό είναι η υπέρταση, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, υψηλά επίπεδα ομοκυστεϊνης και λιποπρωτεΐνης (α) (Lipoprotein (a): Lp(a)) αίματος και λοιμογόνοι μικροοργανισμοί όπως Chlamydia Pneumoniae.[14,15]

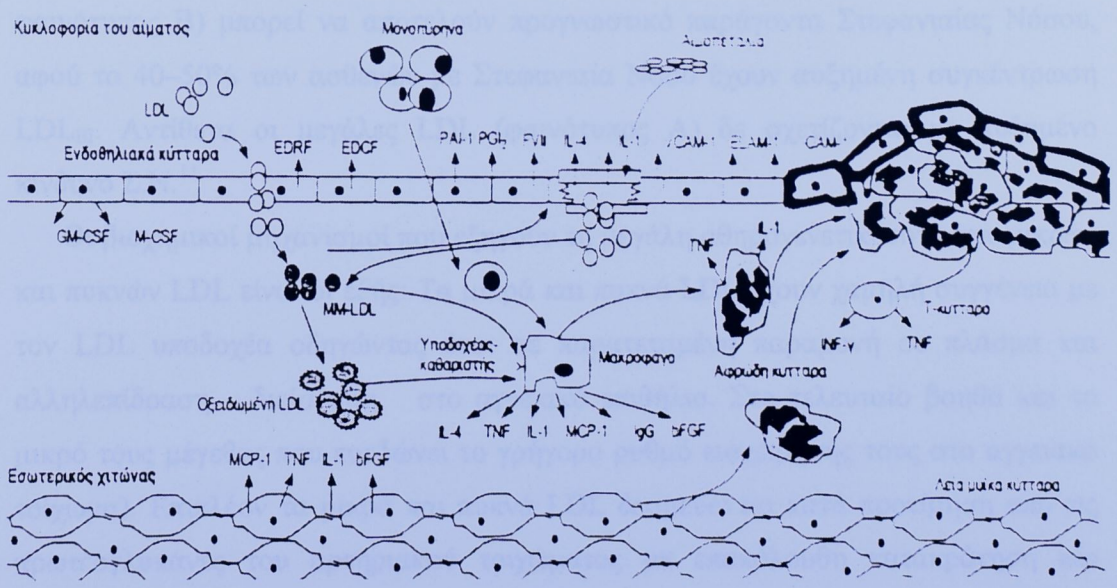
Τα μόρια πρόσφυσης μέσω μιας φυσιολογικής διαδικασίας οδηγούνται στην ενδοθηλιακή επιφάνεια και προσκολλούνται με τα κυκλοφορούντα μονοκύτταρα. Τα μονοκύτταρα εισέρχονται στον υποενδοθηλιακό χώρο και μετατρέπονται σε μακροφάγα με την βοήθεια των λεμφοκυττάρων του ανοσοποιητικού.[8]

Αυξημένα επίπεδα LDL στο αίμα έχουν ως αποτέλεσμα την είσοδο της LDL διαμέσω των ενδοθηλιακών κυττάρων στον υποενδοθηλιακό χώρο. Εκεί υφίσταται οξείδωση κυρίως των φωσφολιπιδίων (Phospholipids: PL) της λόγω απουσίας αντιοξειδωτικών ουσιών, που οδηγεί σε περαιτέρω έκφραση μορίων πρόσφυσης και προσκόλληση μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων στα αγγειακά κύτταρα.[16] Τα Τ λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται ακριβώς μέσω αυτής της οξειδωτικής τροποποίησης που υφίσταται η LDL.[17] Η οξείδωση της LDL από προοξειδωτικούς παράγοντες των ενεργοποιημένων μακροφάγων, των ενδοθηλιακών και των λείων μυϊκών κυττάρων, δεν περιορίζεται μόνο στα λιπίδια αλλά και στην απολιποπρωτεΐνη Β-100.[18] Έτσι η οξειδωμένη LDL αναγνωρίζεται μόνο από τον "΄καθαριστή" – υποδοχέα (scavenger – receptor) που δεν υφίσταται αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση όπως ο LDL – υποδοχέας και ξεκινά απεριόριστη είσοδος της LDL στα μακροφάγα και μετατροπή των τελευταίων σε αφρώδη κύτταρα. Ο LDL-υποδοχέας είναι υπεύθυνος για την πρόσληψη της LDL από την κυκλοφορία του αίματος αναγνωρίζοντας την περιεχόμενη απολιποπρωτεΐνη apoB100. Εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ αλλά και σε άλλους ιστούς.[19]

Τα ενδοθηλιακά και τα Τ κύτταρα παράγουν κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες που αναγκάζουν τα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών να πολλαπλασιαστούν και να μετακινηθούν κι αυτά στον υποενδοθηλιακό χώρο. Εκεί παράγουν κολλαγόνο συμβάλλοντας στην αύξηση του όγκου της βλάβης και προσλαμβάνουν ένα ποσοστό της οξειδωμένης LDL, μετατρεπόμενα κι αυτά σε αφρώδη κύτταρα. Στη λιπαρή γράμμωση που έχει δημιουργηθεί, εναποτίθεται ασβέστιο σχηματίζοντας μια εύθραυστη πλάκα.[19]

Η πάχυνση του αθηρώματος πραγματοποιείται μέσω συσσώρευσης αιμοπεταλίων και επιπλέον απελευθέρωσης αυξητικών παραγόντων και πολλαπλασιασμού λείων μυϊκών κυττάρων. Τα αφρώδη κύτταρα της πλάκας διαρρηγνύονται λόγω υπερφόρτωσής τους με εστέρες χοληστερόλης οι οποίοι προσλαμβάνονται από παρακείμενα λεία μυϊκά κύτταρα.[19]

Η ρήξη της πλάκας και η επαφή του περιεχομένου της με το αίμα προάγει την παραγωγή θρομβίνης και ινώδους. Τα αυξημένα επίπεδα LDL στο αίμα ελαττώνουν τη δραστικότητα αντιπηκτικών παραγόντων ενώ η παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων οξειδωμένης LDL ενεργοποιεί την παραγωγή θρομβίνης και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Η συσσώρευση – συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων και η εναπόθεση ινώδους στο σημείο της ενδοθηλιακής βλάβης, δημιουργεί ένα μικροθρόμβο, που λόγω προβληματικής ινωδογονόλυσης και επιπλέον επιβαρυντικών παραγόντων καταλήγει σε αποφρακτική θρόμβωση.[19]



Σχήμα 1[1]
Δημιουργία αθηρωματικής πλάκας

Εκτός από τους παράγοντες του ανοσοποιητικού (Τ–λεμφοκύτταρα, κυτταροκίνες, VCAM-1, ICAM-1) που εμπλέκονται στην αθηροσκλήρωση και περιγράφηκαν παραπάνω, πειραματικές και κλινικές έρευνες δείχνουν πολύ μεγαλύτερη συμμετοχή φλεγμονωδών παραγόντων στην έναρξη και ανάπτυξη της διαταραχής.[14,15] Γι' αυτό το λόγο και σήμερα γίνεται παραδεκτή, εκτός από το λιπιδική θεωρία το αγγειακού τραυματισμού και η θεωρία του τραυματισμού λόγω φλεγμονώδους αντίδρασης.

Το ότι τα αυξημένα επίπεδα LDL – χοληστερόλης στο αίμα αποτελούν τον κύριο παράγοντα πρώιμης ανάπτυξης Στεφανιαίας Νόσου, είναι διαπιστωμένο εδώ και πολλά χρόνια από τον Keys και ακόλουθες επιδημιολογικές κυρίως έρευνες, με σημαντικότερη την Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT).[3,20] Κατά παράδοξο όμως τρόπο έχουν κατά καιρούς παρατηρηθεί ομάδες ατόμων με αθηροσκλήρωση αλλά σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα.[21] Έτσι οι ερευνητές σκέφτηκαν ότι η "ποιότητα" και όχι η συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης στο αίμα παίζει το σημαντικότερο ρόλο στην πρώιμη ανάπτυξη Σ.Ν.

Τα μόρια της LDL στο πλάσμα παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια σ' ότι αφορά το μέγεθος, την πυκνότητα, τη σύσταση.[22] Όλο και περισσότερες έρευνες δείχνουν ότι η μεγαλύτερη αθηρογενετικότητα της LDL, οφείλεται στο μικρό μέγεθος, την αυξημένη πυκνότητα και τον αυξημένο αριθμό των μορίων LDL και όχι στη συνολική περιεχόμενη χοληστερόλη.[11,21] Έτσι οι μικρές και πυκνές LDL (LDL_{III} ή φαινότυπος Β) μπορεί να αποτελούν προγνωστικό παράγοντα Στεφανιαίας Νόσου, αφού το 40–50% των ασθενών με Στεφανιαία Νόσο έχουν αυξημένη συγκέντρωση LDL_{III}. Αντίθετα οι μεγάλες LDL (φαινότυπος Α) δε σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο Σ.Ν.[11]

Οι βιοχημικοί μηχανισμοί που εξηγούν τη μεγάλη αθηρογενετικότητα των μικρών και πυκνών LDL είναι οι εξής: Τα μικρά και πυκνά LDL έχουν χαμηλή συγγένεια με τον LDL υποδοχέα οδηγώντας έτσι σε παρατεταμένη παραμονή σε πλάσμα και αλληλεπίδραση – διείσδυση στο αγγειακό επιθήλιο. Στο τελευταίο βοηθά και το μικρό τους μέγεθος που ευοδώνει το γρήγορο ρυθμό εισχώρησής τους στο αγγειακό τοίχωμα). Επιπλέον τα μικρά και πυκνά LDL δεσμεύονται κατά προτίμηση από τις πρωτεογλυκάνες του αρτηριακού τοιχώματος με επακόλουθη κατακράτηση και συσσώρευσή τους. Τέλος επειδή οι μικρές και πυκνές LDL είναι πολύ πιο επιρρεπείς στην οξείδωση απ' ότι άλλα αθηρογενετικά μόρια, όντας σε προοξειδωτικό

περιβάλλον, οξειδώνονται πολύ πιο εύκολα και έτσι προσλαμβάνονται και πιο εύκολα από τα μακροφάγα, προωθώντας τη δημιουργία των λιπαρών γραμμώσεων.[11,22]

Το ερώτημα που φυσιολογικά τίθεται στη συνέχεια είναι, ποιος είναι ο μηχανισμός με τον οποίο δημιουργούνται τα μικρά και πυκνά LDL έναντι των μεγαλύτερων LDL σωματιδίων. Για να απαντηθεί το ερώτημα αυτό, κι επειδή ο λιποπρωτεϊνικός μεταβολισμός αποτελεί τη "βάση–κλειδί" της δημιουργίας αθηρογενετικών σωματιδίων γενικότερα, στο επόμενο κεφάλαιο γίνεται μια σύντομη ανασκόπησή του.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΩΝ

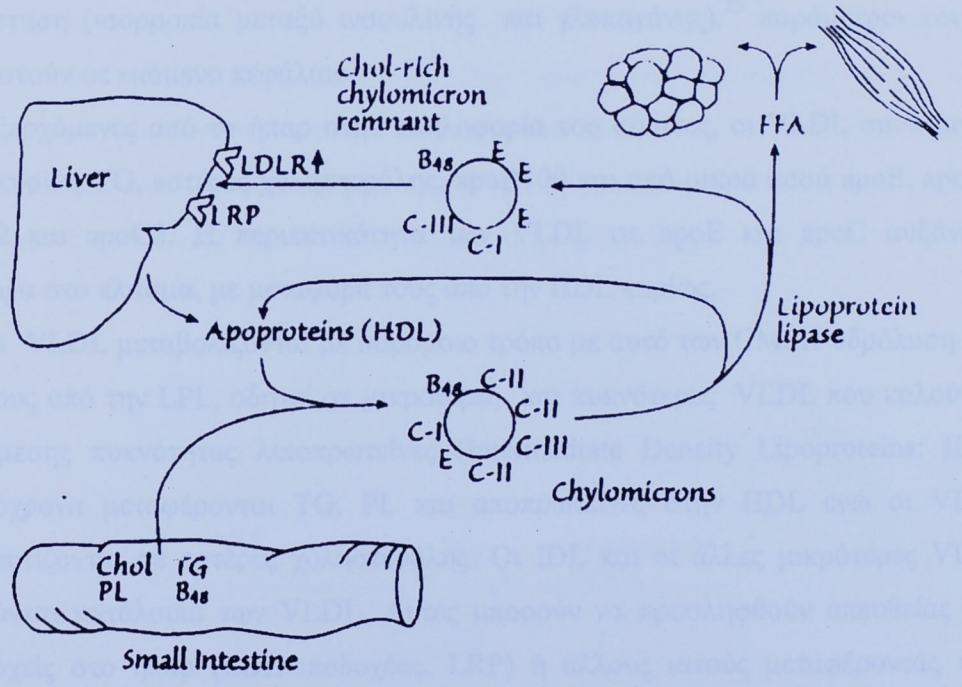
Τα τριγλυκερίδια (TG) και οι εστέρες χοληστερόλης, μεταφέρονται στο πλάσμα ενωμένα με ειδικές πρωτεΐνες (απολιποπρωτεΐνες) σχηματίζοντας τις λιποπρωτεΐνες. Οι τελευταίες διακρίνονται σε 5 μεγάλες κατηγορίες, ανάλογα με την πυκνότητά τους σε πρωτεΐνη. Στον πίνακα Α1 στοιχειοθετούνται οι λιποπρωτεΐνες αυτές εκτός από την πυκνότητα, και ως προς της προέλευση, το ρόλο και τη σύστασή τους.

Εξωγενής οδός : χυλομικρά[23,24]

Τα μεγαλύτερα σωματίδια, τα χυλομικρά (Chylomicrons: CM) εξυπηρετούν τη μεταφορά του διαιτητικού λίπους και χοληστερόλης από το λεπτό έντερο στην περιφέρεια. Πριν περάσουν στην κυκλοφορία του αίματος, αποτελούνται από : τριγλυκερίδια (Triglycerides: TG) κυρίως, εστέρες χοληστερόλης, μη εστεροποιημένη χοληστερόλη, φωσφολιπίδια (Phospholipds: PL), και απολιποπρωτείνες (apoB48, apoA1, apoA2 και apoA4). Τα CM όπως και οι πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (Very Low Density Lipoproteins: VLDL), λόγω της μεγάλης περιεκτικότητάς τους σε TG λέγονται και λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε TG (Triglyceride Rich Lipoproteins: TRL). Αφού περάσουν στο αίμα, αλληλεπιδρούν με την υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (High Density Lipoprotein: HDL) και αποκτούν από αυτήν apoC1, apoC2, apoC3, apoE και ελεύθερη και εστεροποιημένη χοληστερόλη. Η apoC1 και η apoC3 φαίνεται ότι εμποδίζουν την άμεση λιπόλυση και απομάκρυνση των CM από την κυκλοφορία του αίματος. Έτσι εξασφαλίζεται επαρκής παραμονή των CM στο αίμα για τη μεταφορά των TG σε περιφερικούς ιστούς, πριν προσληφθούν από το ήπαρ. Η apoC2 δρώντας ως συμπαράγοντας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (Lipoprotein Lipace: LPL), καθιστά τα CM υποστρώματα του ενζύμου αυτού, που βρίσκεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών του λιπώδους και μυϊκού ιστού. Η LPL υδρολύει τα TG των CM καθώς και κάποια PL. ApoC2 και apoC3 και PL οδηγούνται στην HDL, ενώ παράλληλα μεταφέρονται σε αυτή TG και τα CM εμπλουτίζονται σε εστέρες χοληστερόλης. Όταν έχει υδρολυθεί ~90% των TG, τα εναπομείναντα σωματίδια καλούνται κατάλοιπα των χυλομικρών και είναι πολύ πλούσια σε εστέρες χοληστερόλης και apoE. Τα κατάλοιπα των CM μεταβολίζονται στο ήπαρ αφού δεσμευθούν σε ηπατικούς υποδοχείς: LDL–υποδοχείς

που αναγνωρίζουν την apoE, ειδικοί apoE–υποδοχείς όπως ο LDL-receptor related protein (LRP) και πρωτεογλυκάνες στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων που δεσμεύουν την apoE. Η δέσμευση των καταλοίπων των CM στο ήπαρ και η περαιτέρω υδρόλυση των TG και PL τους, διευκολύνεται και από την ηπατική λιπάση (Hepatic Lipase: HL).

Κάποια VLDL, CM και κατάλοιπά τους, μπορεί να διαφύγουν το μεταβολισμό στο ήπαρ και μεταφέρουν χοληστερόλη στο αρτηριακό τοίχωμα έχοντας έτσι αθηρογενετική δράση.



Σχήμα 2[23]: Μεταφορά των χυλομικρών και των καταλοίπων τους. Τα χυλομικρά αλληλεπιδρούν με την λιποπρωτεϊνική λιπάση στο λιπώδη και μυϊκό ιστό, και τα κατάλοιπά τους απομακρύνονται από την κυκλοφορία του αίματος μέσω ηπατικών υποδοχέων.

<u>Ενδογενής οδός : VLDL</u>

Οι πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL), συντίθενται στο ήπαρ προς μεταφορά ενδογενούς χοληστερόλης και TG σε άλλους ιστούς. Το μέγεθος των

VLDL που παράγονται από το ήπαρ, ποικίλει και εξαρτάται πέρα από γονιδιακούς παράγοντες και από τη διαθεσιμότητα μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων (Non Esterified Fatty Acids: NEFA) στο ήπαρ. Όταν αυτά διατίθενται σε μεγάλες ποσότητες, είτε από τη δίαιτα, είτε από θέσεις αποθήκευσης λιπιδίων, ευνοείται η παραγωγή μεγάλων σε μέγεθος VLDL πολύ πλούσιων σε TG που καλούνται VLDL1. Αντίθετα, χαμηλά επίπεδα NEFA ευνοούν την παραγωγή και έκκριση μικρών VLDL, λιγότερων πλούσιων σε TG, που καλούνται VLDL2.[23,24]

Η ηπατική σύνθεση TG εξαρτάται επιπλέον και από την ενεργειακή κατάσταση του ατόμου (αποθέματα γλυκογόνου στο ήπαρ), καθώς και από την ορμονική του κατάσταση (ισορροπία μεταξύ ινσουλίνης και γλυκαγόνης),[25] παράμετροι που θα εξεταστούν σε επόμενο κεφάλαιο.

Εξερχόμενες από το ήπαρ στην κυκλοφορία του αίματος, οι VLDL συνίστανται από: κυρίως TG, εστέρες χοληστερόλης, apoB100 και από μικρά ποσά apoE, apoC1, apoC2 και apoC3. Η περιεκτικότητα των VLDL σε apoE και apoC αυξάνεται γρήγορα στο πλάσμα, με μεταφορά τους από την HDL κυρίως.

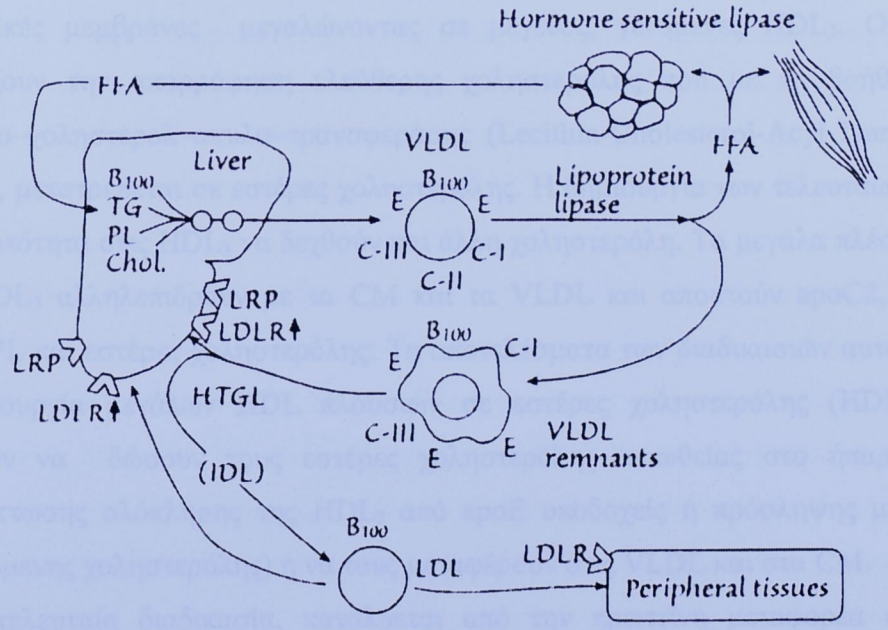
Οι VLDL μεταβολίζονται με παρόμοιο τρόπο με αυτό των CM. Η υδρόλυση των TG τους από την LPL, οδηγεί σε μικρότερες και πυκνότερες VLDL που καλούνται ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (Intermediate Density Lipoproteins: IDL). Ταυτόχρονα μεταφέρονται TG, PL και αποπρωτεΐνες στην HDL ενώ οι VLDL εμπλουτίζονται σε εστέρες χοληστερόλης. Οι IDL και οι άλλες μικρότερες VLDL καλούνται κατάλοιπα των VLDL. Αυτές μπορούν να προσληφθούν απευθείας από υποδοχείς στο ήπαρ (LDL-υποδοχέας, LRP) ή άλλους ιστούς μεταφέροντάς τους εστέρες χοληστερόλης, ή να παραμείνουν στην κυκλοφορία του αίματος και να μεταβολιστούν σε LDL μέσω της LPL και κυρίως της HL.[26]

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες (χαμηλά επίπεδα TG), οι VLDL1 προσλαμβάνονται απευθείας από τους αντίστοιχους υποδοχείς χωρίς να προλάβουν να μετατραπούν σε LDL αφού όμως πρώτα έχουν προσληφθεί τα κατάλοιπα CM (Η LPL φαίνεται να προτιμά πρώτα την απολιπιδοποίηση των CM). Οι VLDL2 απολιπιδοποιούνται μερικώς σε IDL και ακολούθως μετατρέπονται σε LDL, γι' αυτό και αναφέρονται συχνά ως προ-LDL.[26]

LDL [23,24]

Οι χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL), δημιουργούνται κυρίως από τον καταβολισμό των IDL και VLDL, έχοντας έτσι ως κύρια απολιποπρωτεΐνη την apoB$_{100}$ και όντας πλούσιες σε χοληστερόλη.

Οι LDL είναι οι κύριοι μεταφορείς χοληστερόλης στο αίμα. Μετά τη δημιουργία τους, ~ 60 % των LDL προσλαμβάνονται από το ήπαρ, επινεφρίδια και άλλους ιστούς μέσω των LDL – υποδοχέων. Ο αριθμός και η δραστικότητα των υποδοχέων αυτών – που υπόκεινται σε μηχανισμό ανάδρασης – είναι οι κύριοι ρυθμιστές της συγκέντρωσης της LDL στο αίμα. Το υπόλοιπο των LDL καταβολίζεται μέσω μεταβολικών μονοπατιών που δεν περιλαμβάνουν υποδοχείς, π.χ. μέσω πρωτεογλυκανών. Επίσης, κάποιο μικρό ποσοστό των LDL μπορεί να οξειδωθεί και να προσληφθεί από τους υποδοχείς – καθαριστές των μακροφάγων του αρτηριακού τοιχώματος, οδηγώντας στα πρώτα στάδια αθηροσκλήρωσης.



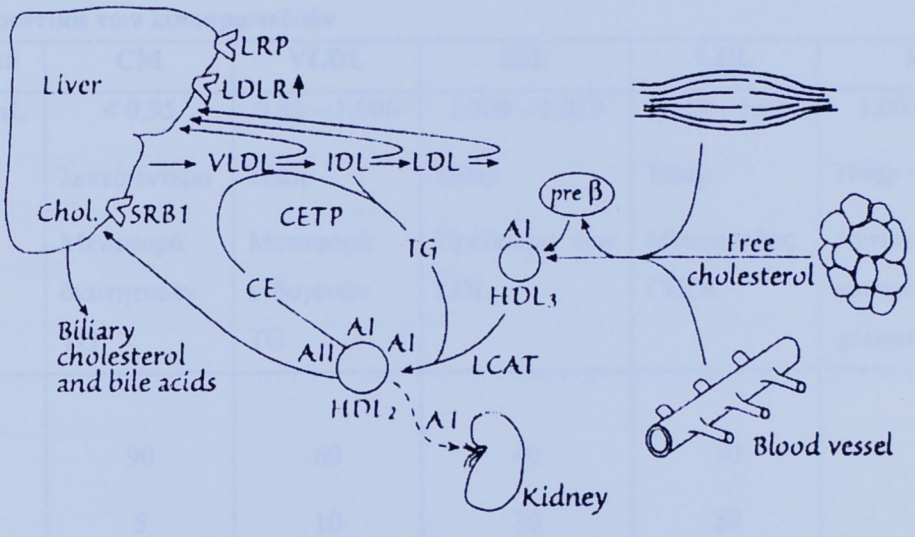
Σχήμα 3[23] : Μεταφορά των VLDL, IDL και LDL. Τα εκκρινόμενα VLDL από το ήπαρ αλληλεπιδρούν με την λιποπρωτεϊνική λιπάση στο λιπώδη και μυϊκό ιστό. Τα κατάλοιπα των VLDL μπορεί να απομακρυνθούν από την κυκλοφορία του αίματος μέσω ηπατικών υποδοχέων ή να μετατραπούν σε LDL. Η LDL απομακρύνεται από την κυκλοφορία κυρίως μέσω του ήπατος και περιφερικών ιστών μέσω LDL-υποδοχέων.

Οι LDL, ανάλογα με τον κίνδυνο για αθηροσκλήρωση, έχουν κατηγοριοποιηθεί σε 2 ομάδες: Φαινότυπος Α που χαρακτηρίζεται από πολύ μεγάλα σωματίδια LDL που δε σχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου και φαινότυπος Β που χαρακτηρίζεται από μικρά και πυκνά LDL σωματίδια που είναι πολύ πλούσια σε χοληστερόλη και θεωρούνται προγνωστικός παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη Σ.Ν.

HDL[23,24]

Οι λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (HDL) δρουν ως αποθήκη των απολιποπρωτεϊνών που εμπλέκονται στο λιποπρωτεϊνικό μεταβολισμό και έχουν ως στόχο τη μεταφορά χοληστερόλης από την περιφέρεια πίσω στο ήπαρ (*αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης*). Εκεί η χοληστερόλη απεκκρίνεται στη χολή ή επαναδημιουργεί λιποπρωτεΐνες. Το ήπαρ και το λεπτό έντερο, εκκρίνουν HDL που περιέχουν apoA1, apoA2 και μικρά ποσά PL. Αυτές οι μικρές HDL όντας στην κυκλοφορία του αίματος, μπορούν να απορροφήσουν ελεύθερη χοληστερόλη από τις κυτταρικές μεμβράνες μεγαλώνοντας σε μέγεθος, γενόμενες HDL_3. Οι HDL_3 συνεχίζουν την απορρόφηση ελεύθερης χοληστερόλης που με τη βοήθεια της λεκιθινο–χοληστερολ–ακυλο–τρανσφεράσης (Lecithin-Cholesterol-Acyl-Transferase: LCAT), μετατρέπεται σε εστέρες χοληστερόλης. Η δημιουργία των τελευταίων, δίνει τη δυνατότητα στις HDL_3 να δεχθούν και άλλη χοληστερόλη. Τα μεγάλα πλέον μόρια των HDL_3 αλληλεπιδρούν με τα CM και τα VLDL και αποκτούν apoC2, apoC3, apoE, PL και εστέρες χοληστερόλης. Τα αποτελέσματα των διαδικασιών αυτών είναι η δημιουργία μεγάλων HDL πλούσιων σε εστέρες χοληστερόλης (HDL_2) που μπορούν να δώσουν τους εστέρες χοληστερόλης απευθείας στο ήπαρ (μέσω ενδοκύττωσης ολόκληρης της HDL_2 από apoE υποδοχείς ή πρόσληψης μόνο της περιεχόμενης χοληστερόλης) ή να τους μεταφέρουν στις VLDL και στα CM.

Η τελευταία διαδικασία, καταλύεται από την πρωτεΐνη μεταφορέα εστέρων χοληστερόλης (Cholesterol Ester Transfer Protein: CETP). Πρόκειται για την *ουδέτερη ανταλλαγή λιπιδίων*, κατά την οποία εστέρες χοληστερόλης μεταφέρονται από τις HDL και LDL στις λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε TG (TRL: CM, VLDL) ενώ TG μεταφέρονται από τις TRL στην HDL. Οι πλούσιες σε TG τώρα HDL μπορεί να υδρολυθούν από την HL δημιουργώντας HDL_3 που ξαναρχίζουν την απομάκρυνση ελεύθερης χοληστερόλης από την περιφέρεια.



Σχήμα 4[23] : Μεταφορά της HDL. Η HDL συντίθεται αρχικώς σε μορφή δίσκων (αποπρωτεϊνες και φωσφολιπίδια), γνωστών ως pre-β HDL. Η HDL απορροφά χοληστερόλη από τις κυτταρικές μεμβράνες (αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης). Αφού η χοληστερόλη εστεροποιείται από την LCAT, χοληστερόλη μεταφέρεται στις apo-B λιποπρωτεϊνες μέσω της CETP (ουδέτερη ανταλλαγή λιπιδίων) σε ανταλλαγή με TG. Εναλλακτικά η HDL μπορεί να μεταφέρει τη χοληστερόλη στο ήπαρ.

Με την παρατεταμένη ουδέτερη ανταλλαγή λιπιδίων οι LDL εμπλουτίζονται με TG. Η υδρόλυση των TG από την HL έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ακόμη μικρότερων και πυκνότερων LDL (LDL_{III}) οι οποίες είναι ιδιαίτερα αθηρογόνες. Επιπλέον η απομάκρυνση των TG και ο εμπλουτισμός με χοληστερόλη των CM, VLDL και καταλοίπων τους, έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση του μεγέθους τους, και τη δημιουργία αθηρογόνων σωματιδίων που μπορούν να εισχωρήσουν στο αρτηριακό τοίχωμα .

Πίνακας 3[1]

Χαρακτηριστικά των λιποπρωτεϊνών

Χαρακτηριστικά	CM	VLDL	IDL	LDL	HDL
Πυκνότητα, g/ mL	< 0,95	0,95 – 1,006	1,006 – 1,019	1,019 – 1,081	1,063 – 1,210
Προέλευση	λεπτό έντερο	Ήπαρ	Ήπαρ	Ήπαρ	Ήπαρ + έντερο
Λειτουργία	Μεταφορά διαιτητικών TG	Μεταφορά ενδογενών TG	Πρόδρομο των LDL	Μεταφορέας CHOL	Αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης
Σύσταση (%)					
TG	90	60	40	10	5
CHOL	5	10	30	50	20
PL	3	18	20	15	25
Πρωτεϊνη	2	10	10	25	50
Κύριες απολιποπρωτεΐνες	apoA1 apoA4 apoB48 apoC1 apoC2 apoC3	apoB100 apoC1 apoC2 apoC apoE	apoB100 apoE	apoB100	apoA1 apoA2

CM → χυλομικρά VLDL → πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες
IDL → ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες
LDL → χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες
HDL → υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες
TG → τριγλυκερίδια CHOL → χοληστερόλη
PL → φωσφολιπίδια

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΩΝ

Παρά την πολυπλοκότητα της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας, και την πολυσυστασιακή δομή των βλαβών του ενδοθηλίου, φαίνεται ότι η αιτία έναρξης της αθηροσκλήρωσης είναι η παρουσία αυξημένων επιπέδων τροποποιημένων λιποπρωτεϊνών στον υποενδοθηλιακό χώρο. Αυτό οφείλεται σε παθολογικό μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων τους στο αίμα. Γι' αυτό και οι υπερλιπιδαιμίες, καλούνται και υπερλιποπρωτεϊναιμίες.[25]

- **Ιδιοπαθής υπερχοληστερολαιμία**[25]

Η υπερχοληστερολαιμία οφείλεται κυρίως σε αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης, αφού η τελευταία μεταφέρει το 65%-75% της ολικής χοληστερόλης αίματος. Ωστόσο αν τα επίπεδα VLDL είναι πολύ αυξημένα, εκτός από την αύξηση των TG στο πλάσμα, θα υπάρχει και αύξηση της ολικής χοληστερόλης (VLDL: μεταφέρει το 5–10% της ολικής χοληστερόλης πλάσματος). Το ίδιο παρατηρείται και στην δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία.

Αυξήσεις στην LDL χοληστερόλη προκύπτουν λόγω μονογονιδιακών και πολυγονιδιακών διαταραχών καθώς και λόγω περιβαλλοντικών επιδράσεων στο λιποπρωτεϊνικό μεταβολισμό.

Στην ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (1:300–500), ο LDL υποδοχέας δεν εκφράζεται επαρκώς με αποτέλεσμα τη μειωμένη εκκαθάριση LDL από το πλάσμα και την αυξημένη παραγωγή πρόδρομων μορίων της (VLDL) από το ήπαρ. Στην ομόζυγη κατάσταση (1:1.000.000), ο LDL υποδοχέας δεν εκφράζεται καθόλου και παρατηρείται πολύ πρώιμη εμφάνιση Στεφανιαίας Νόσου.

Μια άλλη μονογονιδιακή διαταραχή που έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη LDL, οφείλεται σε μετάλλαξη της apoB100 στο σημείο αναγνώρισής της από τον LDL-υποδοχέα, οπότε και πάλι η εκκαθάρισή της από το πλάσμα είναι μειωμένη.

Οι πολυγονιδιακές διαταραχές επιδρούν στο μεταβολισμό σε αλληλεπίδραση με περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η διατροφή και είναι πολύ πιο συχνή αιτία υπερχοληστερολαιμίας όχι όμως τόσο σοβαρή (Πίνακας 4).

- **Υπερτριγλυκεριδαιμία**[25]

Οφείλεται κυρίως στην έκκριση μεγάλων ποσοτήτων VLDL από το ήπαρ (TG: 250-750 mg/dl). Όταν συνυπάρχει και μειωμένη δραστικότητα της LPL (1:1.000.000) τότε έχουμε σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία που οφείλεται και σε αύξηση των επιπέδων CM και διατηρείται και μετά από 14ωρη νηστεία. Αν η LPL είναι παντελώς αδρανής τότε η συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων μπορεί να ξεπεράσει και τα 1000 mg/ dl με τα CM και VLDL να συνεισφέρουν εξίσου στην υπερλιπιδαιμία.

- **Υπερτριγλυκεριδαιμία και υπερχοληστερολαιμία**[25]

Οι δύο αυτές υπερλιπιδαιμίες, μπορεί να συνυπάρχουν σε δύο περιπτώσεις: Η πρώτη είναι η *συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία* με πιο συχνή μορφή την οικογενή συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία, στην οποία εκκρίνεται μεγάλος αριθμός VLDL από το ήπαρ. Τα επίπεδα TG και χοληστερόλης στο πλάσμα, εξαρτώνται από τη δράση της LPL κυρίως, αλλά και της HL. Αν ο καταβολισμός των VLDL δεν είναι εφικτός, παρατηρούνται αυξημένα TG, ενώ αν συμβαίνει, τότε δημιουργούνται πολλά LDL με αποτέλεσμα την αύξηση της ολικής χοληστερόλης.

Η δεύτερη περίπτωση είναι η *δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία* (1:10.000) (παρουσία μη φυσιολογικής δομής VLDL: β-VLDL) για την οποία είναι υπεύθυνη μια μετάλλαξη στο γονίδιο της ApoE, που οδηγεί σε μη αναγνωρίσιμη apoE από τους αντίστοιχους υποδοχείς των CM και VLDL καταλοίπων. Έτσι τα κατάλοιπα CM και VLDL συσσωρεύονται στο πλάσμα, οδηγώντας σε αύξηση των TG. Τη μεγαλύτερη συγκέντρωση TG στο πλάσμα παρουσιάζουν τα άτομα που είναι ομόζυγα ως προς το E_2 αλληλόμορφο της apoE.

Πίνακας 4[1]
Χαρακτηριστικά των γενετικών υπερλιπιδαιμιών

Τύπος		Λιπίδια πλάσματος (mg/ dl)	Αυξημένες λιποπρωτεΐνες
Ιδιοπαθής Υπερχοληστερολαιμία	**Οικογενής**		
	Ετεροζυγώτες	Ολική Chol: 300 – 500	LDL
	Ομοζυγώτες	Ολική Chol: 400 – 800	LDL
	Πολυγονιδιακή	Ολική Chol: 225 – 350	LDL
Υπερτριγλυκεριδαιμία	**Μέτρια**	TG: 250 - 750	VLDL
	Σοβαρή	TG > 750	CM, VLDL
Υπερτριγλυκεριδαιμία και υπερχοληστερολαιμία	**Συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία**	TG: 250 – 750 Ολική Chol: 250 - 500	VLDL LDL
	Δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία	TG: 250 – 500 Ολική Chol: 250 – 500	VLDL, IDL (φυσιολογική LDL)

Επειδή οι δυσλιπιδαιμίες μπορεί να οφείλονται και σε άλλους παράγοντες όπως το περιβάλλον ή η ύπαρξη κάποιας ασθένειας (δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες), στην κλινική πράξη έχει επικρατήσει η κατάταξη των υπερλιπιδαιμιών με βάση τη φαινοτυπική τους έκφραση (κατά Fredrickson).

Πίνακας 5[27]
Κατάταξη υπερλιπιδαιμιών κατά Fredrickson

Φαινότυπος	Αυξημένες Λιποπρωτεΐνες	Επίπεδα CHOL αίματος	Επίπεδα TG αίματος
I	Χυλομικρά	Φυσιολογικά ως ↑	↑↑↑↑
II_a	LDL	↑↑	Φυσιολογικά
II_b	LDL, VLDL	↑↑	↑↑
III	IDL	↑↑	↑↑↑
IV	VLDL	Φυσιολογικά ως ↑	↑↑
V	VLDL, χυλομικρά	Φυσιολογικά ως ↑	↑↑↑↑

↑: ελαφρώς αυξημένα
↑↑: μέτρια αυξημένα
↑↑↑: σοβαρά αυξημένα
↑↑↑↑: πολύ σοβαρά αυξημένα
Φαινότυπος I: υπερχυλομικροναιμία
Φαινότυπος II_a: ιδιοπαθής υπερχοληστερολαιμία
Φαινότυπος II_b: συνδυασμένη δυσλιπιδαιμία
Φαινότυπος III: δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία
Φαινότυπος IV: υπερτριγλυκεριδαιμία
Φαινότυπος V: σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία

Η οικογενής συνδυασμένη δυσλιπιδαιμία περιλαμβάνει τους φαινότυπους II_a, II_b και IV.

Πίνακας 6[27]

Οι πιο συχνές αιτίες δευτεροπαθών δυσλιπιδαιμιών

Αυξημένη LDL	**Αυξημένα TG**	**Χαμηλή HDL**
Σακχαρώδης Διαβήτης	Αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ	Κάπνισμα
Υποθυρεοειδισμός	Σακχαρώδης Διαβήτης	Σακχαρώδης Διαβήτης
Νεφρωτικό Σύνδρομο	Υποθυρεοειδισμός	Υπερτριγλυκεριδαιμία
Αποφρακτική Ηπατοπάθεια	Παχυσαρκία	Εμμηνόπαυση
	Νεφρική Ανεπάρκεια	Παχυσαρκία
Αναβολικά στεροειδή		Ουραιμία
Προγεστίνες	β-αδρενεργικοί αναστολείς	
β-αδρενεργικοί αναστολείς	Δεσμευτές χολικών οξέων	Αναβολικά στεροειδή
	Οιστρογόνα	β-αδρενεργικοί αναστολείς
Θειαζίδες	Τικλοπιδίνη	Προγεστίνες

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Το 1988 το Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης για ενήλικες για τη χοληστερόλη της Αμερικής (National Cholesterol Education Program: NCEP), εξέδωσε μια έκθεση που ονομαζόταν Adult Treatment Panel I (ATP I) και επικεντρωνόταν στη διάγνωση, αξιολόγηση και θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης αίματος σε ενήλικες.[28] Το 1993 εξεδόθη το ATP II με τις τότε επίκαιρες αντίστοιχες οδηγίες,[29] ενώ το Μάιο του 2001, δημοσιεύτηκε από τους ειδικούς του NCEP η περίληψη του ATP III με τα πιο πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα που αφορούν την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της Στεφανιαίας Νόσου.[30] Οι κύριοι στόχοι της θεραπείας, αφορούν τη μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης στο πλάσμα.

Πίνακας 7[30]
Κατάταξη ολικής, LDL και HDL χοληστερόλης (mg/ dl) σύμφωνα με το ATP III

Χοληστερόλη		Χαρακτηρισμός
Ολική	< 200	Επιθυμητή
	200 – 239	Οριακά υψηλή
	≥ 240	Υψηλή
LDL	< 100	Βέλτιστη
	100 – 129	Οριακά βέλτιστη
	130 – 159	Οριακά υψηλή
	160 – 189	Υψηλή
	≥ 190	Πολύ υψηλή
HDL	< 40	Χαμηλή
	≥ 60	Υψηλή

Γενικά έχει παρατηρηθεί ότι μια μείωση της τάξεως του 1% της LDL χοληστερόλης πλάσματος, μπορεί να επιφέρει μια μείωση της τάξης του 2–3% στον κίνδυνο για ανάπτυξη Σ.Ν. Η μείωση της LDL–χοληστερόλης αναστέλλει τις αγγειακές βλάβες, καθυστερεί την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης και μειώνει τον κίνδυνο για Σ.Ν. τόσο στη πρωτογενή, όσο και στη δευτερογενή πρόληψη.[30]

Κλασσικοί παράγοντες κινδύνου

- ***Ηλικία***

Άνδρες ≥ 45 ετών

Γυναίκες ≥ 55 ετών ή με πρόωρη εμμηνόπαυση χωρίς ορμονική υποκατάσταση.[30]

Το ποσοστό εμφάνισης Στεφανιαίας Νόσου αυξάνεται με την ηλικία σε όλες τις φυλές και στα φύλα. Ωστόσο η πιθανότητα πρώιμης εμφάνισης της νόσου σε άνδρες 35–44 ετών είναι τρεις φορές μεγαλύτερη από αυτήν σε γυναίκες ίδιας ηλικίας. Γι' αυτό άνδρας > 45 ετών θεωρείται ότι έχει έναν ξεχωριστό παράγοντα κινδύνου Σ.Ν. Για τις γυναίκες, ο αυξημένος κίνδυνος επέρχεται μετά την ηλικία των 55 ετών, δηλαδή μετά την εμμηνόπαυση για τις περισσότερες γυναίκες.[1]

Οι λόγοι της καθυστερημένης έναρξης Σ.Ν. στις γυναίκες δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως. Φαίνεται ότι προστατευτικό ρόλο παίζουν οι ενδογενείς γυναικείες σεξουαλικές ορμόνες, γι' αυτό και μετά την εμμηνόπαυση, ο κίνδυνος ανάμεσα στα δύο φύλα τείνει να εξισορροπηθεί. Αξίζει να σημειωθεί ότι πριν την εμμηνόπαυση οι γυναίκες έχουν υψηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης από τους άνδρες και φαινομενικά η HDL χοληστερόλη είναι το "κλειδί" προστασίας των γυναικών. Μετά την εμμηνόπαυση η HDL χοληστερόλη μειώνεται ενώ η LDL αυξάνεται προοδευτικά. Παρόλα αυτά η ορμονική υποκατάσταση μετά την εμμηνόπαυση για διατήρηση αυτής της προστατευτικής δράσης παραμένει αμφισβητήσιμη. Ένα επιπλέον στοιχείο είναι ότι η εφαρμογή ορμονικής υποκατάστασης έχει μελετηθεί σε αμερικανικό και όχι σε ευρωπαϊκό πληθυσμό όπου χρησιμοποιούνται διαφορετικά φάρμακα, γι' αυτό και η σύστασή της ως προληπτικό μέτρο έναντι καρδιαγγειακών νοσημάτων, δε μπορεί να γενικευθεί και στην Ευρώπη.[31]

- ***Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης Στεφανιαίας Νόσου***

Το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης Στεφανιαίας Νόσου αποτελεί έναν πολύ ισχυρό παράγοντα κινδύνου που λαμβάνεται υπόψη όταν έχει υπάρξει έμφραγμα του

μυοκαρδίου ή ξαφνικός θάνατος πριν την ηλικία των 55 ετών σε πρώτου βαθμού άρρενες συγγενείς ή πριν την ηλικία των 65 ετών σε πρώτου βαθμού θήλεις συγγενείς.[1]

- ***Τρέχον κάπνισμα***

Το κάπνισμα ευθύνεται για περισσότερο από το 1/5 των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα και είναι υπεύθυνο για το 29% των ολικών θανάτων από Στεφανιαία Νόσο και για το 17% των θανάτων από ισχαιμικό εγκεφαλικό.[32]

Η διάρκεια του καπνίσματος στο χρόνο, καθώς και ο αριθμός των τσιγάρων που καπνίζονται ανά ημέρα σχετίζονται θετικά με τον κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου.[32] Κλινικά, το κάπνισμα μειώνει την HDL χοληστερόλη και αυξάνει τη VLDL χοληστερόλη.[1]

Το κάπνισμα δρα συνεργιστικά και με άλλους παράγοντες και ευοδώνει το σχηματισμό θρόμβων, την αστάθεια της αθηρωματικής πλάκας και τις αρρυθμίες.[1] Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στις γυναίκες που λαμβάνουν από του στόματος αντισυλληπτικά και καπνίζουν αφού ο κίνδυνος για θανατηφόρο Σ.Ν. αυξάνεται αισθητά, καθώς και στους παθητικούς καπνιστές, αφού η νικοτίνη και τα υποπροϊόντα της εμπλέκονται αρνητικά στον αγγειοκινητικό τόνο, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και την ενδοθηλιακή λειτουργία και των παθητικών καπνιστών. Έχει υπολογιστεί ότι, ασθενείς με Σ.Ν. που σταματούν το κάπνισμα, μειώνουν τον κίνδυνο της νόσου στο επίπεδο των μη καπνιστών με Σ.Ν. μετά από 2–3 χρόνια παύσης, ενώ ο κίνδυνος ασυμπτωματικών πρώην καπνιστών μειώνεται στο επίπεδο αυτών που δεν έχουν ποτέ, μετά από 10 χρόνια παύσης.[32]

- ***Υπέρταση***

Εννοείται αρτηριακή πίεση ≥ 140/ 90 mm Hg ή άτομο σε αντιυπερτασική θεραπεία.[30]

Οι περισσότερες πληροφορίες για τη σχέση αρτηριακής πίεσης με τη Στεφανιαία Νόσο παρέχονται από την προοπτική έρευνα Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT).[33] Σύμφωνα με την έρευνα αυτή ο κίνδυνος για ανάπτυξη Σ.Ν. αυξάνεται προοδευτικά με την αύξηση της πίεσης και κυρίως της συστολικής πίεσης > 120 mm Hg.

Η υπέρταση, προκαλεί αγγειακό τραυματισμό, συνεισφέροντας έτσι στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης καθώς και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (Left Ventricular Hypertrophy: LVH). Η LVH θεωρείται σοβαρός παράγοντας κινδύνου για Σ.Ν., ΣΚΑ και ξαφνικό θάνατο.[25]

Πίνακας 8[34]
Κατάταξη επιπέδων αρτηριακής πίεσης

Πίεση (mm Hg)		Χαρακτηρισμός
Συστολική	**Διαστολική**	
< 120	< 80	Βέλτιστη
< 130	< 85	Φυσιολογική
130 – 139	85 – 89	Υψηλή φυσιολογική
140 – 159	90 – 99	1 Ελαφριά υπέρταση
160 – 179	100 – 109	2 Μέτρια υπέρταση
≥ 180	≥ 110	3 Σοβαρή υπέρταση
≥ 140	< 90	Ιδιοπαθής συστολική υπέρταση

Όταν η συστολική και η διαστολική πίεση ενός ατόμου πέφτουν σε διαφορετικούς χαρακτηρισμούς, τότε λαμβάνεται υπόψη ο μεγαλύτερος χαρακτηρισμός.

Από πολλές μελέτες έχει φανεί επίσης ότι με μια μέση μείωση της τάξης των 6 mm Hg στη διαστολική πίεση, μειώνεται ο κίνδυνος Σ.Ν. κατά 14–16%.[31]

- ***Χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης***

Όταν δηλαδή η HDL χοληστερόλη στο αίμα είναι < 40 mg/ dl. Τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης, μπορεί να προκληθούν από διάφορες αιτίες, πολλές από

τις οποίες σχετίζονται με την ινσουλινοαντοχή, όπως υψηλά επίπεδα TG, υπερβάλλον βάρος και παχυσαρκία, σωματική αδράνεια και διαβήτης τύπου ΙΙ.[30] Άλλες αιτίες είναι το κάπνισμα, δίαιτες πολύ χαμηλού λίπους, νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές και κάποια φάρμακα (β-αναστολείς, αναβολικά στεροειδή και προγεστίνες).[35]

Η HDL χοληστερόλη αποτελεί αρνητικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη Σ.Ν., επομένως τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης θεωρούνται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου.[32] Ο ακριβής μηχανισμός του αντιαθηρογενετικού ρόλου της HDL δεν έχει αποσαφηνιστεί. Η πιο παραδεκτή θεωρία είναι ότι με την συμμετοχή στην αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης από την περιφέρεια στο ήπαρ, προάγει την απέκκρισή της από το σώμα μέσω της χολής και προφυλάσσει από τη συσσώρευση λιπιδίων στο αρτηριακό τοίχωμα. Επίσης μέσω της εμπλοκής της στην ουδέτερη ανταλλαγή λιπιδίων με τις VLDL και τα CM, τα αυξημένα επίπεδα HDL προάγουν τον ικανοποιητικό μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε TG σχηματίζοντας λιγότερα αθηρογενετικά μόρια.[36]

Έχει παρατηρηθεί ότι αύξηση της HDL χοληστερόλης κατά 1 mg/ dl, μειώνει τον κίνδυνο για Στεφανιαία Νόσο κατά 2–3%.[32]

Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί της καρδιοπροστατευτικής δράσης της HDL είναι η αναστολή της οξείδωσης της LDL, η μείωση των επιπέδων συσσωρευτικών πρωτεϊνών και η αυξημένη ινωδογονόλυση.[24]

<u>Ισοδύναμοι με ατομικό ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου παράγοντες κινδύνου</u>

Το ATP III[30] εισάγει και την έννοια των ισοδύναμων παραγόντων κινδύνου με το ατομικό ιστορικό Στεφανιαίας Νόσου.

Τέτοιοι παράγοντες που θέτουν το άτομο στο μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη Σ.Ν. είναι :

- **Πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου** (Ηλικία, ολική χοληστερόλη, HDL, κάπνισμα, πίεση) που οδηγούν σε 10ετή κίνδυνο για Στεφανιαία Νόσο >20%.
- Άλλες **κλινικές μορφές αθηροσκληρωτικής νόσου** (περιφερική καρδιοπάθεια, κοιλιακό αορτικό ανεύρυσμα και συμπτωματική καρωτιδική αρτηριοπάθεια).

- **Διαβήτης**

Ο διαβήτης θεωρείται πλέον ως ισοδύναμος παράγοντας κινδύνου επειδή συνεισφέρει σε πολύ υψηλό 10ετή κίνδυνο για νέα περιστατικά Σ.Ν., κι αυτό εν μέρει, λόγω της συχνής του συσχέτισης με διάφορους άλλους παράγοντες κινδύνου.

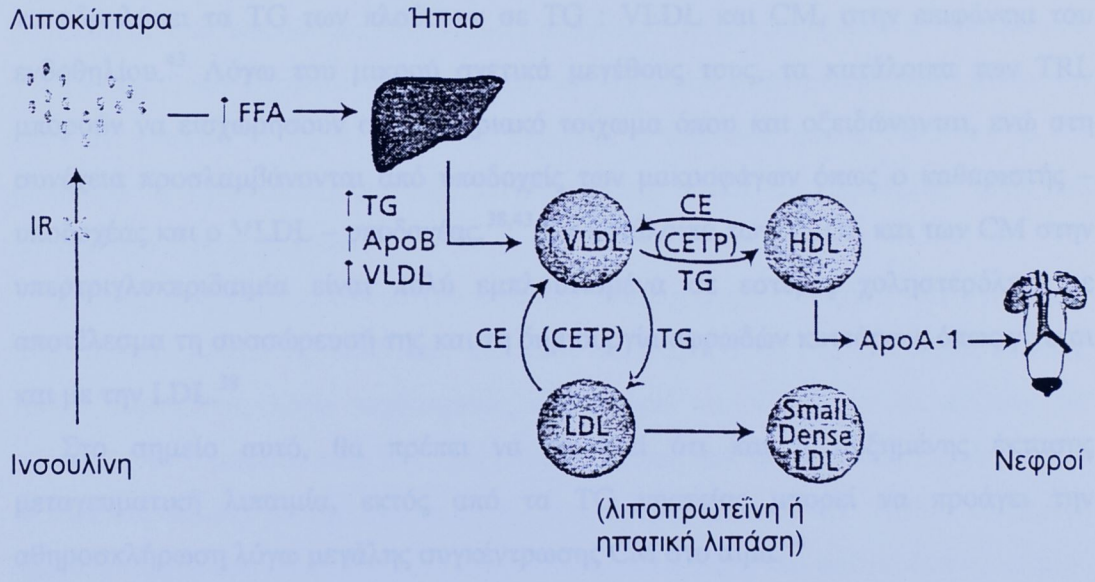
Το 80% των θανάτων σε διαβητικά άτομα (τύπου Ι ή τύπου ΙΙ) οφείλεται σε αθηροσκλήρωση και ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες απ' ότι στους άνδρες.[37] Έχει βρεθεί ότι οι συνήθεις παράγοντες κινδύνου για Σ.Ν., συνεισφέρουν σε ποσοστό 20–25% στον αυξημένο κίνδυνο για αθηροσκλήρωση στους διαβητικούς, ενώ για τον υπόλοιπο κίνδυνο ευθύνονται η ινσουλινοαντοχή, η υπερινσουλιναιμία και η υπεργλυκαιμία που συνοδεύουν το διαβήτη. Ωστόσο και η υπεργλυκαιμία δε φαίνεται να παίζει τόσο σημαντικό ρόλο αφού αποτελεί κλινική έκφραση των τελικών σταδίων του διαβήτη, πολύ αργότερα από την εγκατάσταση της μακροαγγειοπάθειας που οδηγεί σε Σ.Ν. Φαίνεται όμως ότι επιδεινώνει τις ήδη υπάρχουσες λιποπρωτεϊνικές ανωμαλίες και επιταχύνει την αθηροσκλήρωση.[38]

Η υπερινσουλιναιμία που παρατηρείται στο διαβήτη τύπου ΙΙ (και μετά από ώσεις ινσουλίνης στο διαβήτη τύπου Ι), φαίνεται από in vitro έρευνες ότι ενεργοποιεί τη δραστηριότητα των LDL υποδοχέων στο ενδοθήλιο και τη σύνθεση χοληστερόλης, τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, τη σύνθεση συνδετικού ιστού και τη διέγερση αυξητικών παραγόντων με αποτέλεσμα τη δημιουργία προαθηρωματικών αλλοιώσεων στα τοιχώματα των αγγείων. Επιπλέον εμποδίζει την επαναρρόφηση των πλακών αφού αυτές σχηματιστούν.[8,39,40]

Η ινσουλινοαντοχή είναι αυτή που ευθύνεται κυρίως για την αθηροσκλήρωση στο διαβήτη τύπου ΙΙ, μέσω των μεταβολικών ανωμαλιών που τη συνοδεύουν.[38] Η ινσουλίνη αποτυγχάνει στο να καταστείλει τη λειτουργία της ορμονοευαίσθητης λιπάσης (Hormone Sensitive Lipase, HSL), οπότε και απελευθερώνονται NEFA στην κυκλοφορία του αίματος. Εφόσον γίνονται διαθέσιμα στο ήπαρ μεγάλα ποσά NEFA, ευνοείται η παραγωγή VLDL1 (μεγάλες VLDL). Ταυτόχρονα, λόγω μη ενεργοποίησης και της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, οι VLDL1 συσσωρεύονται στο αίμα για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, αυξάνοντας έτσι τα TG νηστείας.[26] Στο διάστημα όμως αυτό, εμπλέκονται περισσότερο στην ουδέτερη ανταλλαγή λιπιδίων και μικραίνουν σε μέγεθος, μεταφέροντας TG στις HDL, LDL και αποκτώντας εστέρες χοληστερόλης. Οι πλούσιες LDL σε TG είναι καλύτερο υπόστρωμα για την HL που με τη δράση της οδηγεί σε μικρά και πυκνά LDL.[24] Παρά την παραγωγή

όμως LDL_{III}, οι συγκεντρώσεις της ολικής και της LDL χοληστερόλης είναι φυσιολογικές ή ελαφρώς πιο αυξημένες, συγκρινόμενες με μη διαβητικά άτομα.[39]

Η μη ενεργοποίηση της LPL επηρεάζει και τον καταβολισμό των CM μεταγευματικά, οπότε υφίσταται και μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία. Τα CM καταλήγουν να είναι κι αυτά πλούσια σε χοληστερόλη με μηχανισμό ίδιο με αυτόν που ακολουθούν οι VLDL1.[39] Τέλος τα επίπεδα HDL στο αίμα μειώνονται αφού οι πλούσιες σε TG HDL καταβολίζονται στα νεφρά.[24]



Σχήμα 5[24]
Μηχανισμοί παραγωγής μικρών και πυκνών LDL

Η ινσουλινοαντοχή (Insulin Resistance: IR), ή κάποια άλλη ανωμαλία στην ενσωμάτωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (Free Fatty Acids: FFA) στα λιποκύτταρα, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη κινητοποίηση των FFA προς το ήπαρ με αποτέλεσμα την αυξημένη σύνθεση TG, τη μειωμένη πρωτεόλυση των LDL και την αυξημένη παραγωγή και έκκριση VLDL. Όταν βρεθούν στην κυκλοφορία του αίματος, τα TG του πυρήνα των VLDL ανταλλάσσονται με τους προερχόμενους από τον πυρήνα των LDL εστέρες χοληστερόλης, παράγοντας LDL φτωχές σε εστέρες χοληστερόλης. Καθώς τα TG του πυρήνα των LDL υδρολύονται από την HL, παράγονται μικρές και πυκνές LDL. Ανταλλαγή μπορεί να γίνει και μεταξύ των εστέρων της χοληστερόλης των HDL και των TG των VLDL, μέσω της CETP. Αυτές οι πλούσιες σε TG, VLDL πιθανότατα θα καταβολισθούν από τους νεφρούς. Τα παραπάνω οδηγούν σε μειωμένα επίπεδα HDL η οποία μπορεί να παρέμβει στην αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης.

Τα TG ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για Στεφανιαία Νόσο

Η Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM Study),[41] καθώς και μια μεγάλη μετα-ανάλυση 17 προοπτικών ερευνών[42], προτείνουν ότι η υπερτριγλυκεριδαιμία δρα ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Δεν έχει αποσαφηνιστεί όμως πλήρως αν αυτό οφείλεται στις έμμεσες επιδράσεις της (↓ HDL, ↑ LDL_{III}) ή στην καθ' αυτή ύπαρξη υψηλών συγκεντρώσεων TG (VLDL ή/ και CM) στο αίμα.

Σε καλλιέργειες μακροφάγων, βρέθηκε ότι αυτά εκκρίνουν LPL, η οποία μπορεί να υδρολύσει τα TG των πλούσιων σε TG : VLDL και CM, στην επιφάνεια του ενδοθηλίου.[43] Λόγω του μικρού σχετικά μεγέθους τους, τα κατάλοιπα των TRL μπορούν να εισχωρήσουν στο αρτηριακό τοίχωμα όπου και οξειδώνονται, ενώ στη συνέχεια προσλαμβάνονται από υποδοχείς των μακροφάγων όπως ο καθαριστής – υποδοχέας και ο VLDL – υποδοχέας.[38,43] Τα κατάλοιπα των VLDL και των CM στην υπερτριγλυκεριδαιμία είναι πολύ εμπλουτισμένα σε εστέρες χοληστερόλης, με αποτέλεσμα τη συσσώρευσή της και τη δημιουργία αφρωδών κυττάρων, όπως γίνεται και με την LDL.[38]

Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να τονιστεί ότι και η αυξημένης έκτασης μεταγευματική λιπαιμία, εκτός από τα TG νηστείας μπορεί να προάγει την αθηροσκλήρωση λόγω μεγάλης συγκέντρωσης CM στο αίμα.[38]

Επιπλέον, η αρχική λιπόλυση των TRL στο ενδοθήλιο, προάγει το μηχανισμό πήξης μέσω ενεργοποίησης των παραγόντων πήξης VII και ακολούθως X, IX και προθρομβίνης. Τέλος, η υπερτριγλυκεριδαιμία συσχετίζεται με αύξηση της συγκέντρωσης του αναστολέα ενεργοποίησης πλασμινογόνου-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1: PAI-1) και με παρεμπόδιση της ινωδογονολυτικής διαδικασίας ασκώντας προθρομβωτική δράση.[19,44,45]

Άλλοι παράγοντες κινδύνου που αποτελούν στόχο παρέμβασης

- ***Παχυσαρκία***

Η παχυσαρκία αποτελεί έναν από τους κύριους υπεύθυνους για την ανάπτυξη υπέρτασης, υπερινσουλιναιμίας, ινσουλινοαντοχής, σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ και δυσλιπιδαιμίας.[46]

Οι έμμεσες επιπτώσεις της παχυσαρκίας στο καρδιαγγειακό σύστημα έχουν σχέση με την ανάγκη για αύξηση της καρδιακής παροχής, προσκειμένου να ανταποκριθεί ο οργανισμός στις αυξημένες μεταβολικές ανάγκες.[47] Η αριστερή κοιλία διαστέλλεται για να δεχθεί τον επιπλέον όγκο αίματος, και σταδιακά υπερτροφεί. Όταν πλέον και πάλι δεν μπορεί να δεχθεί τον όγκο αίματος, η αριστερή κοιλία διατάσσεται και μειώνεται η συσταλτικότητά της, καταλήγοντας τελικά σε αρρυθμίες, ΣΚΑ και θάνατο από Σ.Ν. ή ξαφνικό.[46]

Επίσης, αύξηση του όγκου του αίματος, ταυτόχρονα με αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων οδηγεί σε υπέρταση και πάλι σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Άλλοι παράγοντες λόγω παχυσαρκίας που μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση της πίεσης είναι : μείωση του ΝΟ (αγγειοδιαστολέας και αναστολέας ενδοθηλιακών αλληλεπιδράσεων) με την αναστολή της παραγωγής του από τα NEFA, αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού λόγω ινσουλινοαντοχής και κατακράτηση νατρίου από τα νεφρά λόγω υπερινσουλιναιμίας.[48]

Σ' ότι αφορά τη δυσλιπιδαιμία, τα άτομα με κεντρικού τύπου παχυσαρκία (αυξημένα επίπεδα σπλαχνικού λίπους), παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα NEFA στο μεταπορροφητικό στάδιο και διαταραγμένη καταστολή της απελευθέρωσής τους από την ινσουλίνη. Όπως προαναφέρθηκε, η μεγάλη προσφορά NEFA στο ήπαρ, έχει ως αποτέλεσμα αύξηση των TG, των LDL_{III}, του PAI-1 και του παράγοντα πήξης VII, και τη μείωση της HDL χοληστερόλης.[48]

Πίνακας 9[1]

Χαρακτηρισμός κατάστασης βάρους σύμφωνα με το Δείκτη Μάζας Σώματος (Δ. Μ. Σ.)

Δ. Μ. Σ. Kgr/ m^2	Κατάταξη
< 18,5	Ελλιποβαρής
18,5 – 24,9	Φυσιολογικός
25 – 29,9	Υπέρβαρος
30 – 34,9	Παχύσαρκος (τάξη I)
35 – 39,9	Παχύσαρκος (τάξη I)
≥ 40	Πολύ σοβαρά παχύσαρκος (τάξη III)

- ***Μεταβολικό Σύνδρομο ή Σύνδρομο Χ***

Το Μεταβολικό Σύνδρομο, χαρακτηρίζεται από μια σειρά μεταβολικών διαταραχών, με βάση τους την ινσουλινοαντοχή, και οι οποίες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο Σ.Ν. Οι διαταραχές αυτές περιλαμβάνουν εκτός της ινσουλινοαντοχής, υπερινσουλιναιμία, δυσανοχή στη γλυκόζη ή διαβήτη, υπέρταση, υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης και παχυσαρκία.[49] Το πώς σχετίζονται αυτές οι διαταραχές μεταξύ τους, έχει εξηγηθεί στις παραγράφους του Διαβήτη και της Παχυσαρκίας.

Φαίνεται ότι ο αυξημένος κίνδυνος Σ.Ν. στα άτομα με το εν λόγω σύνδρομο, οφείλεται σε αυξημένη τάση δημιουργίας αθηρωματικών πλακών που διαρρηγνύονται εύκολα ή/ και σε προθρομβωτικές μεταβολές του αιμοστατικού συστήματος, λόγω αυξημένων συγκεντρώσεων ινωδογόνου, PAI-1 και παράγοντα πήξης VII.[50]

Αξίζει να σημειωθεί ότι το Σύνδρομο Χ, αποτελεί για το ATP III το δεύτερο στόχο παρέμβασης μετά τη μείωση της LDL χοληστερόλης,[30] γεγονός που δείχνει ότι όλο και περισσότερα άτομα συνδυάζουν τις παραπάνω καταστάσεις μεταβολικής αιτιολογίας και βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο Σ.Ν.

- ***Αθηρογενετικός Λιποπρωτεϊνικός Φαινότυπος (Atherogenic Lipoprotein Phenotype: ALP)***

Πρόκειται για άλλη μια διαταραχή που περιλαμβάνει ανωμαλίες στις λιποπρωτεΐνες πλάσματος και συνεισφέρει στον κίνδυνο ανάπτυξης Σ.Ν. ανάμεσα σε φυσιολογικά υγιή άτομα. Ο ALP οφείλεται κατά 50 % σε γενετικούς παράγοντες, και κατά 50 % σε περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως η δίαιτα, το κάπνισμα και η αμελητέα φυσική δραστηριότητα.[26] Χαρακτηρίζεται από μετρίως αυξημένα επίπεδα TG, χαμηλά επίπεδα HDL και μικρά και πυκνά LDL. Τα επίπεδα της ολικής και της LDL χοληστερόλης είναι φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα.[26]

Η αθηρογενετικότητα της διαταραχής αυτής, οφείλεται σε αδυναμία εκκαθάρισης των CM και των VLDL από το πλάσμα, οδηγώντας ως γνωστό σε μικρά αθηρογενετικά εμπλουτισμένα σε χοληστερόλη κατάλοιπα και σε μικρά και πυκνά LDL.[26]

Σε συνδυασμό με την προηγούμενη παράγραφο και με βάση ερευνητικές παρατηρήσεις, φαίνεται ότι ο ALP αποτελεί τη δυσλιπιδαιμία που χαρακτηρίζει το Σύνδρομο Χ. Τη συσχέτιση αυτή ενισχύουν και τα αποτελέσματα πρόσφατης έρευνας που έδειξαν ότι άτομα με ALP είχαν ελαττωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη ενώ αξίζει να σημειωθεί ακόμη ότι ο τραυματισμός του ενδοθηλίου συσχετίστηκε περισσότερο με το μέγεθος της LDL, παρά με τις συγκεντρώσεις LDL, TG και HDL στο πλάσμα.[51]

- ***Μειωμένη φυσική δραστηριότητα***

Η καθιστική ζωή συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για Στεφανιαία Νόσο. Στην Αμερική τα άτομα που διάγουν καθιστική ζωή έχουν 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για Σ.Ν. από τα άτομα που έχουν αυξημένη σωματική δραστηριότητα.[32]

Η φυσική δραστηριότητα τροποποιεί ευνοϊκά αρκετούς από τους παράγοντες κινδύνου, αυξάνοντας την HDL, μειώνοντας τα TG και την LDL, βελτιώνοντας την ανοχή στη γλυκόζη και την ινσουλινοαντοχή, βοηθώντας στην επίτευξη του επιθυμητού βάρους σώματος, μειώνοντας την πίεση, καθώς επίσης, αυξάνοντας την ινωδογονόλυση, μειώνοντας τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τελικά καθυστερώντας την αθηροσκληρωτική διαδικασία.[25]

▪ ***Θρομβογόνοι Παράγοντες***

Το τελευταίο γεγονός που επισπεύδει το έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι συνήθως η ανάπτυξη στεφανιαίας θρόμβωσης.[8] Διάφορες μελέτες, έχουν δείξει ότι υψηλές συγκεντρώσεις ινωδογόνου, παράγοντα πήξης VII, παράγοντα von Willebrand, παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (Platelet Activating Factor: PAF) και του PAI-1, σχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης Σ.Ν.[32,52]

Οι θρομβογόνοι αυτοί παράγοντες, πολύ συχνά συνοδεύουν άλλους παράγοντες κινδύνου: το ινωδογόνο σχετίζεται ισχυρά με το κάπνισμα και την ηλικία (οι γυναίκες έχουν ελαφρώς πιο αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου από τους άνδρες), ο παράγοντας πήξης VII με τα τριγλυκερίδια και τη χοληστερόλη, ενώ ο PAI-1 με το Σύνδρομο Χ και την παχυσαρκία.[52,53]

Το ινωδογόνο είναι ο παράγοντας που έχει απασχολήσει πιο πολύ τους ερευνητές τα τελευταία χρόνια, και τείνει πλέον να θεωρηθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου. Οξείες ή χρόνιες αυξήσεις των επιπέδων ινωδογόνου στο αίμα μπορεί να οδηγήσουν σε αθηροσκληρωτικό επεισόδιο μέσω διήθησης του αγγειακού τοιχώματος, ρεολογικών επιδράσεων (αυξημένη ρευστότητα αίματος), αυξημένης συσσώρευσης αιμοπεταλίων και σχηματισμού θρόμβων και αυξημένης σύνθεσης ινώδους.[53]

Από πρόσθετες έρευνες έχει ακόμη βρεθεί ότι τα επίπεδα ινωδογόνου στο αίμα αποτελούν τόσο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου ισχαιμικής καρδιοπάθειας όσο και δείκτη επιταχυνόμενης στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης.[54]

▪ ***Λιποπρωτεΐνη (a) (Lp(a))***

Η Lp(a) είναι παρόμοια με την LDL, τόσο στη λιπιδική σύνθεση, όσο και στην παρουσία της apoB-100. Η τελευταία όμως συνδέεται με μια μοναδική γλυκοπρωτεΐνη, την αποπρωτεΐνη (a), η οποία μοιάζει πολύ με το πλασμινογόνο. Το γεγονός αυτό οδήγησε στην υπόθεση ότι η Lp(a) αποτελεί το συνδετικό κρίκο μεταξύ αθηροσκλήρωσης και θρόμβωσης, πράγμα που δεν έχει ακόμα αποδειχθεί.[55]

Παρ' όλο που η Lp(a) συσσωρεύεται στα σημεία του αρτηριακού τοιχώματος με αθηροσκληρωτική βλάβη, η συνεισφορά της στην ανάπτυξη αθηρωμάτων δεν έχει αποσαφηνιστεί in vivo.[55]

Τα επίπεδα της Lp(a) είναι αυξημένα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και πολύ περισσότερο σε νεφρικές νόσους όπως το νεφρωσικό σύνδρομο και η νεφροπάθεια τελικού σταδίου.[35]

Προοπτικές κυρίως έρευνες θεωρούν την Lp(a) ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για Στεφανιαία Νόσο ενώ πιο λεπτομερείς μελέτες έχουν δείξει ότι η Lp(a) μπορεί να δράσει ως παράγοντας κινδύνου παρουσία υψηλών επιπέδων LDL χοληστερόλης.[52]

Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι τα επίπεδα της Lp(a) στο αίμα καθορίζονται κυρίως γενετικά και ότι αποτελούν σημείο προσοχής όταν ξεπερνούν τα 30 mg/ dl.[52]

- ***Ομοκυστεϊνη (Hcy)***

Η Hcy είναι ένα θειούχο αμινοξύ, ενδιάμεσο του μεταβολισμού της μεθειονίνης σε κυστεϊνη. Πρόσφατες προοπτικές μελέτες, και έρευνες ασθενών μαρτύρων, έχουν δείξει ότι ακόμα και μετρίως αυξημένα επίπεδα Hcy στο πλάσμα, αυξάνουν τον κίνδυνο αθηροσκλήρωσης, σε στεφανιαίες, περιφερικές και εγκεφαλικές αρτηρίες, καθώς και τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου.[52] Τα επίπεδα ομοκυστεϊνης πλάσματος που θεωρείται ότι αποτελούν παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο είναι μεγαλύτερα των 1 μmol/dl και τα άτομα με τέτοια επίπεδα Hcy, είναι 30 φορές πιο επιρρεπή σε πρώιμη νόσο.[1]

Εκτός από γενετικούς παράγοντες, τα επίπεδα ομοκυστεϊνης πλάσματος αυξάνονται με την αύξηση της ηλικίας, τη νεφρική δυσλειτουργία, την έλλειψη σωματικής άσκησης, το κάπνισμα, την κατανάλωση καφέ και αλκοόλ και τη χρήση ορισμένων φαρμάκων, όπως τα αντιεπιληπτικά και τα αντισυλληπτικά.[56] Τα $^2/_3$ όμως των περιπτώσεων υπερομοκυστεϊναιμίας, οφείλονται σε ανεπάρκεια των βιταμινών B_6, B_{12} και φυλλικού οξέος, που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της Hcy.[57]

Ο μηχανισμός επιβλαβούς δράσης της Hcy, σχετίζεται με τον τραυματισμό του αγγειακού ενδοθηλίου.[58] In vitro και in vivo έρευνες έχουν δείξει ότι η ομοκυστεϊνη προάγει την παραγωγή ελεύθερων ριζών, προκαλώντας οξειδωτική τροποποίηση της LDL, οξειδωτική βλάβη της αγγειακής επιφάνειας και καταβολισμό του ενδοθηλιακού NO.[59] Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι αυξημένα επίπεδα Hcy στο πλάσμα ενεργοποιούν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων,[59] την ηπατική σύνθεση χοληστερόλης,[56] και σχετίζονται με αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων,

ενεργοποίηση των παραγόντων πήξης V, X και XII και αυξημένη παραγωγή και δραστηριότητα φλεγμονωδών παραγόντων όπως ο ιστικός παράγοντας και ο VCAM-1.[59]

Ένα ενδιαφέρον αποτέλεσμα από τους Wei-Chuan Tsai et al, ήταν ότι η Hcy σχετίστηκε με το μέγεθος της στεφανιαίας αθηροσκληρωτικής πλάκας μόνο σε άτομα σε χαμηλό κίνδυνο Σ.Ν.[60] Το εύρημα αυτό, σε συνδυασμό και με τα παραπάνω, υποδεικνύει ότι η Hcy ίσως να παίζει πιο σημαντικό ρόλο στα αρχικά στάδια της αθηροσκλήρωσης, όταν οι επιδράσεις άλλων παραγόντων κινδύνου δεν είναι ακόμα εμφανείς.

Προς το παρόν μέτρηση των επιπέδων Hcy πλάσματος ενδείκνυται σε άτομα με πρώιμη Σ.Ν. απουσίας των κλασσικών παραγόντων κινδύνου[52] και σε ηλικιωμένους ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο (με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή άλλης αρτηριοαποφρακτικής ασθένειας).[61]

- ***Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες***

Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο Στεφανιαίας Νόσου είναι η προσωπικότητα τύπου Α, το επαγγελματικό άγχος, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, η κατάθλιψη και συναφή αγχώδη σύνδρομα.[62]

Ο μηχανισμός δράσης των ψυχοκοινωνικών παραγόντων περιλαμβάνει επιδράσεις στο αυτόνομο νευρικό και ανοσοποιητικό σύστημα, στις ορμονικές και μεταβολικές οδούς και στο μηχανισμό πήξης του αίματος. Επιπλέον, τα άτομα που βιώνουν δυσάρεστες ψυχοκοινωνικές καταστάσεις, υιοθετούν συνήθως ανθυγιεινό τρόπο ζωής όπως κάπνισμα, αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, λιπαρών τροφών, αλατιού, και δε συμμορφώνονται στις ιατρικές, διαιτητικές ή φαρμακευτικές υποδείξεις των επαγγελματιών υγείας.[62]

Ειδικότερα, οι προσωπικότητα τύπου Α που χαρακτηρίζεται από ανυπομονησία, ανταγωνιστικότητα, εχθρότητα, χρονική αντιπαλότητα και ευερεθιστότητα συσχετίστηκε για πρώτη φορά με την πρώιμη ανάπτυξη Σ.Ν. το 1959. Τότε παρατηρήθηκε ότι η νόσος αυτή ήταν 7 φορές συχνότερη σε άτομα τύπου Α απ' ότι σε άτομα τύπου Β (γαλήνη, ηπιότητα). Θεωρείται ότι ο τύπος Α παίζει ρόλο στην παθογένεση της Σ.Ν. μέσω επιτάχυνσης του σχηματισμού αθηρωματικών πλακών και

πρώιμης αποσύνθεσης και ρήξης τους, οδηγώντας σε θρόμβωση, έμφραγμα και θανατηφόρες αρρυθμίες.[63]

Ευνοϊκή παρέμβαση στους παράγοντες αυτούς, π.χ. στο άγχος, δε μείωσε τον κίνδυνο ανάπτυξης Σ.Ν.[1] ενώ αντίθετα έχει βρεθεί ότι τροποποίηση της συμπεριφοράς τύπου Α σε ασθενείς που είχαν πάθει έμφραγμα του μυοκαρδίου μείωσε σημαντικά τη συχνότητα μεταγενέστερων καρδιακών επεισοδίων.[63] Ακόμη, ψυχοκοινωνική υποστήριξη ασθενών μείωσε με Σ.Ν. τη συχνότητα επανεμφράγματος και αύξησε την επιβίωσή τους.[62]

- ***Φλεγμονώδεις Παράμετροι***

Καθώς η συνεισφορά της φλεγμονώδους διαδικασίας στην αθηροσκλήρωση αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο, το ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στη μελέτη δεικτών φλεγμονής ως πιθανούς δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου. Τέτοιοι δείκτες είναι οι κυτοκίνες, τα μόρια πρόσφυσης VCAM-1, ICAM-1 και διάφορες πρωτεϊνες οξείας φάσης και ειδικότερα η C-αντιδρώσα πρωτεϊνη (C-Reactive Protein: CRP).[64]

Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων CRP στο αίμα και του κινδύνου μελλοντικής καρδιαγγειακής θνησιμότητας και θνητότητας ανάμεσα σε άτομα υψηλού κινδύνου ή με πιστοποιημένη αγγειακή νόσο. Επιπλέον προοπτικές μελέτες υποδεικνύουν ότι ακόμα και ήπιες αυξήσεις των επιπέδων CRP σε φαινομενικά υγιή άτομα, σχετίζονται με υψηλότερο μακροπρόθεσμο κίνδυνο για μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια.[64]

Αυτό όμως που δεν έχει προσδιοριστεί ακόμα είναι αν η αύξηση των επιπέδων δεικτών φλεγμονώδους αντίδρασης αντικατοπτρίζει α) φλεγμονώδεις διαδικασίες στο αγγειακό τοίχωμα, β) το βαθμό της υφιστάμενης αθηροσκλήρωσης ή της ευπάθειας της αθηρωματικής πλάκας, ή γ) άλλους περιβαλλοντικούς ή λοιμογόνους παράγοντες που προκαλούν ή επιταχύνουν την αθηροσκλήρωση.[52]

Η τελευταία υπόθεση υποστηρίζεται από πρόσφατες έρευνες στις οποίες ιοί έρπη (herpes viruses) και chlamydia pneumoniae εντοπίστηκαν σε αθηροσκληρωτικές πλάκες στεφανιαίων αρτηριών[14] αλλά όχι σε φυσιολογικό ιστό των αντίστοιχων αρτηριών. Έρευνα των Sander et al[65] έδειξε ότι λοίμωξη από c. pneumoniae αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εξέλιξη πρώιμης καρωτιδικής

αθηροσκλήρωσης και αυξάνει τη συχνότητα αγγειοεγκεφαλικών και καρδιαγγειακών επεισοδίων ειδικά σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα CRP.

Μια προτεινόμενη κατάταξη των παραγόντων κινδύνου που περιγράφτηκαν είναι αυτή του παρακάτω Πίνακα.

Πίνακας 10[1]
Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου: Ενδείξεις που στηρίζουν παρέμβαση

		Ενδείξεις για συσχέτιση με καρδιαγγειακή νόσο		Κλινική Μέτρηση	Απόκριση σε	
Παράγοντας κινδύνου		Επιδημιολογικές	Κλινικές μελέτες	Χρησιμότητα	Μη φαρμακολογική θεραπεία	Φαρμακολογική θεραπεία
ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Ι	(Παράγοντες κινδύνου για τους οποίους η παρέμβαση έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο)					
	Κάπνισμα	+++	++	+++	+++	++
	LDL Chol	+++	+++	+++	++	+++
	Δίαιτα υψηλή σε λίπος, Chol	+++	++	++	++	-
	Υπέρταση	+++	+++	+++	+	+++
	Αριστερή κοιλιακή Υπερτροφία	+++	+	++	-	++
	Θρομβογόνοι παράγοντες	+++	+++	+	+	+++
ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΙΙ	(Παράγοντες κινδύνου για τους οποίους η παρέμβαση φαίνεται ότι μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο)					
	Σακχαρώδης Διαβήτης	+++	+	+++	++	+++
	Σωματική αδράνεια	+++	++	++	++	-
	HDL Chol	+++	+	+++	++	+
	TG, LDL_{III}	++	++	+++	++	+++
	Παχυσαρκία	+++	-	+++	++	+
	Μετεμμηνόπαυση (γυναίκες)	+++	-	+++	-	+++
ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΙΙΙ	(Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, η παρέμβαση ίσως να μειώσει τον κίνδυνο)					
	Ψυχοκοινωνικοί Παράγοντες	++	+	+++	+	-
	Lp(a)	+	-	+	-	+
	Ομοκυστεΐνη	++	-	+	++	++
	Οξειδωτικό stress	+	-	-	+	++
	Μη κατανάλωση αλκοόλ	+++	-	++	++	-
ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ IV	(Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και δε μπορούν να τροποποιηθούν)					
	Ηλικία	+++	-	+++	-	-
	Άρρεν φύλο	+++	-	+++	-	-
	Χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση	+++	-	+++	-	-
	Οικογενειακό ή/και ατομικό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου	+++	-	+++	-	-

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΚΙΝΔΥΝΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

- ***Λιπαρά οξέα***

Τα λιπαρά οξέα διακρίνονται ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι και τον αριθμό διπλών δεσμών στο μόριό τους, στα κορεσμένα λιπαρά οξέα (Saturated Fatty Acids: SFA), στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (Polyunsaturated Fatty Acids: PUFA) και στα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (Monounsaturated Fatty Acids: MUFA)[66] (Πίνακας 11).

Κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFA)

Τα SFA, απαντούν σε μεγάλη αναλογία στα ζωικής προέλευσης τρόφιμα, έχουν συνήθως 4–24 άτομα άνθρακα και γενικά αυξάνουν τα επίπεδα της ολικής, της LDL και της HDL χοληστερόλης όταν συγκρίνονται με υδατάνθρακες ή άλλα λιπαρά οξέα.[67]

Ο μηχανισμός δράσης των SFA στην αύξηση των επιπέδων LDL και ολικής χοληστερόλης δεν έχει αποσαφηνιστεί. Το πιο πιθανό είναι ότι επιδρούν μειώνοντας τη σύνθεση και τη δραστικότητα των LDL–υποδοχέων, με αποτέλεσμα την παρατεταμένη παραμονή των LDL στο αίμα και επομένως τη μεγαλύτερη πιθανότητα εισχώρησής τους στο αρτηριακό τοίχωμα.[68] Έρευνες σε ζώα, όμως, έδειξαν ότι τα SFA έχουν μεγαλύτερη επίδραση στην υπερπαραγωγή LDL και όχι τόσο στη μείωση της δραστικότητας των LDL υποδοχέων. Το αποτέλεσμα όμως ήταν το ίδιο : αύξηση της LDL χοληστερόλης ορού.[69]

Σύμφωνα με τους Grundy et al,[68] το πιο υπερχοληστερολαιμικό οξύ είναι το μυριστικό (14:0), ακολουθεί το παλμιτικό (16:0) και έπειτα το λαυρικό οξύ (12:0). Το μυριστικό οξύ αυξάνει κατά πολύ την LDL και την ολική χοληστερόλη, και ιδιαίτερα όταν υποκαθιστά το ελαϊκό (18:1) οξύ αντί του παλμιτικού οξέος (16:0).[70] Ωστόσο, οι περισσότερες δίαιτες περιέχουν σχετικά μικρά ποσά μυριστικού οξέος με κύρια πηγή του το βούτυρο και έτσι η συνολική υπερχοληστερολαιμική του δράση είναι μικρή.[68]

Πίνακας 11[71,72,73]

Ονοματολογία των κυριότερων λιπαρών οξέων που περιέχονται στα τρόφιμα

Λιπαρά Οξέα		Συμβολισμός	Κύριες πηγές στη φύση
Κορεσμένα	βουτυρικό	4 : 0	Βούτυρο
	Καπρυλικό	8 : 0	Βούτυρο, κοκόλιπος
	Καπρικό	10 : 0	Βούτυρο, κοκόλιπος
	Λαυρικό	12 : 0	Βούτυρο, κοκόλιπος, λίπος σπερμάτων
	Μυριστικό	14 : 0	Κοκόλιπος, φοινικόλιπος, στις περισσότερες ζωικές και φυτικές λιπαρές ύλες
	Παλμιτικό	16 : 0	Λαρδί, στις περισσότερες ζωικές και φυτικές λιπαρές ύλες
	Στεατικό	18 : 0	Λαρδί, πρόβειο λίπος, λίπος σοκολάτας, σε όλες σχεδόν τις ζωικές και λιγότερο στις φυτικές λιπαρές ύλες
Μονοακόρεστα	Μυριστελαϊκό	14 : 1 (ω-9)	Βούτυρο, ζωικά λίπη, ιχθυέλαια
	Παλμιτελαϊκό	16 :1 (ω-9)	Ιχθυέλαια, μικρά ποσά σε ζωικά και φυτικά λίπη
	Ελαϊκό (cis)	18 : 1 (ω-9)	Ελαιόλαδο, λίπος χοιρινού, σ' όλα σχεδόν τα λίπη και έλαια
	Ελαϊδικό (trans)	18 : 1 (ω-9)	Βούτυρο, ζωικά και υδρογονωμένα λίπη
	Βακενικό (trans)	18 : 1 (ω-11)	Βούτυρο, πρόβειο λίπος, λαρδί, μαργαρίνη
Πολυακόρεστα	Λινελαϊκό	18 : 2 (ω-6)	Φυλλώδη λαχανικά, καλαμποκέλαιο, φυστικέλαιο, λινέλαια, σπόροι (σόγιας, βαμβακιού)
	Λινολενικό	18 : 3 (ω-3)	Κανναβέλαιο, σπορέλαια, σόγια
	Αραχιδονικό	20 : 4 (ω-6)	Λιπαρές ύλες ήπατος, εγκεφάλου, και άλλων οργάνων, αυγό
	Εικοσαπενταενοϊκό	20 : 5 (ω-3)	Ιχθυέλαια, μητρικό γάλα
	Δοκοσαεξαενοϊκό	22 : 6 (ω-3)	Ιχθυέλαια, ζωικά λίπη, μητρικό γάλα

Εν αντιθέσει, το παλμιτικό οξύ (16:0) είναι το κύριο κορεσμένο λιπαρό οξύ στη διατροφή των περισσότερων ανθρώπων. Από μια έρευνα που σύγκρινε το παλμιτικό με το λαυρικό οξύ, βρέθηκε ότι το πρώτο ανέβαζε κατά 5–6% περισσότερο την LDL και την ολική χοληστερόλη, αλλά ήταν λιγότερο υπερχοληστερολαιμικό από το συνδυασμό λαυρικού και μυριστικού (κυρίως λόγω της παρουσίας του μυριστικού).[68,70] Όταν το παλμιτικό αντικατέστησε το στεατικό (18:0) (15% της ενέργειας) παρατηρήθηκαν αυξήσεις : 14–28% στην ολική χοληστερόλη, 28–36% στην LDL χοληστερόλη και 6–15% στην HDL χοληστερόλη. Επίσης, όταν αντικατέστησε το ελαϊκό οξύ (18:1) στο 10–16% της ενέργειας, η ολική και η LDL χοληστερόλη αυξήθηκαν κατά 9–16% και 15–19% αντίστοιχα.[70] Τελικά φαίνεται ότι το παλμιτικό οξύ έχει υπερχοληστερολαιμικές ιδιότητες συγκρινόμενο με τα (12:0), (18:0), (18:1) και υποχοληστερολαιμικές ιδιότητες όταν συγκρίνεται με το (14:0).

Το λαυρικό οξύ (12:0) συγκρινόμενο με το παλμιτικό μείωσε την ολική και την LDL χοληστερόλη κατά ~ 4% και ~ 6% αντίστοιχα. Η υπερχοληστερολαιμική του δράση όμως φάνηκε όταν αντικατέστησε το ελαϊκό οξύ (18:1), αυξάνοντας και την ολική και την LDL χοληστερόλη κατά 11–12%.[70]

Οι πληροφορίες για τα λιπαρά οξέα μέσης αλύσου [(Medium Chain Saturated Fatty Acids: MCSFA) καπρυλικό (8:0), καπρικό (10:0)] σχετικά με τις επιδράσεις τους στα λιπίδια πλάσματος είναι πολύ λίγες. Γενικά φαίνεται ότι προσομοιάζουν τη δράση των υδατανθράκων, αν και μια έρευνα του 1995 έδειξε ότι αυξάνουν την ολική και την LDL χοληστερόλη στον ίδιο βαθμό με το φοινικόλιπος (πλούσιο σε 16:0) όταν συγκρίνεται με το ηλιέλαιο (πλούσιο σε 18:1). Ωστόσο, επειδή η διαιτητική πρόσληψη MCSFA είναι πολύ μικρή, οι επιδράσεις τους στη χοληστερόλη πλάσματος είτε είναι πραγματικές ή όχι, θεωρούνται αμελητέες.[70]

Έχει βρεθεί ότι το καπρυλικό, το καπρικό καθώς και το λαυρικό οξύ αυξάνουν τα TG πλάσματος, σε αντίθεση με τα SFA μακράς αλύσου (Long Chain Saturated Fatty Acids: LCSFA) που δεν έχουν ανάλογη επίπτωση.[68] Για τα τελευταία έχει ωστόσο παρατηρηθεί ότι αυξάνουν την έκταση της μεταγευματικής λιπαιμίας, υποδηλώνοντας ότι ο ρυθμός καταβολισμού των παραγόμενων χυλομικρών είναι μειωμένος.[73] Από την άλλη μεριά, αντικατάσταση των διαιτητικών CHO από λιπαρά οξέα έχει βρεθεί ότι μειώνει τα TG πλάσματος.[74]

Μια ιδιάζουσα περίπτωση των LCSFA αποτελεί το στεατικό οξύ (18:0).[70] Υποκαθιστώντας τα άλλα LCSFA (~15% της ενέργειας), μειώνει την ολική χοληστερόλη κατά 15-28%, την LDL κατά 22–29% και την HDL κατά 6–27%. Μία

έρευνα έδειξε ότι το στεατικό οξύ έχει παρόμοιες χοληστερολαιμικές επιδράσεις με το ελαϊκό, στο οποίο και μετατρέπεται στον ανθρώπινο οργανισμό. Αντίθετα, σε σύγκριση με το λινολεϊκό οξύ (18:2, ω-6) αυξάνει την ολική και την LDL χοληστερόλη κατά 3% και 6% ενώ μειώνει την HDL κατά 4%.

Το στεατικό οξύ, έχει προκαλέσει ακόμα περισσότερο το ερευνητικό ενδιαφέρον, σ' ότι αφορά την πιθανή του εμπλοκή στην προαγωγή της πήξης του αίματος.[75] Αρκετές μελέτες υποδεικνύουν ότι τα κορεσμένα λιπαρά οξέα και ιδίως το 18:0 ενεργοποιούν τον παράγοντα πήξης αίματος VII, συμβάλλοντας έτσι στη θρομβογόνο διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. Άλλοι ερευνητές, δεν έχουν βρει καμία επίδραση του διαιτητικού κορεσμένου λίπους στη λειτουργία των αιμοπεταλίων, ενώ άλλοι έχουν βρει παρόμοιες προθρομβοτικές αλλαγές σε αιμοστατικούς παράγοντες μετά από κατανάλωση γευμάτων πλούσιων σε SFA ή σε ω-6 PUFA.

Η έρευνα των Kelly et al[76] σύγκρινε θρομβογόνους παράγοντες μετά από κατανάλωση δίαιτας παλμιτικού και δίαιτας στεατικού οξέος. Και στις δύο περιπτώσεις παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των αντίστοιχων λιπαρών οξέων στα αιμοπετάλια, χωρίς όμως να υπάρξουν διαφορές στη συσσώρευσή τους, στα επίπεδα ινωδογόνου ή στη δραστικότητα του παράγοντα πήξης VII. Ένα επιπλέον ενδιαφέρον εύρημα ήταν ότι ο μέσος όγκος αιμοπεταλίων ήταν κατά πολύ μειωμένος στην περίπτωση στη δίαιτα του στεατικού, πράγμα που αποτελεί και δείκτη ελαττωμένης αιμοπεταλιακής δραστηριότητας. Το ίδιο αποτέλεσμα βρέθηκε και από τους Schoene et al, αλλά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα της θρομβογόνου δράσης του στεατικού δε δίνουν ακόμα περιθώρια εξαγωγής συμπεράσματος.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ο Keys και οι συνάδελφοί του υπολόγισαν ότι για κάθε αύξηση 1% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας από SFA, προβλέπεται αύξηση της χοληστερόλης ορού κατά 2,7 mg/dl.[77]

Τέλος, προσοχή θα πρέπει να δοθεί στο γεγονός ότι δεν ανταποκρίνονται όλοι οι άνθρωποι το ίδιο στη μείωση ή αύξηση της πρόσληψης του διαιτητικού κορεσμένου λίπους και η επίδραση στα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης μπορεί να διαφέρει κατά πολύ. Η μεγαλύτερη επίδραση έχει βρεθεί στα άτομα με $ApoE_4$ φαινότυπο, δηλαδή με υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης στο αίμα.[78]

Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA)

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα κατατάσσονται σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τη θέση του άνθρακα του πρώτου διπλού δεσμού. Στην ω-3 κατηγορία, ανήκουν λιπαρά οξέα τροφίμων φυτικής προέλευσης και κυρίως λιπαρά οξέα ιχθυελαίων, ενώ στην ω-6 κατηγορία, ανήκουν κυρίως λιπαρά οξέα ελαίων φυτικής προέλευσης.[71]

α) ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

Το α-λινολενικό οξύ (α-Linolenic Acid: ALA (18:3)) δε συντίθεται από τον ανθρώπινο οργανισμό και γι' αυτό θεωρείται απαραίτητο λιπαρό οξύ. Από αυτό μπορεί να συντεθούν το εικοσαπενταενοϊκό (Eicosapentaenoic Acid: EPA (20:5)) και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (Docosahexanoic Acid: DHA (22:6)) που απαντώνται στη διατροφή στα ιχθυέλαια.[72]

Υπάρχουν ισχυρές επιδημιολογικές, πειραματικές και κλινικές ενδείξεις ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα των ιχθυελαίων ασκούν προστατευτικό ρόλο έναντι αθηροσκληρωτικής καρδιακής νόσου και ξαφνικού στεφανιαίου θανάτου.[79]

Η US Physician's Health Study[80] έδειξε ότι πρόσληψη ψαριού τουλάχιστον 1 φορά την εβδομάδα, συγκρινόμενη με πρόσληψη μικρότερη της 1 φοράς το μήνα, συσχετίστηκε με 50 % μικρότερο κίνδυνο για ξαφνικό θάνατο, σε άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Από την άλλη, δεν υπήρξε διαφοροποίηση στον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Στη δευτερογενή πρόληψη, η Diet and Reinfarction Trial (DART)[81] έδειξε ότι στα άτομα που έτρωγαν λιπαρά ψάρια ή έπαιρναν ιχθυέλαια, η ολική θνησιμότητα μετά από 2 χρόνια, μειώθηκε κατά 29%.

Μία πιο πρόσφατη, πολύ μεγάλη έρευνα παρέμβασης που μελέτησε την επίδραση των ιχθυελαίων στα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι και η GISSI Prevenzione Trial.[82] Η πρόσληψη 1 gr/ ημέρα EPA και DHA, οδήγησε μετά από 3,5 χρόνια σε στατιστικά σημαντική 20% μείωση της ολικής θνησιμότητας, 30% μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων και 45% μείωση των ξαφνικών θανάτων, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

Πίνακας 12[84]
Τυχαιοποιημένες έρευνες και επιδημιολογικές μελέτες των ω-3 PUFA της καρδιαγγειακής νόσου

Έρευνες	Σχεδιασμός	Επανεκτίμηση (έτη)	Δείγμα	Επίδραση των ω-3 PUFA	Τύπος παρέμβασης	Πρόσληψη ω-3 PUFA/ ημέρα
Burr et al. (1989)	Α	2	2033 άνδρες με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	29% μείωση της θνησιμότητας από κάθε αιτία	Διαιτητικές συμβουλές: περισσότερο ψάρι σε σχέση με περισσότερες φυτικές ίνες σε σχέση με λιγότερο (κορεσμένο) λίπος	Μέση πρόσληψη 0,34 gr EPA
Daviglus et al. (1997)	Γ	30	1822 άνδρες χωρίς καρδιαγγειακή νόσο	38% μείωση της θνησιμότητας από Σ.Ν., κυρίως λόγω της μείωσης κατά 67% των μη ξαφνικών θανάτων από έμφραγμα μυοκαρδίου	Καμία (παρατήρηση)	≥ 35 gr ψάρι σε σύγκριση με 0 gr ψάρι
Singh et al. (1997)	Β	1	360 ασθενείς με υποπτευόμενο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	29% μείωση των ολικών καρδιαγγειακών επεισοδίων, 49% μη θανατηφόρων εμφραγμάτων μυοκαρδίου, 48% καρδιακών θανάτων	Ιχθυέλαια (EPA, DHA) σε σχέση με έλαιο μουστάρδας (ALA) σε σχέση με placebo	1,08 gr EPA, 0,72 gr DHA
Albert et al. (1998)	Γ	Έως 11	20.551 άνδρες χωρίς καρδιαγγειακή νόσο	52% μείωση των ξαφνικών θανάτων	Καμία (παρατήρηση)	≥ 1 γεύμα με ψάρι/ εβδομάδα σε σύγκριση με < 1 γεύμα με ψάρι/ μήνα
Sacks et al. (1995)	Β	2,3	59 ασθενείς με αγγειογραφικά πιστοποιημένη Σ.Ν.	Καμία σημαντική αλλαγή στο ποσοστό στένωσης	Ιχθυέλαια σε σχέση με ελαιόλαδο	6 gr EPA και DHA
von Schacky et al. (1999)	Β	2	233 άνδρες και γυναίκες με αγγειογραφικά πιστοποιημένη Σ.Ν.	Μειωμένη ανάπτυξη, αυξημένη υπαναχώρηση στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης όπως εκτιμήθηκε από αγγειογραφία	Ιχθυέλαια (EPA, DHA) σε σχέση με placebo	1,65 gr EPA και DHA (3,3 gr στη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών)
GISSI-P (1999)	Α	3,5	11.324 άνδρες και γυναίκες με πρόσφατο οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου	15% μείωση των θανάτων, μη θανατηφόρων εμφραγμάτων μυοκαρδίου, και εγκεφαλικών (συνδυασμένα)	Ιχθυέλαια (EPA, DHA) σε σχέση με βιταμίνη Ε σε σχέση με placebo	0,85–0,88 gr EPA και DHA

Σχεδιασμός Α: τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη έρευνα; **Σχεδιασμός Β:** διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη έρευνα; **Σχεδιασμός Γ:** προοπτική μελέτη, **ALA:** α-λινολενικό οξύ, **Σ.Ν.:** Στεφανιαία Νόσος, **DHA:** δοκοσαεξανοϊκό οξύ, **EPA:** εικοσαπενταενοϊκό οξύ, **GISSI-P:** Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell-Infarto miocardico-Prevenzione

Η Study on Prevention of Coronary Atherosclerosis by Intervention with Marine Omega-3 Fatty Acids (SCHIMO)[83] έχει δείξει μικρότερη πρόοδο και μεγαλύτερη υπαναχώρηση της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης σε άτομα με πρόσληψη 1,65 gr EPA, DHA/ ημέρα.

Ο κύριος και πιο καλά τεκμηριωμένος μηχανισμός δράσης των ω-3 ιχθυελαίων, αφορά τον λιποπρωτεϊνικό μεταβολισμό τόσο φυσιολογικών όσο και υπερτριγλυκεριδαιμικών ασθενών.[79]

Η μείωση των TG αίματος επέρχεται από την καταστολή της ηπατικής σύνθεσης TG και VLDL. Επίσης, τα ω-3 λιπαρά οξέα αυξάνουν τον καταβολισμό των VLDL σε LDL μέσω της αυξημένης δράσης της LPL στις εμπλουτισμένες με ω-3 VLDL.[79] Τα ω-3 έχουν ως αποτέλεσμα το σχηματισμό κυρίως των μικρότερων $VLDL_2$ που είναι οι κύριοι πρόδρομοι των LDL.[26]

Η μείωση των TG με πρόσληψη EPA και DHA, δεν παρατηρείται μόνο στο στάδιο νηστείας αλλά και στο μεταγευματικό στάδιο. Κυριαρχεί η θεωρία ότι η επερχόμενη αυξημένη δραστικότητα της LPL και επομένως ο γρήγορος καταβολισμός των χυλομικρών και των καταλοίπων τους είναι ο υπεύθυνος για το παραπάνω αποτέλεσμα.[73,85] Ωστόσο υπάρχουν ενδείξεις ότι η πρόσληψη ιχθυελαίων καθ' αυτή και όχι ο γρήγορος καταβολισμός μειώνει τη σύνθεση και έκκριση των CM.[12]

Η ελάχιστη αποτελεσματική δόση ω-3 λιπαρών οξέων σύμφωνα με τον Harris είναι περίπου 1 gr/ ημέρα. Σε προσλήψεις μεγαλύτερες των 2 gr/ ημέρα, οι VLDL μειώθηκαν κατά ~25% σε φυσιολογικά και ακόμα περισσότερο σε υπερτριγλυκεριδαιμικά άτομα (~50% σε υπερλιπιδαιμία τύπου VI ή V και ~40% σε συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία).[86]

Φαίνεται ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στα επίπεδα ολικής χοληστερόλης αίματος. Μετά από πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων, η LDL-χοληστερόλη αυξήθηκε ~3% σε φυσιολογικά άτομα και ~7% σε υπερλιπιδαιμικά άτομα βραχυπρόθεσμα, ενώ με το χρόνο τα επίπεδά της επανήλθαν στα αρχικά.[79] Από ότι όμως βρέθηκε σε άλλες έρευνες δεν ήταν ο αριθμός των μορίων LDL που αυξήθηκε αλλά το μέγεθός τους. Έχει βρεθεί ότι τα ιχθυέλαια καταστέλλουν την CETP, οδηγώντας σε μειωμένη ανταλλαγή λιπιδίων μεταξύ LDL, HDL και VLDL, CM. Το γεγονός αυτό, προάγει την παραγωγή μεγαλύτερων σε μέγεθος LDL, καθιστώντας τες λιγότερο αθηρογενείς.[87,88]

Οι επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων στην HDL χοληστερόλη, είναι γενικά ελάχιστες, αν και έχει βρεθεί ότι πρόσληψη 3,5 – 4 gr/ ημέρα ιχθυελαίων αύξησαν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης.[79] Η μείωση της δραστικότητας της CETP είχε ως αποτέλεσμα την κυριαρχία μεγάλων HDL (HDL_2) που είναι λιγότερο επιδεκτικές σε καταβολισμό.[87]

Η έρευνα των Mori et al[89] που εξέτασε τις διαφορετικές επιδράσεις των EPA και DHA στο μεταβολισμό των LDL και HDL σε υπέρβαρα και υπερλιπιδαιμικά άτομα, είχε τα ακόλουθα αποτελέσματα: Το DHA αύξησε ~29% την HDL_2 χοληστερόλη χωρίς να αλλάξει τα ολικά HDL επίπεδα, ενώ το EPA μείωσε την HDL_3 χωρίς να επηρεάσει τα επίπεδα των HDL_2, HDL και LDL χοληστερόλης. Το DHA αύξησε την LDL κατά 8% και παρατηρήθηκε αύξηση του μεγέθους της, ενώ, και το EPA και το DHA μείωσαν τα επίπεδα TG σε παρόμοιο βαθμό.

Επιπλέον, συμπληρωματικές έρευνες, υποδεικνύουν ότι τα ιχθυέλαια μειώνουν τα επίπεδα της Lp(a) αν καταναλώνονται για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών ενώ επηρεάζουν αιμοστατικούς και φλεγμονώδεις παράγοντες.[84]

Το EPA και το DHA αντικαθιστούν τα ω-6 λιπαρά οξέα και ειδικά το αραχιδονικό οξύ (Arachidonic Acid (AA) 20:4, ω-6) στις κυτταρικές μεμβράνες των αιμοπεταλίων, ερυθροκυττάρων, μονοκυττάρων, ουδετερόφιλων και ηπατοκυττάρων.[90]

Ως αποτέλεσμα : α) αυξάνεται η συγκέντρωση των θρομβοξανών A_1 και A_3 που είναι λιγότερο ισχυροί συσσωρευτές αιμοπεταλίων και αγγειοσυστολείς από τη θρομβοξάνη A_2 που παράγεται από το αραχιδονικό β) μειώνεται η σύνθεση του λευκοτριενίου B_4 που είναι ενεργοποιητής φλεγμονής, χημειόταξης και συσσώρευσης λευκοκυττάρων και αυξάνεται η σύνθεση του λευκοτριενίου B_5 που έχει ασθενέστερες δράσεις γ) αυξάνεται η παραγωγή προστακυκλίνης I_3 που είναι αγγειοδιασταλτική ουσία και αναστολέας της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, χωρίς τη μείωση της προστακυκλίνης I_2 που έχει ανάλογες δράσεις.[72,90]

Όπως φαίνεται οι παραπάνω αντιθρομβωτικές επιδράσεις των ιχθυελαίων οφείλονται στη συμμετοχή τους στην παραγωγή εικοσανοειδών με ευνοϊκότερες επιδράσεις από τα εικοσανοειδή που παράγονται από τα ω-6 λιπαρά οξέα.

Τα εικοσανοειδή είναι λιπαρά οξέα με 20 άτομα άνθρακα που συντίθενται από το λινολεϊκό (ω-6) και το α-λινολενικό οξύ (ω-3). Σ' αυτά περιλαμβάνονται οι προσταγλαδίνες (PG), οι θρομβοξάνες (TX), τα λευκοτριένια (LT) και οι λιποξίνες και συμμετέχουν σ' ένα μεγάλο εύρος βιολογικών λειτουργιών

συμπεριλαμβανομένων της ρύθμισης της πίεσης, της συσσώρευσης αιμοπεταλίων, επιδράσεων στο ανοσοποιητικό, νευρικό, γαστρεντερικό και αναπνευστικό σύστημα.[72]

Εκτός από τα εικοσανοειδή η αντιθρομβωτική δράση των ω-3 λιπαρών οξέων οφείλεται και στη μείωση των επιπέδων ινωδογόνου, μείωση της συγκέντρωσης του PAF, του ιστικού τύπου ενεργοποιητή πλασμινογόνου και του PAI-1. Τα παραπάνω σε συνδυασμό και με αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις βελτιώνουν τη λειτουργία του αρτηριακού ενδοθηλίου.[84,90]

Πίνακας 13[72]
Φυσιολογικά χαρακτηριστικά εικοσανοειδών

Κατηγορία εικοσανοειδών	Πρόδρομο μόριο		Δράση
	AA (20:4, ω-6)	EPA (20:5, ω-3)	
Προστακυκλίνες	PGI_2	PGI_3	Αγγειοδιαστολείς, αντισυσσωρευτές αιμοπεταλίων
Θρομβοξάνες	TX_2	TXA_3	Αγγειοσυστολείς, συσσωρευτές αιμοπεταλίων
Λευκοτριένια	LTB_4	LTB_5	Χημειοτακτικές ενώσεις

AA : αραχιδονικό οξύ PG : προστακυκλίνη LT : λευκοτριένιο
EPA : εικοσαπενταενοϊκό οξύ TX : θρομβοξάνη

Περαιτέρω έρευνες έχουν δείξει ακόμα, βελτίωση της αρτηριακής πίεσης και αγγειακής λειτουργίας, μείωσή της και επαναστένωσης των αγγείων μετά από χειρουργικές παρεμβάσεις, ενώ η επίδρασή τους στο γλυκαιμικό έλεγχο και την ινσουλίνη παραμένει ακόμα υπό αμφισβήτηση.[79,84,88,90]

Από τα προηγούμενα, γίνεται φανερό ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα μακράς αλύσου (EPA,DHA) είναι ευεργετικά ως προς την πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων και θνησιμότητας, ειδικά σε άτομα υψηλού κινδύνου.

Η πρόσφατη ανασκόπηση προοπτικών μελετών από τους Markmann και Gronbaek,[91] έδειξε ότι άτομα σε χαμηλό κίνδυνο Στεφανιαίας Νόσου και με ήδη υγιεινό τρόπο ζωής (κατανάλωση ψαριού τουλάχιστον 1 φορά την εβδομάδα) δεν είχαν περαιτέρω όφελος ως προς τον κίνδυνο από την αύξηση πρόσληψης EPA και DHA. Από την άλλη μεριά, άτομα σε υψηλό κίνδυνο με ελάχιστη κατανάλωση

ψαριών επωφελούνταν από την κατανάλωσή τους με δοσοεξαρτώμενη σχέση, φτάνοντας σε μια βέλτιστη πρόσληψη 40–60 gr ψαριού/ ημέρα (συνδυασμός ψαριών : άπαχα, ημίπαχα και λιπαρά). Η ποσότητα αυτή αποδίδει ~ 1 gr EPA και DHA την ημέρα που έχει βρεθεί εκτός από αποτελεσματική και ασφαλής ως προς τις τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες ή αλληλεπιδράσεις με φάρμακα. Έως και 3 gr EPA και DHA/ ημέρα θεωρούνται ασφαλή. Έτσι συστήνεται πρόσληψη ψαριού 200–300 gr την εβδομάδα που επιτυγχάνεται με ~ 2 μερίδες λιπαρών ψαριών εβδομαδιαίως.[79]

Ο τόνος, ο σολομός, το σκουμπρί ,ο κολιός, ο κέφαλος, η αντσούγια, η ρέγγα και η πέστροφα αποδίδουν ~1gr ω-3 λιπαρών οξέων ανά 100 gr.[92]

Όπως αναφέρθηκε και στην αρχή, το γονικό λιπαρό οξύ των ω-3 λιπαρά οξέα είναι το α-λινολενικό οξύ (ALA), οπότε και κάποιος θα περίμενε ότι θα μπορούσε να αντικαταστήσει τα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου (EPA και DHA) στη δίαιτα.

Αν και επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι το ALA μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και θανάτου, δε μπορεί να αναπληρώσει πλήρως τις βιολογικές επιδράσεις των EPA και DHA ακόμα και σε μεγάλες δόσεις.[93] Μάλιστα, η Zutphen Elderly Study[94], δεν κατέληξε σε ευεργετική επίδραση του ALA στο 10ετή κίνδυνο Σ.Ν., σε άτομα χωρίς Σ.Ν. Η δυνατότητα του ALA να ανεβάζει τα επίπεδα EPA στο πλάσμα είναι χαμηλή. Το ALA κυρίως οξειδώνεται ενώ το EPA και το DHA ενσωματώνονται γρήγορα στα λιπίδια πλάσματος και κυτταρικών μεμβρανών και έχουν πιο άμεσες επιδράσεις.[90,93]

Σε αντίθεση, στη Lyon Diet Heart Study, η προσθήκη ALA στη δίαιτα για 5 χρόνια από άτομα που είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου, μείωσε την καρδιαγγειακή θνησιμότητα κατά 70%. [95,96]

Έχει βρεθεί ότι με διαιτητική πρόσληψη 10 gr ALA, ενσωματώνονται στα λιπίδια πλάσματος 0,5–1 gr EPA, ενώ πρόσληψη 10 gr ALA ή και μεγαλύτερη, επηρεάζει ελάχιστα τα επίπεδα DHA στις κυτταρικές μεμβράνες.[93]

Ο ρυθμός μετατροπής του ALA στα PUFA μακράς αλύσου δεν επηρεάζεται μόνο από τη δόση του, αλλά και από την παρουσία άλλων PUFA στη δίαιτα και στο σώμα και κυρίως του ω-6 λινελαϊκού οξέος (Linoleic Acid: LA, 18:2, ω-6).[93] Αυτό συμβαίνει λόγω του ανταγωνισμού μεταξύ ALA και LA για τα ίδια ένζυμα στη σύνθεση EPA, DHA και αραχιδονικού οξέος (Arachidonic Acid: AA) αντίστοιχα.[72] Έτσι σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό του ALA και LA παίζει και ο λόγος LA/ ALA στη δίαιτα.

β) *ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα*

Το γονικό λιπαρό οξύ των ω-6 PUFA είναι το λινελαϊκό (LA: 18:2 (ω-6)) που όπως και το ALA δε συντίθεται από τον ανθρώπινο οργανισμό, γι' αυτό και κρίνεται απαραίτητο.[72] Όταν το LA αντικαθιστά τους διαιτητικούς CHO, μειώνεται η LDL, ενώ αυξάνεται η HDL χοληστερόλη. Όταν αντικαθιστά κορεσμένο λίπος μειώνονται και η LDL και η HDL χοληστερόλη.[68,70]

Ο μηχανισμός μείωσης της LDL και της ολικής χοληστερόλης από τα ω-6 PUFA, δεν έχει αποσαφηνιστεί. Φαίνεται ότι αυξάνουν τη δραστικότητα του LDL υποδοχέα ή την επαναφέρουν στα φυσιολογικά επίπεδα. Τα SFA μειώνουν την δραστικότητα του LDL υποδοχέα. Αντικαθιστώντας τα SFA με ω-6 PUFA, η δραστικότητα αυτή αυξάνει, πιθανότατα λόγω μείωσης των SFA και όχι επίδρασης των ω-6. Η υπόθεση αυτή, υποδηλώνει μια ουδετερότητα των ω-6 PUFA ως προς τη δραστικότητα ή τη λειτουργία των LDL υποδοχέων.[68]

Η μελέτη της επίδρασης του LA στην LDL χοληστερόλη σε σύγκριση με το ελαϊκό οξύ (18:1) έχει φέρει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ερευνητές όπως οι Kris – Etherton, Howard και Becker υποστηρίζουν ότι το LA έχει μεγαλύτερες υποχοληστερολαιμικές δυνατότητες από το ελαϊκό, ενώ οι Mensink, Katan και McDonald βρήκαν παρόμοιες επιδράσεις των 18:2 και 18:1 στις συγκεντρώσεις ολικής και LDL χοληστερόλης.[68,70]

Έχει επίσης αναφερθεί ότι τα ω-6 PUFA και ειδικά το LA μειώνουν τα τριγλυκερίδια πλάσματος σε υπερτριγλυκεριδαιμικούς ασθενείς. Η επίδραση αυτή όμως δεν είναι απόλυτη, αφού πολλοί υπερτριγλυκεριδαιμικοί δεν ανταποκρίνονται σε δίαιτα πλούσια σε LA. Ο μηχανισμός της μείωσης των TG από τα ω-6 PUFA, και πάλι δεν έχει εξακριβωθεί. Το πιθανότερο είναι μια επερχόμενη μείωση της ηπατικής σύνθεσης VLDL ή η δημιουργία ενός καλύτερου υποστρώματος για την LPL λόγω της παρουσίας ω-6 PUFA στις VLDL και τα CM, ή συνδυασμός και των δύο.[68]

Σ' ότι αφορά την ινσουλινοαντοχή και την υπερινσουλιναιμία, η επίδραση των ω-6 PUFA είναι όπως και για τα ω-3 υπό διερεύνηση. Ενθαρρυντική ωστόσο ήταν η έρευνα των Borkman et al το 1993 που έδειξε ότι αυξημένες συγκεντρώσεις λιπαρών οξέων με 20 και 22 άτομα άνθρακα όπως τα αραχιδονικό (AA : 20:4, ω-6), EPA και DHA στα μυϊκά φωσφολιπίδια σχετίζονται αρνητικά με την υπερινσουλιναιμία και την ινσουλινοαντοχή.[90]

Ένα μειονέκτημα των ω-6 PUFA είναι ότι όταν χορηγούνται σε μεγάλες ποσότητες, μειώνεται αξιοπρόσεχτα η HDL χοληστερόλη, μάλλον λόγω μειωμένου ρυθμού σύνθεσης της apoA1.[97] Επιπλέον η υψηλή πρόσληψη ω-6 PUFA στις δυτικού τύπου δίαιτες με λόγο ω-6/ω-3 : 20–30/1 οδηγεί σε μεγαλύτερη σύνθεση εικοσανοειδών από το αραχιδονικό οξύ σε σχέση με τα εικοσανοειδή που συντίθενται από το EPA. Τα εικοσανοειδή του AA είναι ενεργά ακόμα και σε μικρές ποσότητες, και όταν οι συγκεντρώσεις τους είναι πολύ αυξημένες, συνεισφέρουν στην δημιουργία μικροθρόμβων και αθηρωμάτων επηρεάζοντας τον αγγειακό τόνο, την αγγειοσυστολή, τη ρευστότητα αίματος και το χρόνο αιμορραγίας.[90]

Για τους παραπάνω λόγους κι επειδή τα ω-6 PUFA είναι πολύ επιδεκτικά σε οξείδωση όπως θα δούμε σε επόμενη παράγραφο, δε συστήνονται δίαιτες με ω-6 PUFA > 6% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας.[97]

Οι βέλτιστοι και προτεινόμενοι λόγοι LA/ ALA και ω-6/ ω-3 είναι 4/1 και 1–2/1, αντίστοιχα.[90]

Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA)

Το κύριο μονοακόρεστο λιπαρό οξύ στη δίαιτα είναι το ελαϊκό οξύ (Oleic Acid: OA: 18:1 (ω-9)). Συγκρινόμενο με το παλμιτικό, το OA μειώνει τα επίπεδα χοληστερόλης ορού. Ωστόσο, χαρακτηρίζεται ως "ουδέτερο", επειδή επηρεάζει τη χοληστερόλη ορού όπως οι υδατάνθρακες: ενώ το παλμιτικό οξύ ελαττώνει τη δραστικότητα των LDL-υποδοχέων, το OA επιτρέπει – ή επαναφέρει αν αντικαταστήσει το παλμιτικό – τη φυσιολογική δραστικότητά τους.[68] Έρευνα των Roche et al[98] έδειξε ότι αντικατάσταση ~40% των διαιτητικών SFA από MUFA, οδήγησε σε μείωση της LDL-χοληστερόλης κατά 15%, ενώ έρευνα των Nydahl et al[99] έδειξε ότι αντικαθιστώντας τα SFA από MUFA (~8% της ενέργειας), η ολική χοληστερόλη μειώθηκε κατά 9% και η LDL χοληστερόλη κατά 19%.

Συγκρινόμενα με τα PUFA, τα MUFA θεωρείται ότι έχουν παρόμοια επίδραση στη μείωση της LDL-χοληστερόλης. Ο Howard et al όμως έδειξε ότι τα PUFA έχουν μεγαλύτερη υποχοληστερολαιμική δράση σε σχέση με τα MUFA, σ' ότι αφορά την ολική χοληστερόλη. Για την LDL χοληστερόλη όμως η διαφορά στην επίδραση των MUFA και PUFA δεν ήταν σημαντική, σημείο που χρειάζεται περισσότερη διερεύνηση.[70]

Το μεγάλο και αποδεδειγμένο πλεονέκτημα των MUFA έναντι των PUFA είναι ότι δεν ελαττώνουν τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης. Έτσι όταν τα MUFA αντικαθιστούν τα SFA στη δίαιτα, όχι μόνο μειώνονται τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης αλλά μειώνεται και ο λόγος LDL/ HDL (δείκτης αθηρωμάτωσης) και επομένως πιο αισθητά ο κίνδυνος για Σ.Ν.[68]

Σ' ότι αφορά τα τριγλυκερίδια, δίαιτες πλούσιες σε ΟΑ δεν αυξάνουν τα TG πλάσματος ούτε σε φυσιολογικά ούτε σε υπερτριγλυκεριδαιμικά άτομα, όταν συγκρίνονται με δίαιτες πλούσιες σε SFA. Επιπλέον, παρατηρείται μείωση των TG αν τα MUFA συγκριθούν με τους διαιτητικούς CHO.[68]

Έχει βρεθεί ότι με σταθερή πρόσληψη CHO και αντικατάσταση των SFA από MUFA, τα τελευταία έχουν ως αποτέλεσμα μια ανεξάρτητη υποτριγλυκεριδαιμική επίδραση. Ο μηχανισμός της επίδρασης αυτής των MUFA παραμένει άγνωστος. Μπορεί να οφείλεται σε διαφορές στη σύνθεση και έκκριση CM και VLDL στην κυκλοφορία του αίματος ή/ και σε διαφορές στην απομάκρυνση από αυτήν, των εμπλουτισμένων αυτών σε MUFA λιποπρωτεϊνών.[100]

Η έρευνα των Roche et al[98] έδειξε ότι η συγκέντρωση των μεταγευματικών TG ήταν σημαντικά υψηλότερη στην αρχική μεταγευματική περίοδο μετά από δίαιτα πλούσια σε MUFA σε σύγκριση με δίαιτα πλούσια σε SFA. Η πιο πιθανή εξήγηση για το αποτέλεσμα αυτό είναι ότι η μακροπρόθεσμη δίαιτα πλούσια σε MUFA, οδηγεί σε γρηγορότερους ρυθμούς πέψης και απορρόφησής τους ή σύνθεσης CM στο εντεροκύτταρο και τελικά σε γρηγορότερη είσοδό τους στην κυκλοφορία του αίματος. Από την άλλη μεριά, λαμβάνοντας υπόψη ότι η μεγαλύτερη συγκέντρωση TG μεταφέρεται με τις VLDL, έχει προταθεί ότι η πρόσληψη MUFA οδηγεί σε αλλαγές στη σύσταση των VLDL και στη δραστικότητα των ενζύμων και πρωτεϊνών που εμπλέκονται στον καταβολισμό τους, έτσι ώστε να μειώνεται η συγκέντρωση TG πλάσματος.[100]

Οι Jansen et al[101] έδειξαν ακόμα ότι ισοενεργειακή αντικατάσταση δίαιτας πλούσιας σε SFA από δίαιτα πλούσια σε MUFA, μειώνει τη συγκέντρωση της CETP στο πλάσμα (παρόμοια επίδραση είχε και δίαιτα πλούσια σε CHO). Αυξημένες συγκεντρώσεις CETP και αυξημένη δραστικότητά της έχει συσχετιστεί με αθηροσκληρωτική προδιάθεση, οπότε η δράση των MUFA στο ένζυμο αυτό θεωρείται ευεργετική.

Με βάση τα παραπάνω, φαίνεται ότι τα MUFA και κυρίως το OA, έχουν πιο ευεργετικές ιδιότητες εκτός από τα SFA, και από τα PUFA και από τις δίαιτες πλούσιες σε CHO ιδιαίτερα σ' ότι αφορά υπερτριγλυκεριδαιμικούς ασθενείς.

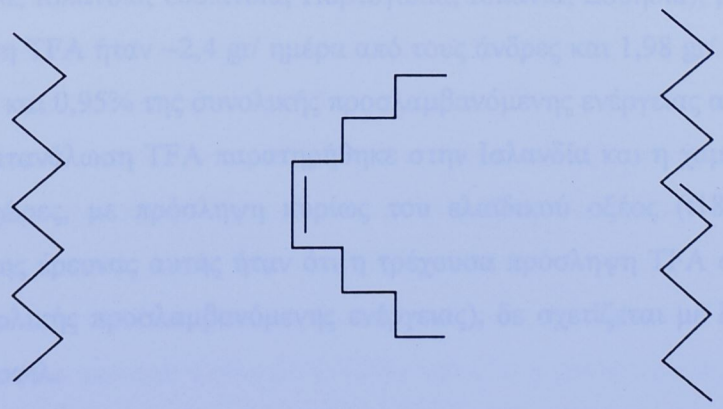
Επιπλέον, δίαιτα πλούσια σε MUFA, μειώνει και τον κίνδυνο θρομβογένεσης, μέσω της μείωσης του παράγοντα πήξης VII και επομένως του ρυθμού πήξης αίματος,[98] ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι τα MUFA μειώνουν τη συγκέντρωση του PAI-1, τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και αυξάνουν την ινωδογονόλυση και το χρόνο αιμορραγίας, ελαττώνοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβου.[100]

Trans λιπαρά οξέα (TFA)

Η trans-ισομερής μορφή των ακόρεστων λιπαρών οξέων χαρακτηρίζεται από την παρουσία των δυο υδρογόνων που συνδέονται με τους άνθρακες του διπλού δεσμού, εκατέρωθεν της ανθρακικής αλυσίδας. Η γωνία του διπλού δεσμού (δ.δ.) είναι μικρότερη και η ανθρακική αλυσίδα πιο γραμμική σε σύγκριση με την cis-ισομερή μορφή, καθιστώντας τα trans λιπαρά οξέα (TFA) πιο άκαμπτα και με υψηλότερο σημείο ζέσης.[102]

Αντίθετα στην πιο συχνή cis ισομερή μορφή των ακόρεστων λιπαρών οξέων, τα αντίστοιχα άτομα υδρογόνου βρίσκονται στην ίδια πλευρά της ανθρακικής αλυσίδας, δημιουργώντας ένα είδος γωνίας και καθιστώντας την έτσι πιο εύκαμπτη.[102]

Σχήμα 6[71]
Ανθρακικές αλυσίδες λιπαρών οξέων



κορεσμένο **ακόρεστο cis-** **ακόρεστο trans-**

Τα TFA βρίσκονται φυσιολογικά στο λίπος μηρυκαστικών, όπως τα βοοειδή και τα πρόβατα, σε συγκεντρώσεις 4-11% (περίπου όσο και στο βούτυρο). Το κυριότερο TFA στο γάλα, το βούτυρο και το βοδινό είναι το βακενικό οξύ (18:1 (ω-11)). TFA έχουν ακόμα βρεθεί σε κατσίκες, ελάφια, μαρσιποφόρα, καθώς και σε ορισμένα είδη φυτών.[102]

Βιομηχανικά, TFA προκύπτουν μέσω μερικής υδρογόνωσης φυτικών ελαίων και ιχθυελαίων προς σχηματισμό διατροφικών λιπών με μεγαλύτερη σταθερότητα: υδρογονωμένο λίπος είναι αυτό που παραμένει στερεό σε θερμοκρασία δωματίου. Η διαδικασία της υδρογόνωσης ελέγχεται, επιλέγοντας την κατάλληλη θερμοκρασία, πίεση, διάρκεια, τον κατάλληλο καταλύτη και την πηγή λίπους ή λιπών ώστε να δημιουργηθεί ένα προϊόν με την επιθυμητή σύσταση και λειτουργία. Η μερική υδρογόνωση λιπών και ελαίων οδηγεί σε ένα μίγμα λιπαρών οξέων: πολυακόρεστα (συμπεριλαμβανομένων και trans ισομερών), μονοακόρεστα (επίσης συμπεριλαμβανομένων και trans-ισομερών) και κορεσμένα. Το κυριότερο λιπαρό οξύ που προκύπτει είναι το ελαϊδικό (t18:1, ω-9) και τα διάφορα ισομερή του: ω-8, ω-9 ή ω-10 λιπαρά οξέα. Όσο αυξάνεται ο βαθμός υδρογόνωσης, μειώνεται η αναλογία των PUFA, αυξάνεται η αναλογία των MUFA και TFA και ελαφρώς τα SFA, ενώ το λιπαρό προϊόν γίνεται όλο και πιο συμπαγές.[102]

Τα υδρογονωμένα λίπη χρησιμοποιούνται κυρίως προς αντικατάσταση των διαιτητικών SFA, είτε στην επεξεργασία τροφίμων, είτε στην παρασκευή γευμάτων.[102]

Τα τρόφιμα που συνεισφέρουν στην πρόσληψη TFA είναι κυρίως αρτοσκευάσματα, τηγανιτά τρόφιμα όπως τηγανιτές πατάτες και τηγανιτό κοτόπουλο (36% TFA), τσιπς (35%), μαργαρίνες (11-49%) και λίπη ζαχαροπλαστικής (27%).[102]

Από τις χώρες που συμμετείχαν στην TRANSFAIR μελέτη[103] (Φινλανδία, Γαλλία, Ελλάδα, Ισλανδία, Ολλανδία, Πορτογαλία, Ισπανία, Σουηδία), βρέθηκε ότι η μέση πρόσληψη TFA ήταν ~2,4 gr/ ημέρα από τους άνδρες και 1,98 gr/ ημέρα για τις γυναίκες (0,87 και 0,95% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας αντίστοιχα). Η μεγαλύτερη κατανάλωση TFA παρατηρήθηκε στην Ισλανδία και η χαμηλότερη στις μεσογειακές χώρες, με πρόσληψη κυρίως του ελαϊδικού οξέος (t18:1, ω-9). Το συμπέρασμα της έρευνας αυτής ήταν ότι η τρέχουσα πρόσληψη TFA στην Ευρώπη (~1% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας), δε σχετίζεται με διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ.

Μέχρι το 1990 τα TFA θεωρούνταν ασφαλή και πιθανώς ευεργετικά ως προς τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων, μέσω της αντικατάστασης των βλαβερών SFA στη δίαιτα. Μεταγενέστερες όμως έρευνες υποστηρίζουν όλο και περισσότερο την αρνητική επίδραση των TFA στο λιποπρωτεϊνικό προφίλ. Ακόμα και μέτρια πρόσληψη TFA οδηγεί σε αύξηση της ολικής και της LDL χοληστερόλης και μείωση της HDL χοληστερόλης σε σύγκριση με τα cis-ισομερή, ενώ υπάρχουν ενδείξεις για αύξηση και της αθηρογενούς Lp(a).[104]

Στη Nurses' Health Study[105], εξετάστηκε και η σχέση μεταξύ της πρόσληψης TFA και κινδύνου για Στεφανιαία Νόσο. Βρέθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος για ανάπτυξη Σ.Ν. ήταν 50% μεγαλύτερος στις γυναίκες που κατανάλωναν το υψηλότερο ποσοστό TFA (5,7 gr/ ημέρα), σε σχέση με τις γυναίκες με το χαμηλότερο ποσοστό πρόσληψης TFA (2,4 gr/ ημέρα).

Οι χοληστερολαιμικές επιδράσεις του ελαϊδικού οξέος έχουν συγκριθεί με όλες τις τάξεις λιπαρών οξέων. Οι Kris-Etherton και Yu[70] στην ανασκόπησή τους, καταλήγουν ότι: Συγκρινόμενο με το λαυρικό (12:0), το μυριστικό (14:0) και το παλμιτικό οξύ (16:0) το t18:1 μειώνει σημαντικά την ολική, την LDL και την HDL χοληστερόλη, ενώ έχει παρόμοια επίδραση με το στεατικό οξύ (18:0). Αν συγκριθεί με τα ακόρεστα λιπαρά οξέα (c18:1, ω-9 και c18:2, ω-6), το ελαϊδικό μειώνει την ολική και την LDL χοληστερόλη και αξιοσημείωτα την HDL χοληστερόλη.

Οι αναφορές αυτές συμφωνούν και με την έρευνα των Sundram et al, που σύγκρινε την πρόσληψη t18:1 με c18:1, 16:0 και 12:0 + 14:0 σε άτομα με πρόσληψη λίπους 31%. Η κατανάλωση μέτριας ποσότητας TFA (5,5% ως ελαϊδικό οξύ) αύξησε το λόγο LDL/ HDL ενώ τα TG έμειναν ανεπηρέαστα. Η μεγάλη διαφορά μεταξύ των SFA και TFA είναι ότι τα πρώτα αυξάνουν την HDL χοληστερόλη ενώ τα δεύτερα τη μειώνουν αισθητά. Η μείωση αυτή φαίνεται ότι οφείλεται σε αυξημένη δραστικότητα της CETP π.χ. αυξημένη μεταφορά εστέρων χοληστερόλης από την HDL στην LDL. Ειδικότερα έχει παρατηρηθεί 10% αύξηση στη δραστικότητα της CETP όταν το t18:1 αντικαθιστά το c18:1 στη δίαιτα.[106]

Οι Aro et al[107] σύγκριναν τα TFA και το στεατικό οξύ σε σχέση με το λίπος γαλακτοκομικών ως προς τις επιδράσεις τους στις λιποπρωτεΐνες ορού, στις απολιποπρωτεΐνες, στην Lp(a) και στη CETP. Η δίαιτα αναφοράς ήταν πλούσια σε λίπος γαλακτοκομικών. Σε σύγκριση με αυτή, οι δίαιτες πλούσιες σε TFA ή στεατικό, μείωσαν στην ίδια περίπου αναλογία (~12%) την ολική χοληστερόλη, αλλά τα TFA μείωσαν σημαντικά περισσότερο (17%) την HDL-χοληστερόλη απ' ότι το στεατικό

οξύ (11%). Η LDL-χοληστερόλη μειώθηκε σημαντικά με τη δίαιτα 18:0 και όχι με τη δίαιτα TFA. Η τελευταία όμως αύξησε το λόγο LDL/ HDL σε σχέση με τη δίαιτα αναφοράς ενώ το 18:0 δεν είχε ανάλογη επίπτωση. Η CETP αυξήθηκε ελαφρώς και στις δύο δίαιτες, αλλά όχι στατιστικά σημαντικά. Ως συμπέρασμα, υψηλά ποσά TFA (~9% της ολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας), είχαν περισσότερες ανεπιθύμητες επιπτώσεις στις λιποπρωτεΐνες αίματος απ' ότι ίσα ποσά στεατικού οξέος και γαλακτοκομικού λίπους.

Οι Noakes και Clifton[108] μελέτησαν τις επιδράσεις μαργαρινών με TFA και μαργαρινών ελεύθερων TFA βασισμένων σε MUFA ή PUFA στα λιπίδια του πλάσματος σε σύγκριση με το βούτυρο. Σε όλες τις περιπτώσεις, παρατηρήθηκε μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 11-15% σε σχέση με το βούτυρο. Ανάμεσα στις μαργαρίνες βασισμένες σε MUFA δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης. Αντίθετα κατανάλωση μαργαρίνης PUFA ελεύθερης TFA, οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση της LDL-χοληστερόλης σε σύγκριση με τη μαργαρίνη PUFA πλούσιας σε TFA. Η επίδραση των μαργαρινών στα TG, HDL-χοληστερόλη και στο λόγο ολικής χοληστερόλης/ HDL ήταν αμελητέα. Οι ερευνητές κατέληξαν στο ότι οι μαργαρίνες ελεύθερες TFA είχαν την ίδια ή πιο αποτελεσματική επίδραση από τις μαργαρίνες πλούσιες σε TFA, στη μείωση της LDL-χοληστερόλης.

Τα αποτελέσματα ερευνών για την επίδραση των TFA στην Lp(a) είναι αντικρουόμενα, με την πλειοψηφία όμως να υποστηρίζει ότι τα TFA ανεβάζουν τη συγκέντρωσή της στο πλάσμα.[103,107,109]

Οι Mathan και Jones[110] υποστηρίζουν σε ανασκόπησή τους, ότι τα TFA ανεβάζουν και τη συγκέντρωση των VLDL και προτείνει ως γενικούς μηχανισμούς δράσης των TFA σε σχέση με τα cis ισομερή: i) αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση των LDL-υποδοχέων ii) μείωση της LCAT για την οποία τα TFA αποτελούν ανεπαρκές υπόστρωμα και iii) αύξηση της CETP. Τα περισσότερα δεδομένα από τα παραπάνω προέρχονται από έρευνες που μελετούν κυρίως το ελαϊδικό οξύ.

Σ' ότι αφορά άλλους παράγοντες που μελετήθηκαν και σχετίζονται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και μελετήθηκαν, τα TFA δε βρέθηκε να επηρεάζουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, την παραγωγή προσταγλανδινών και άλλων αιμοστατικών παραγόντων, ούτε και την ευαισθησία στην ινσουλίνη.[109]

Εκτός από τις μεταβολικές έρευνες, αρκετές επιδημιολογικές μελέτες,[103] έχουν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ υψηλής πρόσληψης TFA και καρδιαγγειακής νόσου, συμπεριλαμβανομένου και πρώτου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Οι έρευνες αυτές

όμως αναφέρονταν σε αμερικανικό πληθυσμό με πρόσληψη TFA ~3% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας και οι αντίστοιχες μελέτες στην Ευρώπη έχουν παράγει αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Παρόλο που η τρέχουσα πρόσληψη TFA στην Ευρώπη δε φαίνεται να είναι ανησυχητική, αυτή θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, αφού πλέον φαίνεται ότι η κατανάλωσή τους έναντι των SFA δε φέρει τα επιθυμητά αποτελέσματα και πιθανότατα επιδρά βοηθητικά στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου.

Χρειάζεται ενημέρωση και ευαισθητοποίηση των καταναλωτών από τους αρμόδιους φορείς για την περιεκτικότητα των τροφίμων σε TFA και τη δράση τους, όπως επίσης και της βιομηχανίας τροφίμων, προς χρησιμοποίηση λιπών και ελαίων στη φυσική τους μορφή.

Οξείδωση λιπαρών οξέων

Όπως είδαμε σε προηγούμενο κεφάλαιο ένα από τα σημαντικότερα στάδια στην πορεία της αθηρογένεσης είναι η οξειδωτική τροποποίηση των λιποπρωτεϊνών. Για το λόγο αυτό, οι πιο πρόσφατες έρευνες επικεντρώνονται εκτός από τη μελέτη της τροποποίησης των επιπέδων τους στο αίμα, και στην οξειδωτική επιδεκτικότητά τους. Η τελευταία εξαρτάται από την παρουσία προοξειδωτικών και αντιοξειδωτικών παραγόντων στο αίμα, καθώς και από το είδος των διαιτητικών λιπών. Τα τελευταία τροποποιούν τη σύσταση των λιποπρωτεϊνών ως προς τα λιπαρά τους οξέα, ανάλογα με τα οποία οι λιποπρωτεΐνες καθίστανται περισσότερο ή λιγότερο επιδεκτικές σε οξείδωση.

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα θεωρούνται τα πιο επιδεκτικά σε οξείδωση. Οι Korpela et al[111] μελέτησαν τη διαφορά στην οξειδωτική επιδεκτικότητα της LDL in vitro σε υγιή άτομα σε τρεις διαφορετικές μακροχρόνιες δίαιτες: χορτοφαγική, υψηλή σε ψάρι και υψηλή σε κορεσμένο λίπος (λίπος γάλακτος). Η φάση υστέρησης της οξείδωσης της LDL ήταν μικρότερη στην ομάδα ψαριού και μεγαλύτερη στη χορτοφαγική ομάδα, ενώ δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στο ρυθμό οξείδωσης ή στη μέγιστη οξείδωση. Το ποσοστό οξείδωσης της LDL μετά από 2,5 ώρες έκθεση σε $CuSO_4$ ήταν και πάλι μεγαλύτερο στην ομάδα ψαριού (44%), χαμηλότερο στη χορτοφαγική ομάδα (22%) και ενδιάμεσο στην ομάδα SFA (31%). Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η μικρότερη φάση υστέρησης της οξείδωσης της LDL

στην ομάδα ψαριού, οφειλόταν στη μεγαλύτερη περιεκτικότητα της LDL σε LCPUFA που είναι πολύ επιδεκτικά σε οξείδωση. Από την άλλη μεριά η μεγαλύτερη φάση υστέρησης της χορτοφαγικής ομάδας, και επομένως η μεγαλύτερη ανθεκτικότητα στην οξείδωση, οφειλόταν στην αμελητέα πρόσληψη και τελικά περιεκτικότητα της LDL σε EPA και DHA. Το ποσοστό των ω-3 λιπαρών οξέων στην LDL συσχετίστηκε αρνητικά με το ρυθμό οξείδωσης ενώ το ποσοστό των ω-6 λιπαρών οξέων θετικά. Αυτό συνέβη πιθανότατα λόγω του ότι στα ω-6 PUFA ανήκουν περισσότερα λιπαρά οξέα με μεγαλύτερο αριθμό διπλών δεσμών απ' ότι στα ω-3 PUFA. Επίσης σημαντικό ρόλο σ' ότι αφορά την οξείδωση μπορεί να αποτελεί και το μήκος της ανθρακικής αλυσίδας (μεγαλύτερο στα ω-3 PUFA) καθώς και η θέση των διπλών δεσμών.

Ο πιθανός όμως ρόλος των ω-3 LCPUFA ως προς την αυξημένη επιρρέπεια τους σε οξείδωση in vivo δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Γεύματα ψαριών που παρείχαν ~4 gr/ ημέρα ω-3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, μείωσαν παρά αύξησαν το οξειδωτικό stress in vivo, που αξιολογήθηκε με μείωση των F2-ισοπροστανών στα ούρα (δείκτες οξείδωσης). Σε μία άλλη έρευνα σε υπέρβαρους μέτρια υπερλιπιδαιμικούς άνδρες, που λάμβαναν 4 gr EPA, DHA ή ελαιολάδου, η έκκριση των F2-ισοπροστανών στα ούρα σε σχέση με το ελαιόλαδο μειώθηκε κατά 27% από το EPA και 26% από το DHA, υποδηλώνοντας μείωση της οξείδωσης της LDL. Οι ερευνητές θεωρούν ότι τα αποτελέσματα αυτά οφείλονται στις αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις των ω-3 PUFA μέσω της μειωμένης παραγωγής ελευθέρων ριζών από τα λευκά αιμοσφαίρια.[79]

Σ' ότι αφορά τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα η Jerusalem Nutrition Study[112] έδειξε ότι δίαιτα πλούσια σε PUFA οδήγησε σε μεγαλύτερη οξείδωση της LDL σε σύγκριση με δίαιτα πλούσια σε MUFA, υποδεικνύοντας ότι το ελαϊκό οξύ (18:1, ω-9) αποτελεί φτωχότερο υπόστρωμα για οξείδωση απ' ότι το λινελαϊκό οξύ (18:2, ω-6).

Οι Reaven et al[113] σύγκριναν επίσης την επίδραση δίαιτας πλούσιας σε ελαϊκό ή λινελαϊκό οξύ στην οξειδωτική επιδεκτικότητα της LDL σε μετρίως υπερχοληστερολαιμικά άτομα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα λιπαρά οξέα στην LDL που οξειδώνονται ευκολότερα και γρηγορότερα είναι το λινελαϊκό και το αραχιδονικό (20:4, ω-6). Το ελαϊκό οξύ, οξειδώνεται επίσης, αλλά σε μικρότερο βαθμό. Στη μελέτη αυτή, παρατηρήθηκε ότι μετά την έκθεση σε Cu^{2+}, τα 18:2 και 20:4 της φωσφολιπιδικής επιφάνειας της LDL, είναι τα πρώτα που οξειδώνονται. Έτσι η λιπιδική οξείδωση επεκτείνεται στον πυρήνα της LDL όταν συμβαίνει

παρατεταμένη οξείδωση των PUFA. Αντίθετα, το 18:1 της φωσφολιπιδικής επιφάνειας της LDL που απομονώθηκε είτε από άτομα σε δίαιτα πλούσια σε MUFA, είτε από άτομα σε δίαιτα πλούσια σε PUFA, παρέμεινε ανεπηρέαστο κατά τη διάρκεια παρατεταμένης οξείδωσης. Έτσι η αυξημένη περιεκτικότητα των επιφανειακών φωσφολιπιδίων σε 18:1 έναντι 18:2 καθιστά την LDL περισσότερο ανθεκτική στην οξείδωση. Όταν όμως οι ελεύθερες ρίζες φτάσουν στον πυρήνα η οξείδωση των TG και εστέρων χοληστερόλης συμβαίνει είτε αυτά είναι εμπλουτισμένα σε 18:2 είτε σε 18:1.

Επιπλέον, έρευνα των Louheranta et al[114] έδειξε ότι υψηλή πρόσληψη λινελαϊκού οξέος (4,7%), ακόμα και στο εύρος της συνήθους πρόσληψης στην Αμερική (6%) αυξάνει την οξείδωση όχι μόνο της LDL αλλά και των VLDL.

Τα παραπάνω δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αντικατάσταση των SFA από MUFA, εκτός των ευεργετικότερων επιδράσεών τους στις συγκεντρώσεις λιποπρωτεϊνών πλάσματος, μειώνουν και την επιδεκτικότητά τους σε οξείδωση σε σχέση με τα PUFA.

Οι Yu-Poth et al[115] θέλησαν να εξετάσουν τις επιδράσεις μείωσης του διαιτητικού ολικού και κορεσμένου λίπους στην επιδεκτικότητα της LDL σε οξείδωση. Μελετήθηκαν 3 δίαιτες: α) Αμερικανικού τύπου δίαιτα με ~34% ολικό λίπος, 15% SFA και 12,8% MUFA β) Step-1 δίαιτα με ~29% ολικό λίπος, 9% SFA και 13% MUFA και γ) δίαιτα χαμηλή σε SFA με ~25% ολικό λίπος, 6% SFA και 12,4% MUFA. Βρέθηκε ότι η επιδεκτικότητα της LDL σε οξείδωση συσχετίστηκε σημαντικά με την ολική και την LDL χοληστερόλη και η κατανάλωση διαίτων χαμηλών σε SFA μείωσε τις συγκεντρώσεις και των δύο και επομένως αύξησε την αντοχή των LDL σε οξείδωση. Αξίζει να αναφερθεί ότι οι λόγοι 18:2/ 18:1 και PUFA/ MUFA των LDL στα άτομα σε STEP-1 και χαμηλής SFA δίαιτας ήταν σημαντικά μικρότεροι από τους αντίστοιχους λόγους στα άτομα στην Αμερικανικού τύπου δίαιτα. Έτσι η αυξημένη οξείδωση των LDL στην τελευταία ομάδα μπορεί να οφείλεται εν μέρει και στην υψηλότερη περιεκτικότητα των LDL σε 18:2 και PUFA γενικότερα. Αντίθετα οι LDL των ατόμων σε χαμηλών SFA δίαιτα είχαν υψηλότερο ποσοστό 18:1 που όπως έχει αναφερθεί είναι ανθεκτικότερο στην οξείδωση. Δηλαδή η μείωση του ολικού και κορεσμένου λίπους μειώνει την επιδεκτικότητα των LDL σε οξείδωση όχι μόνο μέσω της μείωσης των επιπέδων ολικής και LDL χοληστερόλης αλλά και μέσω της τροποποίησης της λιπιδικής σύστασης της LDL.

Αξίζει ακόμα να σημειωθεί ότι αντικατάσταση διαιτητικών SFA με MUFA ή PUFA σε δίαιτες χαμηλού λίπους (~30% της προσλαμβανόμενης ενέργειας), δεν προκάλεσε αξιοσημείωτες αλλαγές στην επιδεκτικότητα της LDL σε οξείδωση.[115]

Τέλος υπάρχουν ενδείξεις ότι διαιτητικά οξειδωμένα λιπαρά οξέα όπως αυτά που δημιουργούνται μετά από θέρμανση ελαίων συνεισφέρουν στην παρουσία οξειδωμένων λιπιδίων στις λιποπρωτεΐνες πλάσματος. Η έρευνα των Penumetcha et al[116] έδειξε ότι τα εντεροκύτταρα μπορούν να απορροφήσουν γρήγορα μεγάλες ποσότητες οξειδωμένων λιπαρών οξέων. Ακόμη υποδεικνύεται ότι τα οξέα αυτά εστεροποιούνται γρήγορα προς σχηματισμό φωσφολιπιδίων και TG που είναι απαραίτητα για τη σύνθεση χυλομικρών. Έτσι εκτός από τον τύπο των διαιτητικών λιπαρών οξέων, σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο αθηροσκλήρωσης φαίνεται να έχει και ο βαθμός οξείδωσής τους πριν την πρόσληψή τους.

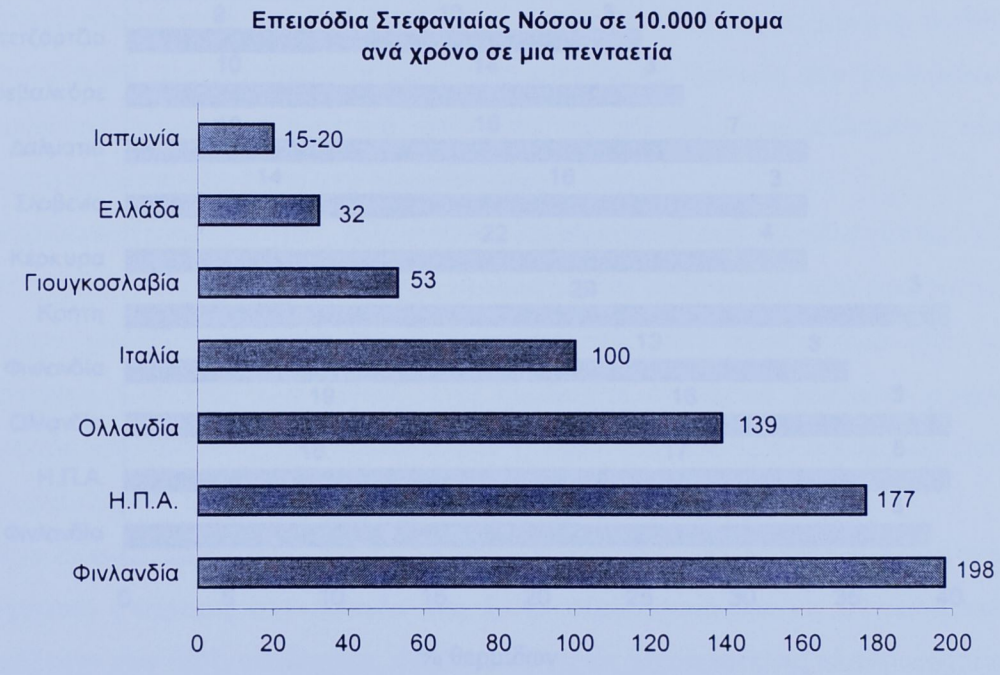
Ποσότητα του προσλαμβανόμενου λίπους

Το 1970 δημοσιεύθηκαν τα πρώτα αποτελέσματα της έρευνας των 7 χωρών του A. Keys[117], στην οποία μελετήθηκε η συχνότητα εμφάνισης Στεφανιαίας Νόσου σε 7 χώρες (Ολλανδία, Φινλανδία, ΗΠΑ, Ιαπωνία, Γιουγκοσλαβία, Ιταλία και Ελλάδα) σε σχέση με τις διατροφικές συνήθειες των κατοίκων τους. Βρέθηκε λοιπόν ότι κάποιοι πληθυσμοί με ποσότητα προσλαμβανόμενου λίπους 40% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας, είχαν μικρότερη θνησιμότητα από Στεφανιαία Νόσο σε σχέση με πληθυσμούς με μικρότερο ποσό προσλαμβανόμενου λίπους, υποδεικνύοντας ότι σημαντικότερο ρόλο παίζει η σύσταση και όχι η ποσότητα του προσλαμβανόμενου λίπους.

Επανεκτίμηση μετά από 5 έτη σε 12.529 άνδρες χωρίς Σ.Ν. στην αρχή της έρευνας, έδειξε ότι τα επεισόδια Σ.Ν. ήταν περισσότερα στους βόρειο-Ευρωπαίους και Αμερικανούς των οποίων η πρόσληψη λίπους άγγιζε το 40% με πρόσληψη κυρίως κορεσμένων λιπαρών οξέων. Και στην Κρήτη παρατηρήθηκε ανάλογη πρόσληψη συνολικού λίπους, αλλά τα επεισόδια Σ.Ν. ήταν πολύ λιγότερα. Η δίαιτα όμως των Κρητικών (όπως και των Ιταλών και των Γιουγκοσλάβων με επεισόδια Σ.Ν. σε ενδιάμεσες τιμές) είχε ως βάση την πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων και

όχι κορεσμένων. Τέλος λόγω της ελάχιστης πρόσληψης λίπους (~9%) από τους Ιάπωνες, τα επεισόδια Σ.Ν. ήταν και τα λιγότερα στη χώρα αυτή.

Γράφημα 2[117]

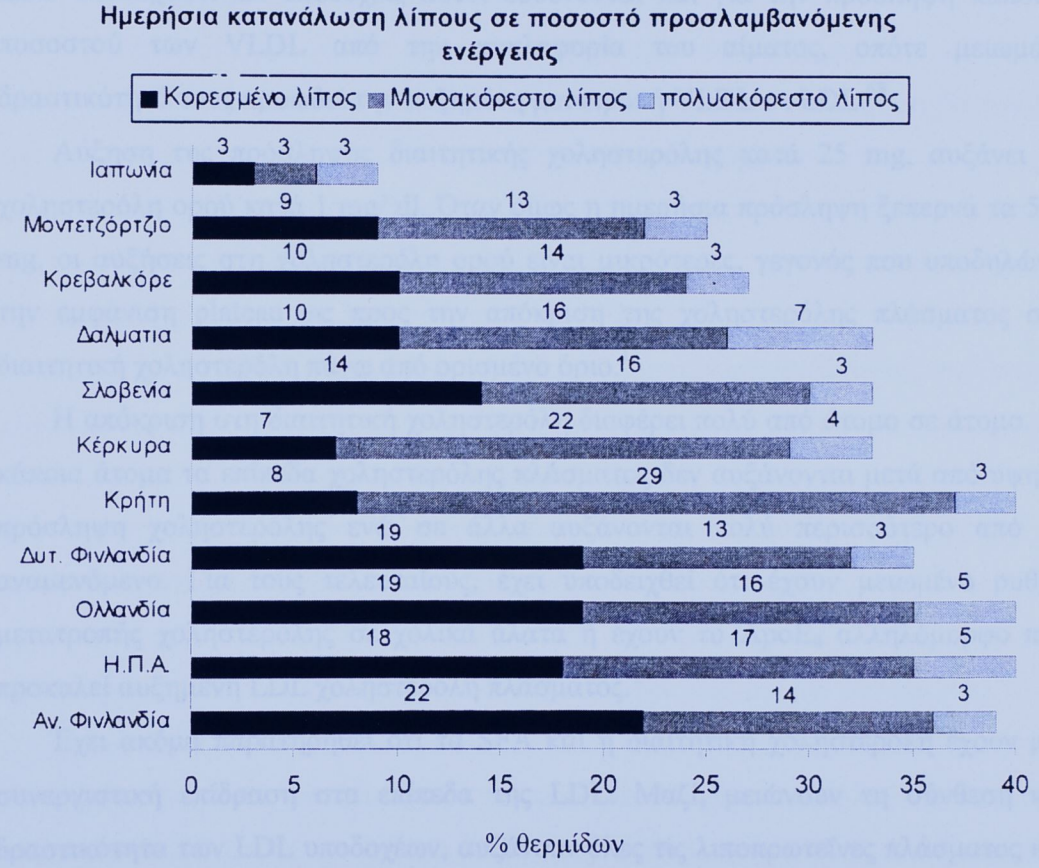


Επεισόδια Σ.Ν. την πενταετία

Από την άλλη μεριά, η ποσότητα του προσλαμβανόμενου λίπους σχετίζεται με την παχυσαρκία, με όλες τις μεταβολικές της συνέπειες, ενώ δίαιτες υψηλές σε λίπος αυξάνουν την έκταση της μεταγευματικής λιπαιμίας, συμβάλλοντας σε αυξημένο κίνδυνο για Σ.Ν. Δίαιτες όμως χαμηλές σε λίπος και επομένως πλούσιες σε CHO, δύνανται να αυξήσουν τα TG νηστείας, να μειώσουν την HDL-χοληστερόλη και όπως έχει προαναφερθεί να προάγουν τη δημιουργία LDL_{III}. Επιπλέον έχει βρεθεί ότι οι δίαιτες αυτές μειώνουν την LDL χοληστερόλη μόνο όταν συνοδεύονται και από μείωση της πρόσληψης SFA.[1]

Όπως θα δούμε παρακάτω όλες αυτές οι παράμετροι ως προς το λίπος έχουν ληφθεί υπόψη των υπεύθυνων φορέων για διατροφικές οδηγίες, με σκοπό την αντιστάθμιση αντικρουόμενων επιπτώσεων και την επίτευξη της επιθυμητής μεταβολικής ισορροπίας.

Γράφημα 3[117]



- ***<u>Διαιτητική χοληστερόλη</u>***

Η πρόσληψη χοληστερόλης από τη δίαιτα ανεβάζει τα επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης στο αίμα αλλά σε χαμηλότερο βαθμό απ' ότι τα SFA.[67]

Υψηλή πρόσληψη διαιτητικής χοληστερόλης δεν αυξάνει μόνο τον αριθμό των κυκλοφορούντων LDL αλλά επίσης το μέγεθος και τη σύστασή τους: οι LDL μεγαλώνουν σε μέγεθος και εμπλουτίζονται σε εστέρες χοληστερόλης.[68]

Πειραματικές έρευνες in vitro και in vivo έχουν δείξει ότι ο μηχανισμός δράσης της διαιτητικής χοληστερόλης οφείλεται στη μείωση της δραστικότητας των LDL υποδοχέων, ενώ οι Packard et al παρατήρησαν και αύξηση στο ρυθμό σύνθεσης των

LDL. Το τελευταίο μπορεί και πάλι να οφείλεται στη μειωμένη δραστικότητα των LDL υποδοχέων. Οι υποδοχείς αυτοί ευθύνονται και για την πρόσληψη κάποιου ποσοστού των VLDL από την κυκλοφορία του αίματος, οπότε μειωμένη δραστικότητά τους προωθεί την αυξημένη μετατροπή VLDL σε LDL.[68]

Αύξηση της πρόσληψης διαιτητικής χοληστερόλης κατά 25 mg, αυξάνει τη χοληστερόλη ορού κατά 1 mg/ dl. Όταν όμως η ημερήσια πρόσληψη ξεπερνά τα 500 mg, οι αυξήσεις στη χοληστερόλη ορού είναι μικρότερες, γεγονός που υποδηλώνει την εμφάνιση plateau ως προς την απόκριση της χοληστερόλης πλάσματος στη διαιτητική χοληστερόλη πάνω από ορισμένο όριο.[1]

Η απόκριση στη διαιτητική χοληστερόλη διαφέρει πολύ από άτομο σε άτομο. Σε κάποια άτομα τα επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος δεν αυξάνονται μετά από υψηλή πρόσληψη χοληστερόλης ενώ σε άλλα αυξάνονται πολύ περισσότερο από το αναμενόμενο. Για τους τελευταίους, έχει υποδειχθεί ότι έχουν μειωμένο ρυθμό μετατροπής χοληστερόλης σε χολικά άλατα ή έχουν το $ApoE_4$ αλληλόμορφο που προκαλεί αυξημένη LDL χοληστερόλη πλάσματος.[1]

Έχει ακόμα παρατηρηθεί ότι τα SFA και η διαιτητική χοληστερόλη έχουν μια συνεργιστική επίδραση στα επίπεδα της LDL. Μαζί, μειώνουν τη σύνθεση και δραστικότητα των LDL υποδοχέων, αυξάνουν όλες τις λιποπρωτεΐνες πλάσματος και μειώνουν το μέγεθος των χυλομικρών καθιστώντας τα περισσότερο αθηρογενή. [1]

Τέλος δεν πρέπει να ξεχνά κανείς ότι η χοληστερόλη βρίσκεται σε τρόφιμα που είναι πλούσια σε SFA οπότε μείωση ή αύξηση της πρόσληψης διαιτητικών SFA προκαλεί και την αντίστοιχη πρόσληψη χοληστερόλης.

- ***<u>Υδατάνθρακες (CHO)</u>***

Οι CHO θεωρούνται ουδέτεροι ως προς την επίδρασή τους στη χοληστερόλη αίματος, αφού αν αντικαταστήσουν τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, επαναφέρουν τη δραστικότητα των LDL-υποδοχέων στα φυσιολογικά επίπεδα. Δηλαδή επιδρούν όπως και το ελαϊκό οξύ στη συγκέντρωση της LDL-χοληστερόλης.[68]

Λόγω αυτής της ουδετερότητας των CHO, συστήνονται ακόμα και σήμερα δίαιτες πλούσιες σε CHO και χαμηλές σε λίπος για τη ρύθμιση των επιπέδων

χοληστερόλης στο αίμα. Οι δίαιτες όμως αυτές, εκτός από την ευεργετική μείωση της LDL, συνοδεύονται και από ανεπιθύμητες επιπτώσεις.

Υψηλή πρόσληψη CHO έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση, όχι μόνο των μεταγευματικών TG πλάσματος αλλά και των TG νηστείας, συμπεριλαμβανομένων και των καταλοίπων των TRL. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί που εξηγούν αυτή την επίδραση των CHO είναι η αυξημένη σύνθεση VLDL και ο μειωμένος καταβολισμός και εκκαθάριση των CM, VLDL και των καταλοίπων τους από την κυκλοφορία του αίματος λόγω μείωσης της δραστικότητας της LPL.[118,119]

Η πρόσληψη CHO ενεργοποιεί τη de novo λιπογένεση αυξάνοντας την εισροή γλυκόζης ή φρουκτόζης στη γλυκολυτική πορεία και τελικά τη βιοδιαθεσιμότητα του προδρόμου των λιπαρών οξέων, ακετυλοσυνενζύμου Α. Ταυτόχρονα αυξάνεται και η δραστικότητα των ενζύμων σύνθεσης λιπαρών οξέων. Επιπλέον, έχει βρεθεί σε αρουραίους ότι δίαιτες πλούσιες σε φρουκτόζη, αυξάνουν την ηπατική σύνθεση TG, προάγοντας την απελευθέρωση NEFA από το λιπώδη ιστό, και πιθανότατα καθυστερώντας και την εκκαθάριση των TRL από την κυκλοφορία του αίματος.[119]

Η σουκρόζη και η φρουκτόζη αυξάνουν τα επίπεδα TG περισσότερο απ' ότι η γλυκόζη, ενώ γενικά, υποδεικνύεται ότι τα απλά σάκχαρα προκαλούν μεγαλύτερη αύξηση στα TG απ' ότι σύνθετοι CHO (π.χ. άμυλο) χωρίς όμως αυτό να είναι αποδεδειγμένο σε ανθρώπους.[68]

Μία άλλη ανεπιθύμητη επίδραση της υψηλής πρόσληψης CHO είναι η τροποποίηση των μεγάλων LDL προς μικρές και πυκνές (φαινότυπος Β). Η έρευνα των Krauss και Dreon έδειξε ότι παρόλο που μια δίαιτα χαμηλή σε λίπος μειώνει σημαντικά την LDL χοληστερόλη, η μετάβαση στη δίαιτα αυτή προκαλεί τη μετατροπή του 44% των φαινότυπου Α ατόμων σε φαινότυπου Β άτομα, γεγονός που συμβάλλει σε υψηλό κίνδυνο αθηροσκλήρωσης.[119]

Σ' ότι αφορά την HDL, οι CHO μειώνουν τα επίπεδά της αν αντικαταστήσουν διαιτητικά λιπαρά οξέα. Η αύξηση των TG στο αίμα, προάγει την ουδέτερη ανταλλαγή λιπιδίων μεταξύ HDL και TRL.[68] Ως αποτέλεσμα, η HDL εμπλουτισμένη σε TG καταβολίζεται πιο γρήγορα από τα νεφρά.[24] Παρόλο που οι πληθυσμοί που καταναλώνουν χρόνια δίαιτες χαμηλές σε λίπος έχουν χαμηλότερη HDL χοληστερόλη από πληθυσμούς σε υψηλού λίπους δίαιτα, τα ποσοστά Στεφανιαίας Νόσου, είναι χαμηλότερα. Φαίνεται ότι σ' αυτούς τους πληθυσμούς, η ενεργειακή πρόσληψη καλύπτει οριακά τις ενεργειακές ανάγκες και ο χαμηλός Δείκτης Μάζας Σώματος μετριάζει την επίδραση της υψηλής σε CHO δίαιτα στη μείωση της HDL.[68]

Σε καταστάσεις ινσουλινοαντοχής, όπως ο μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης, το σύνδρομο Χ και Αθηρογενετικός Λιποπρωτεϊνικός Φαινότυπος, ο κίνδυνος Σ.Ν. είναι μεγάλος και οφείλεται στο διαταραγμένο μεταβολισμό των TG και των συνεπειών του (LDL_{III}, ↓ HDL). Η μελέτη της επίδρασης των CHO στις καταστάσεις αυτές έδειξε ότι ακόμα και 55% πρόσληψη CHO επί της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας (30% λίπος, 15% πρωτεΐνη), οδηγεί σε υψηλότερες συγκεντρώσεις μεταγευματικών TG και TG νηστείας από τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις TG μετά από δίαιτα υψηλή σε λίπος (45% λίπος).[119]

Σε αντίθεση με τα παραπάνω δεδομένα, έρχεται η έρευνα των Turley et al[120] η οποία έδειξε ότι μια αυτοεπιλεγόμενη δίαιτα χαμηλή σε λίπος και πλούσια σε λαχανικά, όσπρια, φρούτα και δημητριακά, μειώνει την ολική και την LDL-χοληστερόλη σε άνδρες με μέτρια υπερχοληστερολαιμία, σε βαθμό αξιοσημείωτο ως προς τη μείωση του κινδύνου για Σ.Ν. Σ' ότι αφορά τα TG και την HDL-χοληστερόλη βρέθηκε ότι αντικατάσταση των 2/3 των διαιτητικών SFA από CHO (πρόσληψη CHO 59%) είχε πολύ μικρή επίδραση στις συγκεντρώσεις τους. Παράλληλα παρατηρήθηκε και μέτρια μείωση του βάρους των ατόμων που συμμετείχαν στην έρευνα, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει την απουσία των ανεπιθύμητων επιδράσεων της υψηλής πρόσληψης CHO.

Ακόμη, έχει βρεθεί ότι η σταδιακή εισαγωγή υψηλών ποσοτήτων CHO στη δίαιτα, απέτρεψε την υπερτριγλυκεριδαιμική επίδραση που παρατηρήθηκε μετά από απότομη πρόσληψη δίαιτας πλούσιας σε CHO. Τέλος, ο συνδυασμός δίαιτας χαμηλής σε λίπος και υψηλής σε CHO με ιχθυέλαια φαίνεται να αποτρέπει την αύξηση της συγκέντρωσης των TG νηστείας, αλλά όχι όμως και την αύξηση των μεταγευματικών TG.[119]

- ***Πρωτεΐνη***

Οι Wolfe και Giovannetti,[121] εξέτασαν την επίδραση δίαιτας πλούσιας σε πρωτεΐνη (23%) και χαμηλής σε CHO (53%) σε σχέση με δίαιτα πλούσια σε CHO (65%) και χαμηλή σε πρωτεΐνη (11%) σε μετρίως υπερχοληστερολαιμικά άτομα. Η αντικατάσταση των CHO με πρωτεΐνη μείωσε σημαντικά τις συγκεντρώσεις LDL

χοληστερόλης (κατά 6,4%) και TG (κατά 23%) και αύξησε την HDL χοληστερόλη (κατά 12%).

Η ευεργετική επίδραση της υψηλής πρόσληψης πρωτεΐνης δεν αποδίδεται μόνο στην επερχόμενη μείωση της πρόσληψης CHO που όπως έχει προαναφερθεί μειώνουν την HDL και αυξάνουν τα TG πλάσματος (και μειώνουν την LDL-χοληστερόλη όταν αντικαθιστούν κορεσμένα ή trans λιπαρά οξέα). Έχει βρεθεί σε αρουραίους ότι δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνη μειώνει και την έκκριση TG, δρώντας απευθείας στα ηπατοκύτταρα.[122]

Επιπλέον το αμινοξύ αργινίνη (Arg) ενεργοποιεί τη σύνθεση του NO και μπορεί να προάγει την "ανάπαυση" των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και να καταστείλει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων,[12] ενώ έχει βρεθεί ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ διαιτητικής πρωτεΐνης και συγκέντρωσης ομοκυστεΐνης πλάσματος.[124]

Πειραματικές έρευνες σε λαγούς και αρουραίους, υποδεικνύουν ότι δίαιτες ζωικής πρωτεΐνης δρουν υπερχοληστερολαιμικά και αθηρογενετικά σε σχέση με δίαιτες πλούσιες σε φυτική πρωτεΐνη. Αντίθετα, στην προοπτική έρευνα των Hu et al[123] που βασίστηκε στη Nurses' Health Study, βρέθηκε ότι δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνη – συμπεριλαμβανομένης και της ζωικής – και χαμηλή σε CHO μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο Σ.Ν.

Μία μετα-ανάλυση 38 ελεγχόμενων ερευνών σε ανθρώπους,[125] έδειξε ότι η αντικατάσταση ζωικής πρωτεΐνης με πρωτεΐνη σόγιας, μείωσε σημαντικά την ολική και την LDL-χοληστερόλη. Το εύρημα αυτό, υποδεικνύει ότι αύξηση της πρωτεϊνικής πρόσληψης από φυτικής προέλευσης τρόφιμα, οδηγεί σε μεγαλύτερο όφελος σ' ότι αφορά τα καρδιαγγειακά, λόγω μειωμένης πρόσληψης SFA και χοληστερόλης και αυξημένης πρόσλιψης διαιτητικών ινών και αντιοξειδωτικών ουσιών.

Η αύξηση της πρόσληψης πρωτεϊνης και ειδικά της ζωικής πρωτεϊνης προς αντικατάσταση των λιγότερο ευεργετικών CHO, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή αφού συνήθως η υψηλή πρωτεϊνική πρόσληψη συνοδεύεται και από υψηλή πρόσληψη κορεσμένου λίπους και χοληστερόλης, ενώ μπορεί να επιδεινώνει άλλες ασθένειες όπως οι νεφροπάθειες και η οστεοπόρωση.[123]

- ***Διαιτητικές Ίνες***

Οι διαιτητικές ίνες ή φυτικές ίνες αποτελούν μια ομάδα μη θρεπτικών φυτικών συστατικών που έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό το γεγονός ότι δε διασπώνται από τα ένζυμα του πεπτικού σωλήνα του ανθρώπου.[126]

Κατηγοριοποιούνται σε 2 κύριες υποομάδες ανάλογα με τη διαλυτότητά τους στο νερό. Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζεται η κατηγοριοποίηση των φυτικών ινών και οι κύριες πηγές τους στη διατροφή.[92]

Πίνακας 14[92]
Κατηγοριοποίηση διαιτητικών ινών και κύριες διατροφικές πηγές

Διαιτητικές ίνες		**Κύριες πηγές τροφίμων**
Υδατοδιαλυτές	Κόμμεα Κόλλες Psyllium Πηκτίνες Guar Μερικές ημικυτταρίνες	Βρώμη, όσπρια, guar, κριθάρι, σίκαλη, μήλο, κίτρα, φράουλες, καρότα, και άλλα φρούτα και λαχανικά
Μη υδατοδιαλυτές	Κυτταρίνες Λιγνίνες Υπόλοιπες ημικυτταρίνες	Αλεύρι σίτου ολικής άλεσης, πίτουρο, σιτάρι, καστανό ρύζι, δημητριακά ολικής άλεσης, λαχανικά, όσπρια, φρούτα

Τα τελευταία 20 χρόνια πολυάριθμες μελέτες εξέτασαν τη σχέση μεταξύ διαιτητικών ινών και κινδύνου για Σ.Ν. Αξιοσημείωτα, όλες αυτές οι έρευνες υποδεικνύουν ότι υπάρχει αρνητική σχέση μεταξύ της κατανάλωσης διαιτητικών ινών και της νόσου αυτής. Οι φυτικές ίνες και ειδικότερα οι υδατοδιαλυτές, δρουν προστατευτικά μειώνοντας τα επίπεδα της ολικής και της LDL χοληστερόλης ορού.[127]

Η πρόσφατη μετα-ανάλυση των Brown et al[126] αξιολόγησε 67 ελεγχόμενες κλινικές έρευνες ώστε να υπολογιστεί ο βαθμός μείωσης της LDL χοληστερόλης από πηκτίνες, πίτουρο βρώμης, guar και psyllium. Η πρόσληψη 2-10 gr/ ημέρα των υδατοδιαλυτών αυτών φυτικών ινών συσχετίστηκε με μικρή αλλά σημαντική μείωση

της ολικής (-1,74 mg/dl ανά 1gr προσλαμβανόμενων υδατοδιαλυτών ινών), και της LDL χοληστερόλης (-2,2 mg/dl ανά 1 gr προσλαμβανόμενων υδατοδιαλυτών φυτικών ινών). Παρατηρήθηκε μία μικρή και στατιστικά ασήμαντη μείωση της HDL-χοληστερόλης, ενώ τα TG πλάσματος παρέμειναν ανεπηρέαστα. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι επιδράσεις των διαφόρων φυτικών ινών, ήταν παρόμοιες χωρίς σημαντικές διαφοροποιήσεις.

Μεταγενέστερη όμως μετα-ανάλυση των Anderson et al,[128] 8 κλινικών ερευνών για την επίδραση του psyllium, κατέληξε σε μεγαλύτερη υποχοληστερολαιμική επίδραση. Πρόσληψη 10,2 gr psyllium/ ημέρα μείωσε την ολική χοληστερόλη κατά 4% και την LDL χοληστερόλη κατά 7% (ή –2,2 mg/dl ανά 1 gr προσλαμβανόμενου psyllium). Και πάλι τα επίπεδα της HDL-χοληστερόλης και των TG ορού παρέμειναν ανεπηρέαστα. Επιπλέον, πρόσληψη psyllium ≤ 20,4 gr/ ημέρα βρέθηκε καλά ανεκτή από τα εξεταζόμενα άτομα και ασφαλής χωρίς την εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων παρενεργειών ή κλινικών συμπτωμάτων (π.χ. επιγαστρικός πόνος, διάρροια, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία).

Πληροφορίες για το μηχανισμό δράσης των φυτικών ινών στη μείωση του κινδύνου για Σ.Ν. προέρχονται από μελέτες σε ζώα. Έχουν παρατηρηθεί επιδράσεις στην εντεροηπατική κυκλοφορία, στο λιποπρωτεϊνικό μεταβολισμό, στην αρτηριακή πίεση, στην παχυσαρκία, στο διαβήτη και την ινσουλινοαντοχή, καθώς και σε αιμοστατικούς παράγοντες.

Η κύρια δράση των υδατοδιαλυτών φυτικών ινών συμβαίνει στον εντερικό αυλό.[127] Εκεί δεσμεύουν τα χολικά άλατα επηρεάζοντας το σχηματισμό μικυλλίων και οδηγούν σε μειωμένη απορρόφηση χολικών αλάτων αλλά και διαιτητικών λιπαρών. Ελαττωμένη επιστροφή χολικών αλάτων στο ήπαρ και ελαττωμένη μεταφορά χοληστερόλης σ' αυτό μέσω των CM, έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση των ηπατικών αποθηκών χολικών αλάτων και χοληστερόλης. Τότε, από την εναπομένουσα ηπατική χοληστερόλη, ευνοείται η σύνθεση χολικών αλάτων και όχι λιποπρωτεϊνών. Ακόμη, η εξάντληση των ηπατικών αποθηκών χοληστερόλης ασκεί θετική παλίνδρομη ρύθμιση στην έκφραση των LDL υποδοχέων ώστε να προσληφθεί χοληστερόλη από τις λιποπρωτεΐνες πλάσματος. Έτσι απομακρύνονται οι LDL από την κυκλοφορία του αίματος, συνεισφέροντας και στη μείωση της ολικής χοληστερόλης.[129]

Ένας άλλος μηχανισμός δράσης των υδατοδιαλυτών φυτικών ινών στη μείωση της LDL και ολικής χοληστερόλης, είναι μέσω της ζύμωσής τους από την εντερική χλωρίδα. Η διαδικασία αυτή έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου (Short Chain Fatty Acids: SCFA) κυρίως ακετοξικού, προπιονικού και βουτυρικού οξέος.[127] Η κατανάλωση δίαιτας πλούσιας σε φυτικές ίνες, ευνοεί το σχηματισμό του προπιονικού οξέος που επηρεάζει το λιπιδικό μεταβολισμό. Το προπιονικό οξύ καταστέλλει τη σύνθεση χοληστερόλης και λιπιδίων στο ήπαρ και επομένως την έκκριση VLDL στην κυκλοφορία του αίματος.[127,129]

Γενικά οι υδατοδιαλυτές φυτικές ίνες ευνοούν το σχηματισμό των μεγάλων VLDL1 (πλούσιων σε TG) που μετατρέπονται σε μικρό βαθμό σε LDL, και προσλαμβάνονται γρηγορότερα από τους LDL υποδοχείς. Οι παραγόμενες LDL είναι επίσης φτωχές σε εστέρες χοληστερόλης κάτι που μπορεί να οφείλεται και στη μειωμένη δραστικότητα της CETP που παρατηρείται μετά από πρόσληψη υδατοδιαλυτών φυτικών ινών.[129]

Η πρόσληψη διαιτητικών ινών, παίζει ρόλο και στον έλεγχο της παχυσαρκίας που αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου Σ.Ν. Δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες προκαλεί αυξημένο και παρατεταμένο αίσθημα του κορεσμού, οδηγώντας σε μείωση της όρεξης και τελικά της προσλαμβανόμενης ενέργειας.[127]

Σ' ότι αφορά το σακχαρώδη διαβήτη, έχει βρεθεί ότι δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες, βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και μειώνει τη συγκέντρωση ινσουλίνης στον ορό. Πρόσληψη 35 gr φυτικών ινών/ ημέρα σε μορφή καρπών, δημητριακών, ξερών φασολιών, λαχανικών και φρούτων, από διαβητικούς τύπου Ι μείωσε τις βασικές απαιτήσεις σε ινσουλίνη και αύξησε το ποσό CHO που απομακρύνονταν από την κυκλοφορία του αίματος ανά μονάδα ινσουλίνης. Επιπλέον, πρόσληψη 45 gr φυτικών ινών/ ημέρα βελτίωσε σημαντικά το γλυκαιμικό έλεγχο σε διαβητικούς τύπου ΙΙ. Γενικά, τρόφιμα πλούσια σε φυτικές ίνες απορροφώνται αργά και ανεβάζουν αργά και σταδιακά τη γλυκόζη στο αίμα.[127]

Σε σχέση με τους αιμοστατικούς παράγοντες, δίαιτες χαμηλές σε λίπος και πλούσιες σε φυτικές ίνες, οδήγησαν σε μείωση του παράγοντα πήξης VII, και της πηκτικής δραστηριότητας και σε αύξηση της ινωδογονολυτικής δραστηριότητας.[127]

Πιο πρόσφατα βρέθηκε ότι πρόσληψη 15 gr/ ημέρα της υδατοδιαλυτής πηκτίνης για 1 μήνα μείωσε εκτός από την LDL και την ολική χοληστερόλη και την Lp(a), και αύξησε τη διαπεραστικότητα του ινώδους δικτύου – τροποποιώντας πιθανώς τη σύνθεσή του - αλλά χωρίς να αλλάζει τα επίπεδα ινωδογόνου πλάσματος.[130]

Εκτός από τις υδατοδιαλυτές διαιτητικές ίνες που φαίνονται στον Πίνακα 14 έχουν περιγραφεί και κάποιες νέες υδατοδιαλυτές διαιτητικές ίνες με ανάλογες υποχοληστερολαιμικές επιδράσεις. Τέτοιες είναι η Konjacmannan, η ispaghula husk, η β-γλυκάνη μαγιάς και το κόμμι λιναριού.[130] Συμπλήρωμα 15 gr β-γλυκάνης από μαγιά την ημέρα, οδήγησε σε 8% μείωση της LDL και της HDL χοληστερόλης μετά από 2 μήνες,[129] ενώ πρόσληψη 5-25 gr ispaghula husk/ ημέρα οδήγησε σε μείωση της ολικής χοληστερόλης έως και 20%.[130]

Τα τελευταία χρόνια, το ενδιαφέρον των ερευνητών προσανατολίζεται και στη δράση των μη υδατοδιαλυτών φυτικών ινών που περιέχονται κυρίως σε άλευρα και δημητριακά ολικής άλεσης. Η Adventist Health Study[131] έδειξε μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης ψωμιού από σιτάρι ολικής άλεσης και του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου, ιδίως του μη θανατηφόρου.

Στην Iowa Women's Health Study[132] οι Jacobs et al παρατήρησαν ότι όσο πιο αυξημένη ήταν η πρόσληψη καρπών από 34.492 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τόσο χαμηλότερος ήταν ο κίνδυνος στεφανιαίου θανάτου.

Τα παραπάνω αποτελέσματα συμφωνούν και με τα ευρήματα της Nurses' Health Study[133] που εξέτασε την πρόσληψη αλεύρων και δημητριακών ολικής άλεσης από γυναίκες, στον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Αύξηση 5 gr/ ημέρα φυτικών ινών από δημητριακά συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου για Στεφανιαία Νόσο κατά 37%. Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι τα άτομα της έρευνας είχαν γενικότερες υγιείς συνήθειες όπως λιγότερο κάπνισμα, περισσότερη άσκηση και μεγαλύτερη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών.

Οι έρευνες των Neal και Balm και Rimm et al, υποδεικνύουν ότι η πρόσληψη φυτικών ινών από δημητριακά είναι αυτή που έχει την ισχυρότερη αρνητική συσχέτιση με τη Σ.Ν.[127] Το εύρημα αυτό προκαλεί έκπληξη αν σκεφτεί κανείς ότι στις περισσότερες περιπτώσεις τα δημητριακά προέρχονται από σιτάρι και ότι το πίτουρο σίτου έχει μικρότερη υποχοληστερολαιμική δράση από το πίτουρο βρώμης ή το psyllium, πηγές υδατοδιαλυτών φυτικών ινών. Μάλιστα έχει βρεθεί ότι πρόσληψη ~20gr ινών από πίτουρο σίτου για 2-4 εβδομάδες από υπερχοληστερολαιμικά και φυσιολογικά άτομα δεν επέφερε καμία αλλαγή στην ολική χοληστερόλη ή στο λόγο LDL/HDL.[130]

Εκτός από τις φυτικές ίνες, τα ανθεκτικά άμυλα, οι φρουκτοολιγοσακχαρίτες, η ινουλίνη και κάποια άλλα σάκχαρα, επίσης δεν απορροφώνται από το λεπτό έντερο. Ζυμώνονται όμως στο κόλον σε SCFA, με το προπιονικό να μειώνει την ηπατική

σύνθεση χοληστερόλης. Η ινουλίνη που ανήκει στις φρουκτάνες, απαντάται κυρίως στις αγγινάρες, στα κρεμμύδια, στα σκόρδα, στις μπανάνες, στα σπαράγγια και στο σιτάρι. Πρόσληψη 18 gr ινουλίνης ανά ημέρα από 21 υπερχοληστερολαιμικούς άνδρες και γυναίκες μείωσε την LDL χοληστερόλη κατά 7,4% και 12,3% αντίστοιχα στα δυο φύλα. Άλλες μελέτες δεν έχουν δείξει ανάλογη επίδραση αλλά έχει παρατηρηθεί μείωση των TG. Από τα μη απορροφήσιμα σάκχαρα, η λακτουλόζη έχει μελετηθεί περισσότερο και έχει βρεθεί ότι ανεβάζει τη χοληστερόλη ορού λόγω του ότι ευνοεί την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων ακετοξικού οξέος.[130]

Οι περισσότερες έρευνες που αφορούν τις φυτικές ίνες, μελετούν τρόφιμα που είναι πλούσια σε αυτές όπως τα όσπρια, τα δημητριακά, τα φρούτα και τα λαχανικά και όχι τις φυτικές ίνες καθ' αυτές. Γι' αυτό και όταν αξιολογείται η επίδρασή τους στον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η παρουσία άλλων συστατικών των τροφίμων αυτών που θεωρούνται προστατευτικά όπως είναι τα ω-6 και ω-3 λιπαρά οξέα, τα αντιοξειδωτικά και τα φωτοχημικά. Δεν έχει λοιπόν πλήρως αποσαφηνιστεί αν η βελτίωση συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου οφείλεται και σε ποιο βαθμό στις διαιτητικές ίνες, στην παρουσία άλλων συστατικών ή και στα δύο. Επιπλέον, δε θα πρέπει να αγνοείται το γεγονός ότι τις περισσότερες φορές η κατανάλωση των παραπάνω τροφίμων συμβαίνει από άτομα με ένα γενικότερο υγιεινό τρόπο ζωής (λιγότερο κάπνισμα, αυξημένη φυσική δραστηριότητα, καλύτερες διατροφικές συνήθειες) που μπορεί να αποτελεί συγχητικό παράγοντα ως προς την εκτίμηση των επιδράσεων των φυτικών ινών.

Από τη συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη των 25-30 gr φυτικών ινών, 10-25 gr θα πρέπει να προέρχονται από υδατοδιαλυτές ίνες.[30]

- ***Αντιοξειδωτικά***

Η θεωρία ότι η οξειδωτική τροποποίηση της LDL, συνεισφέρει στην έναρξη του σχηματισμού της αθηρωματικής πλάκας, οδήγησε το επιστημονικό ενδιαφέρον στην έρευνα των λεγόμενων αντιοξειδωτικών ουσιών ως πιθανών προστατευτικών παραγόντων από την οξείδωση και τελικά από την αθηρογένεση.[135]

Γενικά, επιδημιολογικές μελέτες, υποδεικνύουν ότι οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες, μειώνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, αλλά τυχαιοποιημένες

κλινικές έρευνες δεν επιβεβαιώνουν τη θεωρία αυτή, δίνοντας ασταθή και αντικρουόμενα αποτελέσματα.[134,135]

Υποστηρίζεται ότι η οξειδωτική καταστροφή συμβαίνει όταν τα προστατευτικά αντιοξειδωτικά συστήματα του οργανισμού έχουν εξαντληθεί ή ανεπαρκούν στο να αντιμετωπίσουν έντονο οξειδωτικό stress.[135] Δεδομένης και της σύγχρονης άποψης για αύξηση της πρόσληψης ακόρεστων λιπαρών οξέων που είναι επιδεκτικά σε οξείδωση -και ιδιαίτερα τα πολυακόρεστα -, δίνεται όλο και μεγαλύτερη έμφαση στην αύξηση της πρόσληψης αντιοξειδωτικών ουσιών, είτε μέσω διατροφής είτε μέσω συμπληρώματος. Τα κυριότερα αντιοξειδωτικά που έχουν ερευνηθεί περισσότερο είναι η βιταμίνη Ε (vit-E), η βιταμίνη C (vit-C), τα καροτενοειδή και τα φλαβονοειδή.

Βιταμίνη Ε (vit-E)

Υπάρχουν δύο τάξεις ενώσεων που έχουν δράση vit-E: οι τοκοφερόλες και οι τοκοτριενόλες. Κάθε τάξη αποτελείται από 4 ισομερή (α-, β-, γ-, δ-τοκοφερόλη και α-, β-, γ-, δ-τοκοτριενόλη) το καθένα από τα οποία έχει διαφορετική βιολογική δραστικότητα και δραστηριότητα.[66] Διατροφικές πηγές πλούσιες σε vit-E είναι τα σπορέλαια, οι ξηροί καρποί, το αβοκάντο, τα δημητριακά ολικής άλεσης, τα αυγά και τα πράσινα λαχανικά.[92]

Η vit-E και κυρίως η α-τοκοφερόλη και δευτερευόντως η γ-τοκοφερόλη είναι το κύριο λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό που βρίσκεται στο μόριο της LDL.[136] In vitro μελέτες, έχουν δείξει ότι η α-τοκοφερόλη, προστατεύει την LDL από οξείδωση, οξειδούμενη η ίδια, και επιπλέον, αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, τη συσσώρευση και συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων και των μονοκυττάρων. Επίσης, μερικές μελέτες σε ζώα έχουν δείξει μείωση στην ανάπτυξη της ενδοθηλιακής βλάβης με χορήγηση συμπληρωμάτων vit-E.[137,138,139] Η χορήγηση συμπληρωμάτων σε ανθρώπους, έχει οδηγήσει σε μειωμένη επιδεκτικότητα της LDL σε οξείδωση, μειωμένη παραγωγή F_2-ισοπροστανών στα ούρα, μειωμένη συσσώρευση αιμοπεταλίων και αντιφλεγμονώδη επίδραση.[137] Αυτές οι επιδράσεις όμως της vit-E, παρατηρούνται όταν αυτή προσλαμβάνεται σε ποσότητες πολύ υψηλότερες των συνιστώμενων ημερήσιων διαιτητικών προσλήψεων (10 IU/ ημέρα).[135]

Στην Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly,[140] παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων των vit-E μείωσε τη θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία και κυρίως από Σ.Ν., υποδεικνύοντας την προστατευτική τους επίδραση σε ηλικιωμένους. Αντίθετα στη Rotterdam Study[141] που μελετήθηκαν και πάλι ηλικιωμένοι, η διαιτητική τώρα πρόσληψη vit-E δε συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου, αποτέλεσμα που συνηγορεί με αποτελέσματα προηγούμενων ερευνών που μελετήθηκε η διαιτητική πρόσληψη vit-E και όχι η χρήση συμπληρωμάτων.

Στη U.S. Male Health Professionals' Study,[142] η υψηλή πρόσληψη vit-E, συσχετίστηκε αρνητικά με τον κίνδυνο Σ.Ν., ενώ παρόμοια προστατευτική επίδραση παρατηρήθηκε και στη Nurses' Health Study,[143] αλλά μόνο σε άτομα που έπαιρναν συμπληρώματα για περισσότερο από 2 χρόνια.

Οι Jialal et al[137] στην ανασκόπησή τους, εξετάζουν τις πέντε μεγαλύτερες προοπτικές κλινικές έρευνες που μελέτησαν την επίδραση της χορήγησης συμπληρωμάτων α-τοκοφερόλης, στα καρδιαγγειακά επεισόδια. Πρόκειται για τις: i) Alpha-Tocopherol Beta-Carotene (ATBC) Study,[144] ii) Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS),[145] iii) Gruppo Italiano per lo Studio della Supravivenza nell' Infarto miocardico (GISSI) Study,[82] iv) Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study[146] και v) Secondary Prevention with Antioxidants of Cardiovascular disease in End-stage renal disease (SPACE).[147]

Η ATBC έρευνα,[144] έδειξε ότι χορήγηση 50 IU/ημέρα συνθετικής vit-E για 6 χρόνια σε καπνιστές 50-69 ετών με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, δεν είχε σημαντική επίδραση στη συχνότητα στεφανιαίων επεισοδίων ή θανατηφόρας Σ.Ν. αλλά επέφερε σημαντική μείωση στο σχετικό κίνδυνο μη θανατηφόρας Σ.Ν. Περαιτέρω αναλύσεις, έδειξαν ότι το συμπλήρωμα α-τοκοφερόλης σχετίστηκε και με μείωση της συχνότητας στηθάγχης.[137]

Η CHAOS έρευνα[145] επίσης δευτερογενούς πρόσληψης που εξέτασε 2002 ασθενείς, κατέληξε στο ότι η συμπληρωματική χορήγηση φυσικής vit-E 400-800 IU/ημέρα για 1 χρόνο, είχε ουσιαστική επίδραση στη μείωση της συχνότητας μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Ωστόσο παρατηρήθηκε μία μη στατιστικά σημαντική αύξηση των καρδιαγγειακών θανάτων.

Μία πολύ αξιόλογη έρευνα ήταν και η ιταλική GISSI[82] σε 11324 ασθενείς, επίσης με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου. Τα αποτελέσματά της έδειξαν ότι η χορήγηση 300 IU/ημέρα συνθετικής vit-E για 3,5 χρόνια δεν είχε επίδραση στη

θνησιμότητα και στο μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό. Αυτή η έρευνα ήταν η πρώτη που απέτυχε να επιβεβαιώσει την προστατευτική επίδραση της vit-E στα πρωτογενή εξεταζόμενα αποτελέσματα (primary endpoints). Θεωρήθηκε ότι επειδή οι ασθενείς ακολουθούσαν την ήδη υγιεινή Μεσογειακή Διατροφή που είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικά, η περαιτέρω χορήγηση vit-E αδυνατεί να οδηγήσει σε εμφανές προστατευτικό αποτέλεσμα. Αντίθετα οι εξεταζόμενοι πληθυσμοί των άλλων ερευνών είχαν χαμηλή πρόσληψη τροφίμων πλούσιων σε vit-E και άλλες αντιοξειδωτικές ουσίες. Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι σε πιο λεπτομερή ανάλυση των δεδομένων, βρέθηκε ότι υπήρξε μία σημαντική μείωση (20%) στους καρδιαγγειακούς θανάτους στην ομάδα της α-τοκοφερόλης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Τέλος, η δόση των 300 mg συνθετικής vit-E αντιστοιχεί περίπου σε 150 mg φυσικής vit-E, ποσότητα πολύ μικρή (όπως και της ATBC έρευνας) σε σχέση με αυτή που χρησιμοποιήθηκε στην CHAOS έρευνα.[136]

Και στη SPACE έρευνα[147] η δόση vit-E ήταν πολύ υψηλή (800 IU/ημέρα). Η χορήγηση α-τοκοφερόλης σε ασθενείς σε αιμοδιάλυση με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο, οδήγησε σε σημαντική μείωση του συνδυασμού: μυοκαρδιακού εμφράγματος, ισχαιμικού εγκεφαλικού, περιφερικής αγγειακής νόσου και ασταθούς στηθάγχης.

Η μόνη έρευνα που δεν έδειξε καμία απολύτως προστατευτική επίδραση της vit-E τόσο στην πρωτογενή, όσο και στη δευτερογενή πρόληψη ήταν η HOPE.[146] Η χορήγηση 400 IU/ημέρα vit-E για περίπου 4,5 χρόνια δεν οδήγησε σε εμφανές προστατευτικό αποτέλεσμα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Στην έρευνα αυτή όμως υπήρχαν κάποιοι συγχητικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της χορήγησης vit-E από φυσικές πηγές και της μη ύπαρξης δεδομένων της διατροφικής πρόσληψης αντιοξειδωτικών. Αυτό σημαίνει ότι η συγκέντρωση της α-τοκοφερόλης στο συμπλήρωμα, της πιο ικανής αντιοξειδωτικής μορφής της vit-E μπορεί να ήταν μικρή σε σχέση με τη συγκέντρωση των τοκοτριενολών.[137] Οι Mensink et al,[148] έδειξαν σε σχέση με το θέμα αυτό, ότι τα συμπληρώματα τοκοτριενολών δεν είχαν αξιόλογες θετικές επιδράσεις στο λιποπρωτεϊνικό προφίλ και τη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Οι ερευνητές της HOPE έρευνας – όπως και της GISSI έρευνας – συμπέραναν ότι ίσως είναι απαραίτητη μια πιο μακροπρόθεσμη θεραπεία με vit-E ώστε να παρατηρηθεί μια ευεργετική της επίδραση.

Δε θα πρέπει να αγνοηθεί το γεγονός ότι χορήγηση vit-E μεγαλύτερης των 1000 IU/ημέρα, είναι δυνατό να σχηματίσει μορφές ριζών λειτουργώντας ως

προοξειδωτικό.[13,138] Ακόμη, αν και το αποτέλεσμα αυτό δε συνηγορεί με τα αποτελέσματα άλλων ερευνών, στην ATBC έρευνα, το συμπλήρωμα α-τοκοφερόλης συνδέθηκε με αύξηση της συχνότητας αιμορραγικού εγκεφαλικού σε καπνιστές.[144]

Παρά τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των διαφόρων ερευνών, σε γενικές γραμμές υποδεικνύεται μια θετική δράση της βιταμίνης Ε, χωρίς όμως να έχουν καθοριστεί η βέλτιστη δόση, η μέθοδος κατανάλωσης vit-E: διαιτητικά ή ως συμπλήρωμα, ούτε και η διάρκειά της.[135] Επιπλέον, δεν έχουν διερευνηθεί επαρκώς οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της χρήσης συμπληρωμάτων, ενώ φαίνεται ότι άτομα "κορεσμένα" σε vit-E δεν έχουν πρόσθετο όφελος από αυτά.[137]

Έτσι, είναι νωρίς ακόμα για την εξαγωγή οριστικών οδηγιών για τη vit-E. Κάποιοι επιστήμονες υποστηρίζουν ότι η vit-E ίσως να είναι πιο αποτελεσματική και χρήσιμη στην πρωτογενή πρόληψη.[152] Ουσιαστικά ευεργετικά αποτελέσματα όμως έχουν παρατηρηθεί στη δευτερογενή πρόληψη και επομένως συμπλήρωμα, θα μπορούσε να δοθεί σε άτομα υψηλού κινδύνου ή με πιστοποιημένη Σ.Ν. λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις για αύξηση της πρόσληψης ακόρεστων λιπαρών οξέων, τις πιθανές παρενέργειες και ότι η απαιτούμενη χορηγούμενη ποσότητα για την εμφάνιση αποτελέσματος, είναι τουλάχιστον 100 IU/ημέρα.[135]

Βασιζόμενοι στα τρέχοντα δεδομένα, συστήνεται αυξημένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών πλούσιων σε vit-E και στην πρωτογενή και στη δευτερογενή πρόληψη.

Βιταμίνη C (vit-C)

Η vit-C (ασκορβικό οξύ) είναι ένα υδατοδιαλυτό αντιοξειδωτικό που υπάρχει σε αφθονία στα ωμά φρούτα και λαχανικά, ενώ με το μαγείρεμα, καταστρέφεται σημαντική ποσότητά της.[150]

Τα ερευνητικά αποτελέσματα σε σχέση με την προστατευτική επίδραση της vit-C ως αντιοξειδωτική ουσία, από τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι αντικρουόμενα.

Στη US Male Health Professionals Study,[142] καθώς και στη Rotterdam Study,[141] η vit- C δε συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο Σ.Ν. Αντίθετα τρεις άλλες έρευνες παρατήρησης, η Atherosclerosis Risk Communities Study, η Prospective Study of Myocardial Infarction In Finnish Men και η Study of Antioxidant Factors related to Existing Heart Disease, έδειξαν αντίστοιχα ότι: i) υπάρχει στατιστικά

σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης vit-C σε άνδρες και γυναίκες άνω των 55 ετών, και πάχυνσης του αρτηριακού τοιχώματος καρωτιδικής αρτηρίας ii) άνδρες 42-60 ετών με ανεπάρκεια vit-C βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου και iii) η vit-C μπορεί να προστατεύει από την εκδήλωση υπάρχουσας Σ.Ν. μέσω επίδρασης στο σημείο τραυματισμού.[150,151]

Στην Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly,[140] που μελετήθηκαν καρδιοπαθείς 67-105 ετών, προέκυψε ότι όταν η vit-C λαμβάνεται μόνη της, δεν επιφέρει μείωση στη θνησιμότητα από καρδιαγγειακές παθήσεις. Αντίθετα, όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλα αντιοξειδωτικά και κυρίως συμπληρώματα vit-E, ο κίνδυνος θανάτου από Σ.Ν. μπορεί να μειωθεί κατά πολύ.

Αυτή η συνεργιστική δράση των δύο βιταμινών, έχει αποδοθεί στην ικανότητα της vit-C να αναγεννά την α-τοκοφερόλη από την α-τοκοφεροξυλική ρίζα in vitro[138] και in vivo.[152] Επίσης in vitro και in vivo, η vit-C εμποδίζει και απευθείας την οξείδωση των λιπιδίων της LDL, παρόλο που δε μεταφέρεται στο μόριό της.[127] Το ασκορβικό οξύ οξειδώνεται σε δεϋδροασκορβικό οξύ, το οποίο λόγο της μη ενεργότητάς του συγκριτικά με άλλες ελεύθερες ρίζες, παρεμποδίζει τη διαιώνιση αλυσιδωτών αντιδράσεων οξείδωσης. Η αναγέννησή του από το δεϋδροασκορβικό γίνεται στα ερυθροκύτταρα.[13]

Μία διαφορετική επίδραση της vit-C που έχει επίσης αναφερθεί είναι και η υπολιπιδαιμική. Σε μελέτες παρέμβασης σε ανθρώπους, κάποιοι ερευνητές έχουν παρατηρήσει μείωση στην ολική και στην LDL χοληστερόλη σε υπερλιπιδαιμικά άτομα, ενώ κάποιοι άλλοι όχι. Επίσης διαφορές υπάρχουν στα αποτελέσματα ερευνών παρατήρησης μεταξύ διατροφικής κατάστασης ασκορβικού οξέος και ολικής χοληστερόλης. Γενικά οι περισσότερες έρευνες δείχνουν μία αρνητική συσχέτιση μεταξύ των TG και vit-C ορού και μία θετική συσχέτιση μεταξύ HDL και vit-C ορού.[138]

Μηχανισμοί που έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τη σχέση vit-C και λιποπρωτεϊνικού μεταβολισμού, είναι: αυξημένη μετατροπή χοληστερόλης σε χολικά άλατα στο ήπαρ, αυξημένο αριθμό ηπατικών LDL-υποδοχέων και αυξημένη HDL χοληστερόλη. Άλλες επιδράσεις της vit-C έχουν αναφερθεί από τους Vita et al και περιλαμβάνουν την αυξημένη δραστικότητα του NO σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και τη μειωμένη συσσώρευση των μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα σε καπνιστές.[138]

Αρκετές μελέτες, χρησιμοποίησαν προσλήψεις vit-C πάνω από 500 mg/ημέρα για να παρατηρηθούν ευεργετικά αποτελέσματα, τη στιγμή που οι πρόσφατες συστάσεις συστήνουν 90 mg/ημέρα.[13,153] Τόσο υψηλές προσλήψεις δε συνιστώνται ακόμα, λόγω των παρενεργειών που μπορεί να εμφανιστούν μακροπρόθεσμα. Εξάλλου από τη δίαιτα είναι αρκετά δύσκολο να επιτευχθούν προσλήψεις άνω των 200 mg vit-C ημερησίως. Αξίζει να σημειωθεί ότι τέτοια υψηλή πρόσληψη vit-C αντικατοπτρίζει και πάλι μια πιο υγιεινή δίαιτα ή και γενικότερα έναν πιο υγιεινό – καρδιοπροστατευτικό τρόπο ζωής. Έτσι, παρόλο που έχει βρεθεί ο μηχανισμός δράσης της vit-C, οι επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης δίνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, υποδεικνύοντας την ανάγκη διεξαγωγής περισσότερων παρεμβατικών κλινικών ερευνών.[154]

Καροτενοειδή

Τα καροτενοειδή, είναι χρωστικές ουσίες πρόδρομες της vit-A στον ανθρώπινο οργανισμό, που βρίσκονται στα κόκκινα, πράσινα, κίτρινα και πορτοκαλί φρούτα και λαχανικά.[138] Το κυριότερο καροτενοειδές που βρίσκεται στη φύση και που μεταφέρεται στο μόριο της LDL, είναι το β-καροτένιο (καρότα, μπρόκολο), ενώ άλλα καροτενοειδή που απαντώνται στην LDL και στην κυκλοφορία του αίματος σε σημαντικές συγκεντρώσεις είναι: το λυκοπένιο (ντομάτα, πεπόνι), η κρυπτοξανθίνη (καλαμπόκι, μανταρίνι), η λουτεϊνη (πράσινα φυλλώδη λαχανικά), το α-καροτένιο και η ζεαξανθίνη.[155] Λόγω της δυσδιαλυτότητάς τους, οι απώλειες των καροτενοειδών στο νερό, κατά την επεξεργασία των φρούτων και των λαχανικών είναι μικρές.[72] Τα επίπεδα των ενώσεων αυτών στο μόριο της LDL είναι πολύ χαμηλά σε σχέση με αυτά της α-τοκοφερόλης, χωρίς αυτό όμως να σημαίνει ότι δεν προσφέρουν αντιοξειδωτική προστασία.[13] Μάλιστα, έρευνες βρήκαν ότι τα καροτενοειδή μπορεί να καθυστερούν την πρώτη φάση οξείδωσης της LDL, καταναλισκόμενα τα ίδια.[155]

Σε γενικές γραμμές, επιδημιολογικές μελέτες με αντιπροσωπευτική την European Community Multi-center Study on Antioxidants, Myocardial Infarction and Breast Cancer (EURAMIC),[149] έχουν καταλήξει σε αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ των συγκεντρώσεων καροτενοειδών (κυρίως β-καροτενίου) στον ορό ή στο λιπώδη ιστό και καρδιαγγειακής νόσου. Η μείωση στον κίνδυνο της νόσου, κυμαινόταν από πολύ

μικρή έως και >50%. Αξιοσημείωτα είναι τα αποτελέσματα κάποιων ερευνών που βρήκαν ανάλογες ισχυρές αρνητικές συσχετίσεις μόνο σε καπνιστές, ενώ άλλες δεν παρατήρησαν τροποποιήσεις στον κίνδυνο μεταξύ καπνιστών και μη.[155] Στη US Male Health Professionals' Study[142] βρέθηκε ότι και η διαιτητική πρόσληψη καροτενίου σχετίστηκε με σημαντικά μικρότερο κίνδυνο Σ.Ν. μόνο σε καπνιστές. Στη Rotterdam Study[141] σε ηλικιωμένους, βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ υψηλής πρόσληψης β-καροτενίου και κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ όπως έχει αναφερθεί δεν παρατηρήθηκε κάτι ανάλογο για τη vit-E και τη vit-C. Η πιο ισχυρή αρνητική συσχέτιση βρέθηκε σε πρώην καπνιστές, και ακολουθούσαν οι καπνιστές και οι μη καπνιστές.

Σ' ότι αφορά κλινικές έρευνες που εξέτασαν τη συμπληρωματική χορήγηση β-καροτενίου σε διάφορους πληθυσμούς, δε βρέθηκαν ενδείξεις που να υποστηρίζουν ότι μία τέτοια παρέμβαση προλαμβάνει την καρδιαγγειακή νόσο. Σε τρεις μεγάλες κλινικές έρευνες παρατηρήθηκε αύξηση στη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά (12-26%) στην ομάδα που έπαιρνε το συμπλήρωμα, ενώ η Physicians' Health Study δεν κατέληξε σε καμία διαφορά ανάμεσα στις ομάδες παρέμβασης και ελέγχου. Επιπλέον, σε αντίθεση με τις επιδημιολογικές έρευνες, οι καπνιστές στις κλινικές έρευνες παρέμβασης είχαν μεγαλύτερη προδιάθεση εμφάνισης παρενεργειών, από τους μη καπνιστές.[155]

Σε in vitro μελέτη, βρέθηκε ότι το β-καροτένιο που μεταφέρεται στο μόριο της LDL, οξειδώνεται πριν την έναρξη οξείδωσης των πολυακόρεστων οξέων της.[155] Οι περισσότερες in vivo έρευνες, απέτυχαν να αποδείξουν ότι η συμπληρωματική χορήγηση καροτενοειδών προστατεύει την LDL.[138] Αντίθετα μια πιο πρόσφατη in vivo μελέτη, έδειξε ότι ύστερα από έκθεση της LDL σε υπεροξυνιτρώδες (ONOO), παρατηρήθηκε κατανάλωση των καροτενοειδών σε μεγαλύτερο ποσοστό σε σχέση με τις τοκοφερόλες, με δραστικότερο το λυκοπένιο έναντι του β-καροτενίου.[13] Οι Agarwal και Rao, επίσης έδειξαν ότι το λυκοπένιο μειώνει την επιδεκτικότητα της LDL σε οξείδωση.[138]

Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα μεταξύ των ερευνών που αναφέρθηκαν, μπορεί να οφείλονται σε διάφορους παράγοντες.[155] Πρώτα απ' όλα, οι μελέτες έχουν επικεντρωθεί κυρίως στη μελέτη του β-καροτενίου, λόγω και της πιθανής αντικαρκινικής του δράσης. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το β-καροτένιο, αντιπροσωπεύει μόνο το 15-30% των καροτενοειδών της κυκλοφορίας του αίματος.

Ακόμη, δεν έχει διευκρινιστεί ποιο από τα καροτενοειδή έχει τη μεγαλύτερη αντιοξειδωτική δράση εις βάρος της προβιταμινικής. Συγχητικό παράγοντα, μπορεί να αποτελεί και το γεγονός ότι η περιεκτικότητα της LDL σε καροτενοειδή μειώνεται με την αύξηση της πυκνότητάς της. Έτσι χαμηλά επίπεδα καροτενοειδών μπορεί να αντανακλούν αυξημένη πυκνότητα της LDL που από μόνη της αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα κινδύνου Σ.Ν. Επίσης μπορεί να υπάρχει σχέση μεταξύ των επιπέδων καροτενοειδών και φλεγμονώδους αντίδρασης, εξηγώντας τις ισχυρές αρνητικές συσχετίσεις που παρατηρήθηκαν σε καπνιστές. Το κάπνισμα προκαλεί αυξημένα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης. Στους καπνιστές, τα υψηλά επίπεδα καροτενοειδών, μπορεί να είναι ενδεικτικά μιας μειωμένης φλεγμονώδους αντίδρασης στο κάπνισμα, που σημαίνει μικρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτό. Έχει βρεθεί ότι το β-καροτένιο μειώνει την εκπνοή πεντανίου που είναι δείκτης υπεροξείδωσης των λιπιδίων σε καπνιστές.

Η επίδραση των καροτενοειδών στο λιποπρωτεϊνικό μεταβολισμό έχει μελετηθεί λίγο. Σε αρκετές έρευνες, η συμπληρωματική χορήγηση β-καροτενίου δεν επέφερε καμία αλλαγή στις συγκεντρώσεις TG, ολικής LDL και HDL χοληστερόλης, ενώ το ίδιο έχει παρατηρηθεί και για το λυκοπένιο.[138]

Συνοψίζοντας, κλινικές έρευνες δείχνουν ότι συμπληρωματική χορήγηση β-καροτενίου δεν προστατεύει από Σ.Ν., χωρίς να έχει μελετηθεί ανάλογη δράση άλλων καροτενοειδών. Επιδημιολογικές έρευνες υποδεικνύουν ότι δίαιτα πλούσια σε καροτενοειδή σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο Σ.Ν., χωρίς να διευκρινίζεται αν αυτό οφείλεται σε ένα ή συνδυασμό καροτενοειδών ή σε άλλα συστατικά των φυτικών τροφίμων που καταναλώνονται. Δεδομένων και των στοιχείων για αύξηση της καρδιαγγειακής και ολικής θνησιμότητας και του υψηλού κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα σε καπνιστές μετά από χρήση συμπληρωμάτων β-καροτενίου, δε μπορεί να υπάρξει σύσταση για χρήση των τελευταίων είτε στην πρωτογενή είτε στη δευτερογενή πρόληψη Σ.Ν.[150] Η μόνη σύσταση που μοιάζει προς το παρόν ρεαλιστική, είναι η κατανάλωση μιας δίαιτας πλούσιας σε καροτενοειδή, δηλαδή πλούσιας και πάλι σε φρούτα και λαχανικά.

Πολυφαινόλες – Φλαβονοειδή

Πάνω από 8000 φαινολικές και πολυφαινολικές ενώσεις παράγονται στα φυτά,[156] και περισσότερες από 5000 από αυτές ανήκουν στην ομάδα των φλαβονοειδών.[157] Τα φλαβονοειδή, μαζί με τις φυτικές στερόλες και τις φυτικές θειούχες ενώσεις ανήκουν και σε μια άλλη κατηγορία ενώσεων που μαζί ονομάζονται *φυτοχημικά*.[127]

Ανάλογα με τον ετεροκυκλικό τους δακτύλιο, τα φλαβονοειδή διαχωρίζονται σε υποομάδες όπως οι φλαβόνες (απιγενίνη), οι φλαβονόλες (καιμπφερόλη, κερκετίνη), οι φλαβανόνες (εσπεριδίνη, ναριγκίνη), οι ισοφλαβόνες (νταιντζεϊνη, γενιστεϊνη), οι φλαβανόλες (κατεχίνη), οι ανθοκυανιδίνες (πελαργονιδίνη) και τα φαινολικά (υδρομυτυροσόλη, ολευροπεϊνη, καφεϊκό οξύ).[158]

Πλούσιες διατροφικές πηγές φλαβονοειδών είναι τα λαχανικά, τα φρούτα, τα όσπρια, η σόγια (5 mg ισοφλαβόνες/ Kgr πρωτεΐνης σόγιας), το τσάι, το ελαιόλαδο (50-800 mg πολυφαινόλες/ Kgr ελαιολάδου), το κόκκινο κρασί (80-1200 mg φαινόλες/ λίτρο κρασιού) και η σοκολάτα.[157] Χαρακτηριστικό είναι ότι η ημερήσια πρόσληψη φλαβονοειδών, ξεπερνά αυτή του β-καροτενίου και της vit-E.[150] Μάλιστα στην προοπτική Zutphen Elderly Study,[159] παρατηρήθηκε ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ Σ.Ν. και πρόσληψης φλαβονοειδών και φλαβονών από τσάι, κρεμμύδια και μήλα.

Και άλλες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι όσο πιο υψηλή είναι η πρόσληψη φλαβονοειδών, τόσο πιο χαμηλή είναι η συχνότητα ΣΝ.[158] Αντίθετα, στη U.S. Male Professionals Study,[160] παρατηρήθηκε μέτρια αρνητική συσχέτιση μη στατιστικά σημαντική.

Τα φλαβονοειδή μπορούν να δράσουν ως ισχυρά αντιοξειδωτικά μέσω διαφόρων μηχανισμών: i) επωμίζονται τις ελεύθερες ρίζες αναστέλλοντας είτε άμεσα την οξείδωση των λιπιδίων της LDL, είτε έμμεσα, προστατεύοντας τα υπάρχοντα σ' αυτήν αντιοξειδωτικά β-καροτένιο, λυκοπένιο και vit-E, ii) δεσμεύουν τα μεταλλικά ιόντα, μειώνοντας την ικανότητα παραγωγής τους ελευθέρων ριζών, iii) συσσωρεύονται στα μακροφάγα των αρτηριών μειώνοντας την εκεί οξείδωση της LDL. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι διαφορετικά είδη φλαβονοειδών και σε διαφορετικές συγκεντρώσεις έχουν διαφορετική ανασταλτική επίδραση στην οξείδωση της LDL.[158]

Η οξείδωση της LDL αναστάλθηκε in vitro αλλά και in vivo σε ζώα μετά την κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε φλαβονοειδή.[158] Φαίνεται ωστόσο ότι δεν είναι

όλα τα φαινολικά αντιοξειδωτικά βιοδιαθέσιμα.[156] Οι Nigdikar et al,[161] βρήκαν ότι οι πολυφαινόλες του κόκκινου κρασιού απορροφούνται από τον ανθρώπινο οργανισμό, δεσμεύονται στην LDL και την προστατεύουν από οξείδωση. Αντίθετα, οι Caccetta et al[162] σε μια άλλη έρευνα, παρατήρησαν ότι η αύξηση των φαινολών στο πλάσμα μετά την κατανάλωση κόκκινου κρασιού, δεν είναι επαρκής ώστε να επηρεάσει την επιδεκτικότητα της LDL σε οξείδωση.

Οι παραπάνω αναφορές γίνονται για το κόκκινο και όχι το λευκό κρασί, αφού η συγκέντρωση φαινολών στο πρώτο είναι ~20 φορές υψηλότερη από το δεύτερο. Οι Serafini et al[163] βρήκαν ότι το μη αλκοολούχο κόκκινο κρασί έχει πολύ μεγαλύτερη αντιοξειδωτική δραστηριότητα σε σχέση με το λευκό και ότι οι πολυφαινόλες του απορροφώνται από τον ανθρώπινο οργανισμό, αυξάνοντας την αντιοξειδωτική του ικανότητα. Ωστόσο, η παρουσία αιθανόλης στο κρασί φαίνεται ότι βελτιώνει ακόμα περισσότερο την απορρόφηση των συγκεκριμένων ουσιών, υποδεικνύοντας έναν ιδιαίτερο και ξεχωριστό ρόλο για το αλκοολικό μέρος του κρασιού.

Σ΄ ότι αφορά το τσάι, έχει βρεθεί ότι οι κατεχίνες του απορροφώνται αλλά επιτυγχάνονται χαμηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Οι πολυφαινόλες του, μειώνουν την οξειδωτική τροποποίηση των λιπιδίων της LDL in vitro, αλλά όχι ex vivo.[164] Οι Serafini et al[165] βρήκαν ότι μια κούπα τσάι και ειδικότερα πράσινο και όχι μαύρο, αύξησε την αντιοξειδωτική ικανότητα in vivo κατά 40-50% ενώ η προσθήκη γάλακτος ανέστειλε την αύξηση αυτή. Άλλες μελέτες έδειξαν πολύ μικρή ή καμία αύξηση στην ικανότητα αυτή μετά από κατανάλωση 4-6 φλιτζανιών τσαγιού με ή χωρίς γάλα.[164]

Πολύ πλούσια διατροφική πηγή φλαβονοειδών και ιδιαίτερα σημαντική για την ελληνική διατροφή είναι και το ελαιόλαδο. Λόγω του τρόπου παραλαβής του, περιέχει μικρότερα ποσά vit-E σε σύγκριση με τα σπορέλαια και γι΄ αυτό πολλοί ερευνητές αποδίδουν τη σταθερότητά και την αντιοξειδωτική επίδρασή του στον άνθρωπο, στις πολυφαινόλες του, και όχι στην α-τοκοφερόλη.[157]

Αξίζει να σημειωθεί ότι διάφορες υποκατηγορίες φλαβονοειδών και πολυφαινολών, έχουν και άλλες καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις. Τέτοιες είναι η μείωση της συσσώρευσης και της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων (σχεδόν όλα), η μείωση του σχηματισμού προ-φλεγμονωδών παραγόντων όπως η θρομβοξάνη B_2 (πολυφαινόλες ελαιολάδου), η μείωση της ολικής χοληστερόλης και TG (κατεχίνες, φλαβονόλες τσαγιού και ισοφλαβόνες σόγιας), η αύξηση της HDL χοληστερόλης (φλαβονοειδή τσαγιού), η αναστολή της συσσώρευσης χοληστερόλης στα

μακροφάγα, η μείωση του σχηματισμού αφρωδών κυττάρων και τελικά η εξασθένιση της προόδου της αθηροσκλήρωσης (σχεδόν όλα).[157,158]

Οι αντιαθηροσκληρωτικές ιδιότητες των διαιτητικών φλαβονοειδών, δεν έχουν μελετηθεί σε ανθρώπους. Εφόσον οι ενδείξεις είναι ενθαρρυντικές, χρειάζονται ανάλογες κλινικές έρευνες σε ανθρώπους που θα εξετάζουν την επίδραση ξεχωριστών φλαβονοειδών, συνδυασμούς τους, καθώς και συνδυασμούς με άλλα αντιοξειδωτικά συστατικά που βρίσκονται στα ίδια τρόφιμα. Μ' αυτόν τον τρόπο θα γίνει εφικτή και η διεξαγωγή μιας σύστασης ημερήσιας πρόσληψης φλαβονοειδών.

- ***Φυτικές στερόλες***

Οι φυτικές στερόλες β-σιτοστερόλη, καμπεστερόλη και στιγμαστερόλη και τα κορεσμένα παράγωγά τους, οι στανόλες σιτοστανόλη και καμπεστανόλη, είναι οι αντίστοιχες της ζωικής χοληστερόλης ενώσεις, που απαντούν στα φυτά και επομένως στα φυτικής προέλευσης τρόφιμα.[166]

Η πρόσληψη φυτικών στερολών από μία δυτικού τύπου δίαιτα, πλησιάζει την πρόσληψη της χοληστερόλης (~170–358 mg/ημέρα), και σ' αυτά τα επίπεδα ημερήσιας κατανάλωσης δεν επιφέρουν αλλαγές στις συγκεντρώσεις χοληστερόλης πλάσματος.[167]

Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση κλινικών ερευνών διαιτητικής παρέμβασης, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι ημερήσια πρόσληψη 2 gr φυτικών στερολών ή στανολών, μειώνουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης κατά 9-14%, χωρίς επιδράσεις στην HDL χοληστερόλη ή στα TG.[168] Ο τρόπος που κυρίως έχει χρησιμοποιηθεί έως σήμερα για να επιτευχθεί η εν λόγω αποτελεσματική πρόσληψη φυτικών στερολών ή στανολών από τη διατροφή, είναι ο εμπλουτισμός με τις ενώσεις αυτές των φυτικών μαργαρινών. Αυτό γιατί παρόλο που είναι φυσικές ενώσεις, η ενσωμάτωσή τους σε εύληπτα τρόφιμα είναι περιορισμένη.[166]

Ο μηχανισμός δράσης των φυτικών στερολών και στανολών, βασίζεται στη μεγάλη χημική συγγένειά τους με τη ζωική χοληστερόλη. Φαίνεται ότι οι φυτικές στερόλες, ανταγωνίζονται τη χοληστερόλη κατά τη γαλακτωματοποίηση, παίρνοντας τη θέση της στα σχηματιζόμενα μικύλλια και μειώνοντας έτσι την απορρόφηση της.

Επίσης οι φυτικές στανόλες μειώνουν την απορρόφηση της χοληστερόλης στον ίδιο βαθμό με τις φυτικές στερόλες, σε διαιτητική πρόσληψη ίση ή μεγαλύτερη του 1,5 gr/ημέρα. Ωστόσο, δε μειώνουν όλες οι στερόλες την LDL χοληστερόλη και επιπλέον φαίνεται ότι από τις στανόλες, πιο αποτελεσματικές είναι οι λιγότερο απορροφήσιμες.[166]

Σ' ότι αφορά την ενδεδειγμένη πρόσληψη φυτικών στερολών και στανολών, για την επίτευξη ευεργετικού αποτελέσματος, έρευνες έδειξαν ότι όταν η πρόσληψή τους ξεπερνά τα 2 gr/ημέρα, το πρόσθετο όφελος είναι πολύ μικρό.[166] Μάλιστα οι Hendriks et al[169] παρατήρησαν ότι οι φυτικές στερόλες μειώνουν σημαντικά την LDL χοληστερόλη ακόμα και με ημερήσια πρόσληψη 0,63 gr. Επίσης φαίνεται ότι δεν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη πρόσληψή τους με τη διαιτητική χοληστερόλη, οπότε και δε χρειάζεται η κατανάλωσή τους ξεχωριστά με κάθε γεύμα, ενώ έχει βρεθεί ότι οι ευεργετικές τους επιδράσεις είναι ανεξάρτητες της σύστασης της δίαιτας. Στην έρευνα των Plat et al,[170] βρέθηκε ότι μία εφάπαξ δόση 2,5 gr ημερησίως επέφερε παρόμοια μείωση στην LDL χοληστερόλη σε σύγκριση με την πρόσληψη της ίδιας ποσότητας, μοιρασμένης σε τρία κύρια γεύματα.

Επειδή οι φυτικές στερόλες και στανόλες εμπλέκονται στην απορρόφηση της χοληστερόλης, οι ερευνητές θεώρησαν ότι μπορεί να εμπλέκονται και στην απορρόφηση άλλων λιποδιαλυτών ουσιών, όπως οι λιποδιαλυτές βιταμίνες και κάποια αντιοξειδωτικά.[166] Στην ανασκόπηση των Plat et al,[170] φαίνεται ότι δεν υπάρχει τέτοια επίδραση, με εξαίρεση τη μείωση των επιπέδων πλάσματος, των καροτενοειδών και λιγότερο της α-τοκοφερόλης. Ωστόσο παρόλη την παρατηρούμενη μείωση, τα επίπεδα των ουσιών αυτών στο πλάσμα δεν πέφτουν κάτω των φυσιολογικών ορίων.[166]

Ένα άλλο σημείο που χρήζει προσοχής στην πρόσληψη φυτικών στερολών ή στανολών μέσω των φυτικών μαργαρινών, είναι η ταυτόχρονη πρόσληψη λίπους και ειδικά trans λιπαρών οξέων. Γι' αυτό και κατά την επιλογή ενός τέτοιου προϊόντος, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η περιεκτικότητά του σε ολικό λίπος και trans λιπαρά οξέα. Ενθαρρυντικά πολύ πρόσφατα ευρήματα δείχνουν ότι ενσωμάτωση φυτικών στανολών σε γιαούρτι χαμηλών λιπαρών (0,7% λίπος), μειώνει εξίσου αποτελεσματικά τις συγκεντρώσεις της LDL χοληστερόλης.[166]

Γενικά, η πρόσληψη λειτουργικών τροφίμων εμπλουτισμένων σε φυτικές στερόλες ή στανόλες είναι εύκολη και αποδεκτή, και η μακροχρόνια κατανάλωσή

τους θεωρείται ασφαλής.[166] Έτσι, η διαιτητική πρόσληψη των ουσιών αυτών, μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην πρωτογενή πρόληψη Σ.Ν.

- ***Φυτικές θειούχες ουσίες***

Οι ουσίες αυτές, περιέχονται σε τρόφιμα όπως το σκόρδο, τα κρεμμύδια και τα πράσα.[127] Οι θειούχες ενώσεις, μαζί και με άλλες ουσίες που απαντώνται στα εν λόγω τρόφιμα, εμφανίζουν αρκετές ευεργετικές επιδράσεις ως προς τη μείωση του κινδύνου για Σ.Ν., προκαλώντας το ερευνητικό ενδιαφέρον.

Ειδικότερα, οι υψηλά βιοδιαθέσιμες θειούχες ενώσεις του ξερού σκόρδου έχουν ισχυρή αντιοξειδωτική επίδραση.[171] Επίσης προκαλούν μείωση της ολικής (κατά 7%) και LDL χοληστερόλης (κατά 7%) σε ανθρώπους, καθώς και των επιπέδων TG πλάσματος (κατά 30%) σε ζώα. Ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει κατανοηθεί, αλλά in vitro έρευνες έδειξαν ότι οι υδατοδιαλυτές θειούχες ενώσεις του ξερού σκόρδου είναι δυνατοί αναστολείς της ηπατικής σύνθεσης χοληστερόλης.[172]

Άλλες επιδράσεις των ενώσεων αυτών περιλαμβάνουν τη μείωση των επιπέδων ινωδογόνου, την αύξηση της ινωδογονολυτικής διαδικασίας, την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και την μείωση του ιξώδους του αίματος. Τελικά οι Koscielny et al έδειξαν ότι συστηματική πρόσληψη υψηλών δόσεων σκόνης σκόρδου (900 mg/ημέρα), ελαττώνει την ανάπτυξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας κατά 6-18%, με δυνατότητα και υπαναχώρησής της μέσα σε 4 χρόνια.[173] Το εύρημα αυτό υποδεικνύει για το σκόρδο μια πολύ σημαντική επίδραση όχι μόνο στην πρωτογενή αλλά και στην δευτερογενή πρόληψη.

- ***Βιταμίνες B_{12}, B_6 και Φυλλικό οξύ***

Ένα άλλο συστατικό των φρούτων και των λαχανικών που σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο Σ.Ν. είναι το φυλλικό οξύ. Το φυλλικό οξύ, μαζί με τις βιταμίνες B_{12} και B_6 εμπλέκονται στο μεταβολισμό και καταβολισμό της ομοκυστεΐνης, υψηλά επίπεδα της οποίας σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.[174]

Κύριες διατροφικές πηγές φυλλικού οξέος είναι τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, το συκώτι, ο χυμός πορτοκαλιού και τα δημητριακά, (ιδίως τα εμπλουτισμένα), της B_{12}, ο τόνος, το χοιρινό και οι σαρδέλες και της B_6, το συκώτι, τα όσπρια και τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά.[92]

Έχει βρεθεί ότι υψηλά επίπεδα ομοκυστεϊνης στο πλάσμα, οφείλονται συχνά σε χαμηλές συγκεντρώσεις των βιταμινών αυτών, με πιο σημαντική τη συγκέντρωση του φυλλικού οξέος.[56] Αποτελέσματα μεγάλων ερευνών, όπως η Physicians' Health Study,[175] η Nutrition Canada Survey cohort study,[176] η Nurses' Health Study[177] και η Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study,[178] υποδεικνύουν ότι μέτρια έως υψηλή πρόσληψη φυλλικού οξέος, δρα καρδιοπροστατευτικά. Μάλιστα στην τελευταία έρευνα, παρατηρήθηκε για πρώτη φορά μια στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης της βιταμίνης αυτής και της συχνότητας ξαφνικών στεφανιαίων επεισοδίων. Για τη βιταμίνη B_6 δεν παρατηρήθηκε κάτι ανάλογο, ενώ η πρόσληψη B_{12} συσχετίστηκε ελαφρώς αρνητικά με τον κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων. Αντίθετα στη Nurses' Health Study υψηλή πρόσληψη vit-B_6 σχετίστηκε επίσης αρνητικά με τον κίνδυνο Σ.Ν. και μάλιστα ο συνδυασμός υψηλής πρόσληψης φυλλικού οξέος και vit-B_6 είχε το μεγαλύτερο όφελος.

Ανεξάρτητα της επίδρασης του φυλλικού οξέος στην ομοκυστεϊνη, τελευταία εξετάζεται και το ενδεχόμενο να επηρεάζει ευεργετικά και την ενδοθηλιακή λειτουργία, πιθανώς μέσω μείωσης του οξειδωτικού stress.[56]

Αν και μπορεί να αποτελεί συγχητικό παράγοντα το γεγονός ότι το φυλλικό οξύ βρίσκεται σε τρόφιμα που περιέχουν και άλλες ευεργετικές ουσίες όπως φυτικές ίνες και αντιοξειδωτικές ουσίες, φαίνεται ότι αυξημένη πρόσληψη φυλλικού οξέος αλλά και βιταμινών B_{12} και B_6 παίζει ρόλο στην πρωτογενή πρόληψη Σ.Ν. Μέχρι πρόσφατα η αμερικανική συνιστώμενη πρόσληψη για το φυλλικό οξύ για τους ενήλικες άνδρες ήταν 200 μg/ημέρα.[153] Λόγω ενδείξεων ότι η ποσότητα αυτή δεν είναι επαρκής για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου διαταραχών του νευρικού σωλήνα του εμβρύου και πιθανώς του κινδύνου Σ.Ν., οι νέες συστάσεις, ορίζουν πρόσληψη φυλλικού οξέος 400 μg/ημέρα. Σύμφωνα με τους Rimm et al,[177] η ποσότητα αυτή είναι και η ελάχιστα απαιτούμενη για την εμφάνιση κάποιου ευεργετικού αποτελέσματος.

Τέλος οι Cullen et al[52] στην ανασκόπησή τους, συστήνουν ότι άτομα με επίπεδα ομοκυστεϊνης πλάσματος >1,2 μmol/dl πρέπει να κατευθύνονται προς την

κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε φυλλικό οξύ. Αν τα επίπεδα ομοκυστεϊνης ξεπερνούν τα 3 μmol/dl, θα πρέπει να αξιολογηθεί η χορήγηση συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος: 400-800 μg/ημέρα, vit-B_6: 2-4 mg/ημέρα (συνιστώμενη πρόσληψη: 1,3 mg/ημέρα) και vit-B_{12}: 400 μg/ημέρα (συνιστώμενη πρόσληψη: 2,4 μg/ημέρα).

- ***Σίδηρος***

Έρευνες που εξέτασαν τη διατροφική κατάσταση σε σίδηρο, σε σχέση με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, έχουν καταλήξει σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Συσχετίσεις έχουν παρατηρηθεί μόνο με το σίδηρο αίμης, δηλαδή το σίδηρο από ζωικής προέλευσης τρόφιμα.[12]

Τα αποτελέσματα μιας συστηματικής μετα-ανάλυσης 12 προοπτικών μελετών,[179] έδειξαν ότι δεν υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις που να υποστηρίζουν την ύπαρξη ισχυρών επιδημιολογικών συσχετίσεων μεταξύ διατροφικής κατάστασης σιδήρου και Σ.Ν. Ωστόσο σε μια προοπτική έρευνα των Ascherio et al,[180] παρόλο που δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης σιδήρου και του κινδύνου για Σ.Ν., η συχνότητα θανατηφόρας Σ.Ν. ή μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν μεγαλύτερη στους άνδρες με τη μεγαλύτερη πρόσληψη σιδήρου αίμης. Επίσης στην έρευνα των Salonen et al,[181] βρέθηκε ότι η φερριτίνη ορού – που αποτελεί τον καλύτερο δείκτη αποθηκών σιδήρου στον οργανισμό – και η συνολική πρόσληψη σιδήρου, σχετίστηκαν ισχυρώς θετικά με τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου. Υπολογίστηκε ότι για κάθε επιπλέον πρόσληψη σιδήρου 1 mg, ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 5%.

Ο προτεινόμενος μηχανισμός της δυσμενούς επίδρασης του σιδήρου είναι μέσω της καταλυτικής του δράσης στην υπεροξείδωση των λιπιδίων. Και πάλι όμως τα σχετικά επιδημιολογικά δεδομένα για το ρόλο του στη Σ.Ν. παραμένουν αντικρουόμενα και ασαφή.

- ***Ασβέστιο***

Υπάρχουν δύο αντικρουόμενες θεωρίες που αφορούν στο ρόλο του ασβεστίου στον κίνδυνο ανάπτυξης Σ.Ν.

Από τη μία, έχει βρεθεί ότι πρόσληψη 1200 mg ασβεστίου την ημέρα, μειώνει την LDL χοληστερόλης κατά 4,4% και αυξάνει την HDL χοληστερόλη κατά 4,1% σε άνδρες που ακολουθούν Step-I δίαιτα.[182] Επίσης έχει βρεθεί ότι μπορεί η μείωση της ολικής χοληστερόλης να είναι οριακή, αλλά η αντίστοιχη μείωση των TG πλάσματος, φτάνει το 18%. Επιπλέον, η πρόσληψη ασβεστίου έχει συσχετιστεί ισχυρώς αρνητικά με τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και την "πηκτική" τους δραστηριότητα. Πιθανή εξήγηση αποτελεί το γεγονός ότι το ασβέστιο προάγει την απέκκριση SFA στα κόπρανα, και ειδικά των LCSFA που είναι τα πιο ενεργά ως προς τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και την επιδεκτικότητα σε θρόμβωση.[183]

Από την άλλη μεριά, υποστηρίζεται ότι η υπερβολική πρόσληψη ασβεστίου που παρατηρείται στις Δυτικές χώρες, είναι σημαντικός παράγοντας αρτηριακής νόσου. Μία πιθανή δράση του μετάλλου αυτού, θα μπορούσε να είναι η ασβεστοποίηση των μαλακών ιστών, που οδηγεί σε υπέρταση. Επίσης, σε συνδυασμό με τη λακτόζη που βρίσκεται στα γαλακτοκομικά προϊόντα και είναι η κύρια διατροφική πηγή Ca, όχι μόνο απορροφάται καλύτερα αλλά και συνεισφέρει σε αυξημένη ασβεστοποίηση των αρτηριών, αφού η λακτόζη παίζει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία αθηρωματικών πλακών.[12]

Αυτό που είναι κοινώς αποδεκτό, είναι ότι το ασβέστιο μειώνει τον κίνδυνο υψηλής αρτηριακής πίεσης.[184] Μάλιστα, στη Nurses' Health Study,[185] βρέθηκε ότι πρόσληψη ασβεστίου 800 mg/ημέρα, μείωσε τον κίνδυνο υπέρτασης κατά 23% σε σχέση με πρόσληψη μικρότερη των 400 mg/ημέρα (ημερήσια συνιστώμενη πρόσληψη: 1000 mg/ημέρα).[153]

- ***Αλκοόλ***

Υψηλή κατανάλωση αλκοόλ, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο Σ.Ν.,[32] ενώ χαμηλή έως μέτρια κατανάλωσή του, με μειωμένη θνητότητα και θνησιμότητα από τη νόσο αυτή.[12] Μάλιστα, τα άτομα που δεν καταναλώνουν καθόλου αλκοόλ, βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο από αυτούς που κάνουν μέτρια κατανάλωση, με

τον κίνδυνο όμως να αυξάνει με την αύξηση της καταναλισκόμενης ποσότητας.[32] Εκτός από τον μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης Σ.Ν. η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, μπορεί να είναι προστατευτική και μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου.[186]

Χαμηλή έως μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, θεωρείται η κατανάλωση 10-30 gr αιθανόλης την ημέρα, που αντιστοιχεί σε ½-2 ποτά.[32] 1 ποτό ισοδυναμεί περίπου με 150 gr κρασί, 335 gr μπύρα και 42 gr πυκνό οινοπνευματώδες ποτό.[9]

Επιδημιολογικές μελέτες, υποδεικνύουν ότι περίπου το 50% της προστατευτικής επίδρασης του αλκοόλ, οφείλεται σε αύξηση της HDL χοληστερόλης. Μετά από κατανάλωση μέτριας ποσότητας αλκοόλ μαζί με τα γεύματα, παρατηρείται βραχυπρόθεσμη αύξηση της HDL. Για την εμφάνιση μιας πιο σταθερής αύξησης, απαιτείται παρέλευση περίπου 2 εβδομάδων καθημερινής μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ.[187] Η μετα-ανάλυση των Rimm et al,[188] έδειξε ότι κατανάλωση 30 gr αλκοόλ καθημερινά, μείωσε τον κίνδυνο Σ.Ν., μέσω αύξησης της HDL χοληστερόλης, κατά 25%.

Πρόσφατα, οι Siler et al,[189] βρήκαν ότι το 95% περίπου της μέτριας καταναλισκόμενης ποσότητας αλκοόλ, μεταβολίζεται σε ακετοξικό οξύ. Το τελευταίο μπορεί να αναστείλει την οξείδωση των ηπατικών λιπαρών οξέων και να ενεργοποιήσει τη σύνθεση TG. Σε υγιή νορμολιπιδαιμικά άτομα, η διαδικασία αυτή δεν οδηγεί σε αυξημένα TG νηστείας, πιθανώς λόγω και της αύξησης της δραστικότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης.[186] Αυξημένη όμως κατανάλωση αλκοόλ είναι συχνή αιτία δευτερογενούς υπερλιπιδαιμίας, και μάλιστα άτομα με μέτρια έως σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία θα πρέπει να αποφεύγουν το αλκοόλ για να προληφθεί η πολύ σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία και η επερχόμενη παγκρεατίτιδα.[150]

Η LDL χοληστερόλη δεν επηρεάζεται γενικά από την πρόσληψη αλκοόλ, αν και παρατηρούνται απότομες βραχύχρονες μειώσεις της, όταν αυτή γίνεται μαζί με την πρόσληψη ενός γεύματος. Τέλος, έχουν υπάρξει αναφορές ότι και η συγκέντρωση της Lp(a) μειώνεται μετά από μέτρια κατανάλωση αλκοόλ.[187]

Άλλοι βιολογικοί μηχανισμοί που εξηγούν την προστατευτική επίδραση της καθημερινής μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ, είναι η ελάττωση της συσσωρευτικότητας των αιμοπεταλίων, η μείωση των επιπέδων ινωδογόνου στο αίμα και η αύξηση της δραστικότητας του πλασμινογόνου, δηλαδή μακροπρόθεσμη ελάττωση της πηκτικότητας του αίματος και αναστολή της δημιουργίας θρόμβου.

Τέλος, έχει παρατηρηθεί in vitro και αναστολή του πολλαπλασιασμού των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων από την αιθανόλη.[187]

Δυο αξιόλογες έρευνες[190,191] που εξέτασαν τις επιδράσεις της μπύρας, του κρασιού και των πυκνών οινοπνευματωδών ποτών στον κίνδυνο Σ.Ν., κατέληξαν στο ότι συστηματική μέτρια κατανάλωση και των τριών αλκοολούχων ποτών σχετίζεται περίπου το ίδιο, με χαμηλότερο κίνδυνο Σ.Ν. Το αποτέλεσμα αυτό, υποδεικνύει ότι η αιθανόλη παίζει το σημαντικότερο προστατευτικό ρόλο, απ' ότι άλλα συστατικά των διαφόρων ποτών.

Από τα συστατικά αυτά, σημαντικότερα είναι τα αντιοξειδωτικά. Αρκετοί ερευνητές έχουν περιγράψει βραχύχρονη αυξημένη αντιοξειδωτική δραστηριότητα στο πλάσμα, μετά από μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού, που είναι και η πιο πλούσια αλκοολούχος πηγή αντιοξειδωτικών ουσιών.[187] Μάλιστα, όπως έχει αναφερθεί, οι Serafini et al,[163] έδειξαν ότι μη αλκοολούχο κόκκινο κρασί, ανεβάζει σημαντικά την αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού, μέσω της αύξησης της συγκέντρωσης σ' αυτόν φαινολικών ουσιών.[187] Τελευταία, υψηλή αντιοξειδωτική δραστηριότητα, παρατηρήθηκε και μετά από κατανάλωση απεσταγμένων ποτών που ωριμάζουν σε βαρέλια από ξύλο, όπως το ουίσκι και το κονιάκ. Σ' ότι αφορά τη μπύρα, αυτή μπορεί να έχει έναν επιπλέον προστατευτικό ρόλο λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς της σε φυλλικό οξύ και γενικά σε βιταμίνες του συμπλέγματος Β. Οι Mayer et al,[192] εξετάζοντας το ενδεχόμενο αυτό, κατέληξαν στο ότι συστηματική μέτρια κατανάλωση μπύρας, βοηθά στη διατήρηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης αίματος στα φυσιολογικά όρια, ακόμα και όταν η δίαιτα είναι σχετικά φτωχή σε φυλλικό οξύ.

Επειδή το αλκοόλ μπορεί να προκαλέσει εθισμό και η κατανάλωσή του έχει σοβαρές ανεπιθύμητες επιπτώσεις, όπως υπέρταση, ηπατική βλάβη, τροχαία δυστυχήματα, ο Αμερικανικός Καρδιολογικός Σύλλογος (American Heart Association: AHA) συστήνει ότι στην περίπτωση που καταναλώνεται αλκοόλ, θα πρέπει να περιοριστεί σε 2 "ποτά" την ημέρα (30 gr αιθανόλης) για τους άνδρες και 1 για τις γυναίκες. Επίσης θα πρέπει να είναι γνωστό ότι αποτελεί πηγή των λεγόμενων "άδειων" θερμίδων, και μάλιστα περισσότερων απ' ότι οι πρωτεΐνες και οι CHO ανά gr.[193]

- ***Καφές***

Κατά την τελευταία 20ετία, διάφορες επιδημιολογικές και πειραματικές έρευνες, εξέτασαν την επίδραση της κατανάλωσης καφέ στον κίνδυνο Σ.Ν. Οι περισσότερες προοπτικές έρευνες[194,195] δεν έχουν βρει θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και της Σ.Ν., ενώ η πλειοψηφία των ερευνών ασθενών μαρτύρων έχει καταλήξει σε θετικά αποτελέσματα, ιδιαίτερα στην περίπτωση της μεγάλης κατανάλωσης καφέ (>4-9 φλιτζάνια την ημέρα, 1 φλιτζάνι: 1,1 dl).[196]

Υψηλή κατανάλωση καφέ (720 ml/ημέρα) προκαλεί μικρές αυξήσεις στην ολική χοληστερόλη (9 mg/dl), την LDL χοληστερόλη (6 mg/dl) και την HDL χοληστερόλη (4 mg/dl). Μάλιστα, ο βραστός καφές, που συνηθίζεται στη χώρα μας, προκαλεί μεγαλύτερες αυξήσεις, ειδικά της LDL χοληστερόλης, απ' ότι ο καφές φίλτρου.[1] Έχει βρεθεί ότι ο βραστός καφές περιέχει ένα λιπιδικό θραύσμα (καφεστόλη και καγεόλη) που είναι υπεύθυνο για την αύξηση των επιπέδων ολικής και LDL χοληστερόλης, χωρίς να έχει διευκρινιστεί ο ακριβής μηχανισμός δράσης του.[197]

Σ' ότι αφορά την καφεΐνη (1 φλιτζάνι καφέ περιέχει περίπου 100 mg καφεΐνη),[194] τα αποτελέσματα των ερευνών της μελέτης κατανάλωσης καφέ στον κίνδυνο Σ.Ν., είτε είναι θετικά, είτε ουδέτερα, δε διαφοροποιούνται ανάλογα με το αν ο καφές είναι κανονικός ή ντεκαφεϊνέ. Εξάλλου, η κατανάλωση τσαγιού που επίσης περιέχει καφεΐνη, δε φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα χοληστερόλης αίματος.[29]

Άλλα συστατικά του καφέ που σχετίζονται με την αθηροσκληρωτική διαδικασία είναι το καφεϊκό και το χλορογονικό οξύ. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο χαμηλότερος κίνδυνος Σ.Ν. που σχετίζεται με κατανάλωση το πολύ 4 φλιτζανιών καφέ την ημέρα, μπορεί να αντικατοπτρίζει μία προστατευτική επίδραση της ελαφριάς έως μέτριας κατανάλωσης καφέ, λόγω των αντιοξειδωτικών ικανοτήτων των ουσιών αυτών.[194] Από την άλλη μεριά, υψηλή κατανάλωση καφέ προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης ομοκυστεΐνης πλάσματος, κυρίως λόγω του χλορογονικού οξέος.[198]

Συμπερασματικά προκύπτει ότι η κατανάλωση καφέ δεν αυξάνει τον κίνδυνο Σ.Ν. Ο ελάχιστος αυξημένος κίνδυνος Σ.Ν. και ολικής θνησιμότητας που παρατηρήθηκε σε άτομα με πολύ υψηλή κατανάλωση καφέ σχετίζεται με το ότι τα άτομα αυτά είναι συνήθως καπνιστές, έχουν ήδη υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης

και χαμηλή φυσική δραστηριότητα.[194] Σε αυξημένο κίνδυνο πιθανώς να βρίσκονται τα άτομα που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες καφέ που δεν φιλτράρεται σε χαρτί, όπως ο ελληνικός και ο εσπρέσσο.[195]

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

Η αξιολόγηση του κινδύνου για ανάπτυξη Στεφανιαίας Νόσου απαιτεί μέτρηση της LDL χοληστερόλης ως κομμάτι της λιποπρωτεϊνικής ανάλυσης και ταυτοποίηση συμπαρομαρτούντων παραγόντων κινδύνου.

Πίνακας 15[30]

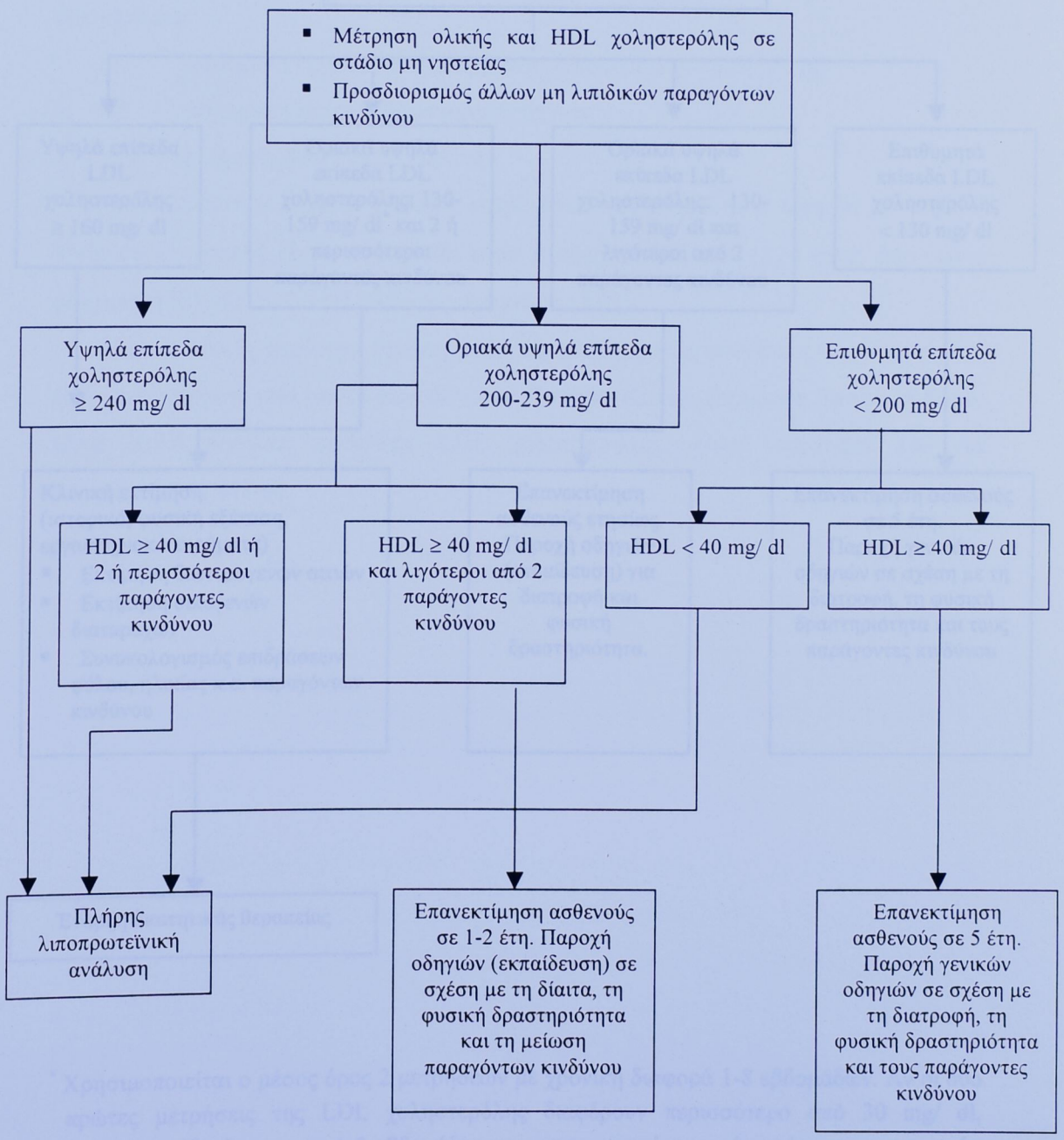
Κύριοι παράγοντες κινδύνου που τροποποιούν το στόχο επιπέδων LDL στο αίμα
• Ηλικία: άνδρες ≥ 45 ετών γυναίκες ≥ 55 ετών • Υπέρταση : Α.Π. ≥140/90 mm Hg ή σε αντιϋπερτασική θεραπεία • HDL < 40 mg/ dl • Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης Στεφανιαίας Νόσου: Σ.Ν. σε πρώτου βαθμού άνδρα συγγενή< 55 ετών ή/και Σ.Ν. σε πρώτου βαθμού γυναίκα συγγενή< 65 ετών • Κάπνισμα
* HDL > 60 mg/ dl μετρά ως αρνητικός παράγοντας κινδύνου : - 1 παράγοντα κινδύνου από το σύνολο

Όλοι οι ενήλικες 20 ετών και άνω θα πρέπει να κάνουν έλεγχο λιποπρωτεϊνικού προφίλ νηστείας (ολική χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη και TG) κάθε 5 χρόνια. Αν η εξέταση γίνεται σε στάδιο μη νηστείας, τότε αξιολογούνται μόνο οι τιμές της ολικής και της HDL χοληστερόλης.[30]

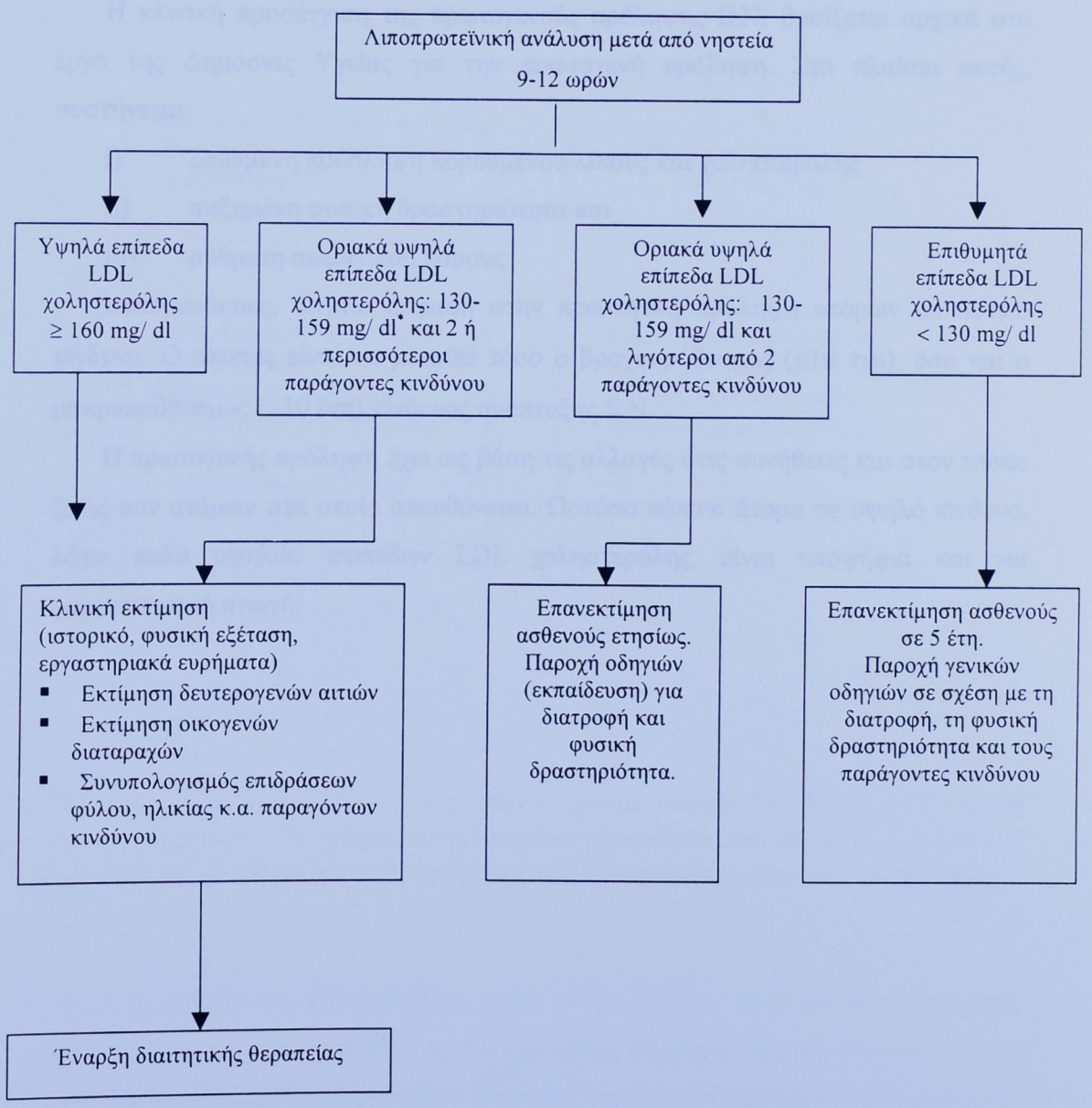
Η πρωτογενής πρόληψη της Σ.Ν. περιλαμβάνει την τροποποίηση ή την πρόληψη εμφάνισης παραγόντων κινδύνου που μπορεί να οδηγήσουν σε ένα πρώτο στεφανιαίο επεισόδιο (στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ξαφνικός καρδιακός θάνατος). Στη δευτερογενή πρόληψη λαμβάνονται μέτρα που ελαχιστοποιούν την πιθανότητα επανεμφάνισης ενός στεφανιαίου επεισοδίου.[199]

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΧΩΡΙΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

Ι Πρώτο στάδιο εκτίμησης κινδύνου ανάπτυξης Στεφανιαίας Νόσου βασισμένο στην ολική και στην HDL χοληστερόλη[29,30]



II Δεύτερο στάδιο εκτίμησης ανάπτυξης Στεφανιαίας Νόσου βασισμένο στην LDL χοληστερόλη (Λιποπρωτεϊνική ανάλυση)[29]



* Χρησιμοποιείται ο μέσος όρος 2 μετρήσεων με χρονική διαφορά 1-8 εβδομάδων. Αν οι δυο πρώτες μετρήσεις της LDL χοληστερόλης διαφέρουν περισσότερο από 30 mg/ dl, διεξάγεται 3η μέτρηση σε 1-8 εβδομάδες και χρησιμοποιείται ο μέσος όρος και των τριών μετρήσεων.

Θα πρέπει να σημειωθεί, ότι το ATP III,[30] προτείνει απευθείας πλήρη λιποπρωτεϊνική ανάλυση και όχι το διαχωρισμό της σε δυο στάδια: πρώτα τη μέτρηση της ολικής και HDL-χοληστερόλης και έπειτα της LDL-χοληστερόλης.

Η κλινική προσέγγιση της πρωτογενούς πρόληψης Σ.Ν. βασίζεται αρχικά στο έργο της Δημόσιας Υγείας για την πρωτογενή πρόληψη. Στα πλαίσια αυτής, συστήνεται:

i) μειωμένη πρόσληψη κορεσμένου λίπους και χοληστερόλης

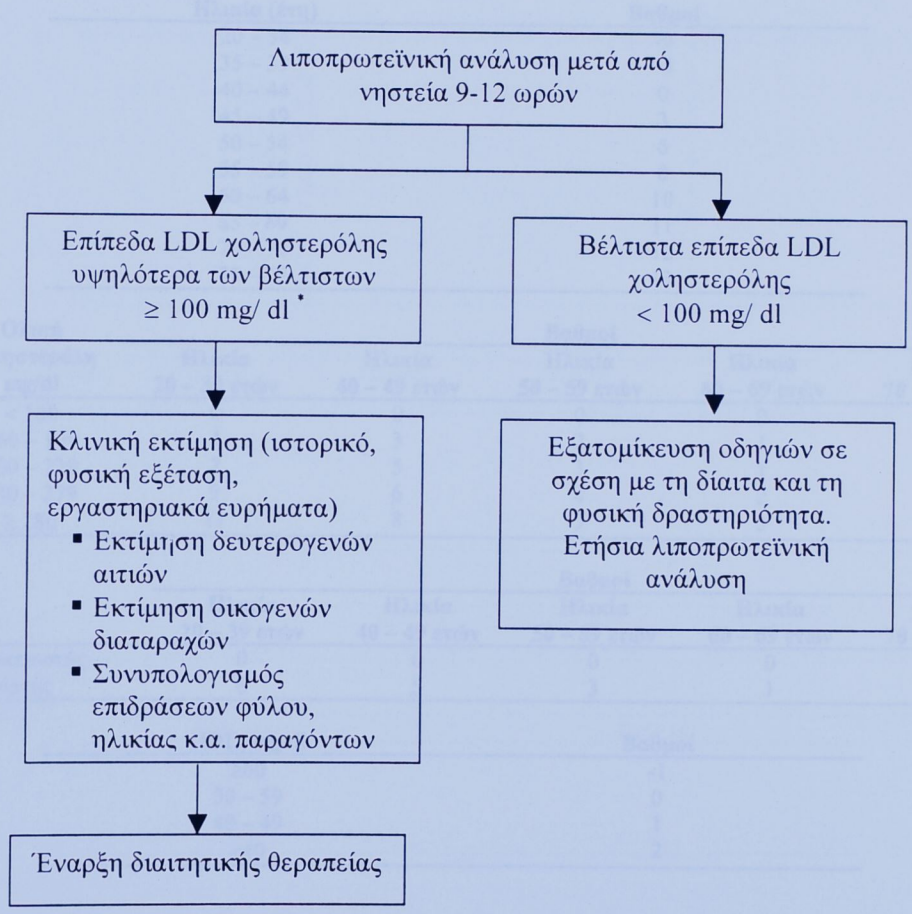
ii) αυξημένη φυσική δραστηριότητα και

iii) ρύθμιση σωματικού βάρους

Δευτερευόντως, δίνεται έμφαση στην πρωτογενή πρόληψη ατόμων σε υψηλό κίνδυνο. Ο σκοπός είναι να μειωθεί τόσο ο βραχυπρόθεσμος (≤10 έτη), όσο και ο μακροπρόθεσμος (>10 έτη) κίνδυνος ανάπτυξης Σ.Ν.

Η πρωτογενής πρόληψη έχει ως βάση τις αλλαγές στις συνήθειες και στον τρόπο ζωής των ατόμων στα οποία απευθύνεται. Ωστόσο κάποια άτομα σε υψηλό κίνδυνο, λόγω πολύ υψηλών επιπέδων LDL χοληστερόλης, είναι υποψήφια και για φαρμακευτική αγωγή.

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ[29]



* Χρησιμοποιείται ο μέσος όρος 2 μετρήσεων με χρονική διαφορά 1-8 εβδομάδων. Αν οι δυο πρώτες μετρήσεις LDL χοληστερόλης διαφέρουν περισσότερο από 30 mg/ dl, διεξάγεται 3η μέτρηση σε 1-8 εβδομάδες και χρησιμοποιείται ο μέσος όρος και των τριών μετρήσεων.

Οι μετρήσεις της χοληστερόλης ορού μπορεί να μην είναι αντιπροσωπευτικές κατά τη διάρκεια οξείας ασθένειας, εγκυμοσύνης, απώλειας βάρους ή στους 3 μήνες μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Όταν γίνεται εισαγωγή ατόμων στο νοσοκομείο, λόγω οξέων στεφανιαίων επεισοδίων, τα επίπεδα λιπιδίων πλάσματος θα πρέπει να ελέγχονται ανά 24ωρο.[30]

Το ATP III, εισάγει στην αξιολόγηση του κινδύνου για ανάπτυξη Στεφανιαίας Νόσου και τον υπολογισμό του 10ετούς κινδύνου ανάπτυξης Στεφανιαίας Νόσου με βάση την κλίμακα Framingham (Πίνακες 16 και 17).

Πίνακας 16[30]
Εκτίμηση 10ετούς κινδύνου για άνδρες (Κλίμακα Framingham)

Ηλικία (έτη)	Βαθμοί
20 – 34	-9
35 – 39	-4
40 – 44	0
45 – 49	3
50 – 54	6
55 – 59	8
60 – 64	10
65 – 69	11
70 – 74	12
75 – 79	13

Ολική χοληστερόλη mg/dl	Βαθμοί				
	Ηλικία 20 – 39 ετών	Ηλικία 40 – 49 ετών	Ηλικία 50 – 59 ετών	Ηλικία 60 – 69 ετών	Ηλικία 70 – 79 ετών
< 160	0	0	0	0	0
160 – 199	4	3	2	1	0
200 – 239	7	5	3	1	0
240 – 279	9	6	4	2	1
≥ 280	11	8	5	3	1

	Βαθμοί				
	Ηλικία 20 – 39 ετών	Ηλικία 40 – 49 ετών	Ηλικία 50 – 59 ετών	Ηλικία 60 – 69 ετών	Ηλικία 70 – 79 ετών
Μη καπνιστής	0	0	0	0	0
Καπνιστής	8	5	3	1	1

HDL, mg/dl	Βαθμοί
≥60	-1
50 – 59	0
40 – 49	1
<40	2

Συστολική Α.Π., mm Hg	Χωρίς φαρμακευτική αγωγή	Με φαρμακευτική αγωγή
<120	0	0
120 – 129	0	1
130 – 139	1	2
140 – 159	1	2
≥160	2	3

Ολικοί Βαθμοί	10ετής κίνδυνος, %
<0	<1
0	1
1	1
2	1
3	1
4	1
5	2
6	2
7	3
8	4
9	5
10	6
11	8
12	10
13	12
14	16
15	20
16	25
≥17	≥30

Πίνακας 17[30]
Εκτίμηση 10ετούς κινδύνου για γυναίκες (Κλίμακα Framingham)

Ηλικία (έτη)	Βαθμοί
20 – 34	-7
35 – 39	-3
40 – 44	0
45 – 49	3
50 – 54	6
55 – 59	8
60 – 64	10
65 – 69	12
70 – 74	14
75 – 79	16

Ολική χοληστερόλη mg/dl	Βαθμοί				
	Ηλικία 20 – 39 ετών	Ηλικία 40 – 49 ετών	Ηλικία 50 – 59 ετών	Ηλικία 60 – 69 ετών	Ηλικία 70 – 79 ετών
< 160	0	0	0	0	0
160 – 199	4	3	2	1	1
200 – 239	8	6	4	2	1
240 – 279	11	8	5	3	2
≥ 280	13	10	7	4	2

	Βαθμοί				
	Ηλικία 20 – 39 ετών	Ηλικία 40 – 49 ετών	Ηλικία 50 – 59 ετών	Ηλικία 60 – 69 ετών	Ηλικία 70 – 79 ετών
Μη καπνίστρια	0	0	0	0	0
Καπνίστρια	9	7	4	2	1

HDL, mg/dl	Βαθμοί
≥60	-1
50 – 59	0
40 – 49	1
<40	2

Συστολική Α.Π., mm Hg	Χωρίς φαρμακευτική αγωγή	Με φαρμακευτική αγωγή
<120	0	0
120 – 129	1	3
130 – 139	2	4
140 – 159	3	5
≥160	4	6

Ολικοί Βαθμοί	10ετής κίνδυνος, %
<9	<1
9	1
10	1
11	1
12	1
13	2
14	2
15	3
16	4
17	5
18	6
19	8
20	11
21	14
22	17
23	22
24	27
≥25	≥30

Ο υπολογισμός αυτός αποτελεί μία ακόμα ένδειξη στην αξιολόγηση του συνολικού κινδύνου πέρα από τη μέτρηση των παραγόντων κινδύνου. Το πλεονέκτημα της χρήσης της κλίμακας Framingham είναι ότι ταυτοποιεί καλύτερα τα άτομα που θα ωφεληθούν από μια εντατική θεραπευτική αγωγή.

Η παρουσία 0 – 1 παραγόντων κινδύνου δεν απαιτεί τη χρήση της κλίμακας Framingham, αφού ο 10ετής κίνδυνος σπάνια φτάνει επίπεδα εντατικής παρέμβασης. Ωστόσο πολύ υψηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης σ' ένα τέτοιο άτομο υποδεικνύουν χρήση φαρμακευτικής αγωγής ώστε να μειωθεί ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος.

Ο υπολογισμός του κινδύνου σε άτομα χωρίς υφιστάμενη Σ.Ν. ή άλλες μορφές αθηροσκληρωτικών ασθενειών, γίνεται ως εξής: πρώτα υπολογίζεται ο αριθμός των υπαρχόντων παραγόντων κινδύνου από τον Πίνακα 15 Έπειτα για τα άτομα με περισσότερους από 2 παράγοντες κινδύνου, διεξάγεται η 10ετής αξιολόγηση κινδύνου με βάση τη κλίμακα Framingham. Οι παράγοντες κινδύνου που χρησιμοποιούνται στην κλίμακα αυτή είναι η ηλικία, η ολική χοληστερόλη, η HDL χοληστερόλη, η αρτηριακή πίεση και το κάπνισμα. Η κλίμακα Framingham διαχωρίζει τα άτομα με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου σε αυτά μα 10ετή κίνδυνο για Σ.Ν. > 20%, 10-20% και <10%.

Εκτός από την LDL χοληστερόλη και τους παράγοντες κινδύνου του Πίνακα 15, άλλοι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη ως προς τη θεραπευτική παρέμβαση είναι η παρουσία ή απουσία Σ.Ν. και άλλων μορφών αθηροσκληρωτικών ασθενειών. Βασισμένο στα παραπάνω, το ATP III, ταυτοποιεί 3 κατηγορίες κινδύνου που τροποποιούν τους στόχους και τον τρόπο μείωσης της LDL (θεραπευτικές αλλαγές στον τρόπο ζωής: Therapeutic Lifestyle Changes (TLC), φαρμακευτική θεραπεία).

Πίνακας 18[30]

Τρεις κατηγορίες κινδύνου που τροποποιούν τους στόχους επιπέδων LDL χοληστερόλης

Κατηγορία κινδύνου	Στόχος LDL (mg/ dl)
Α. Σ.Ν. και ισοδύναμα Σ.Ν.	< 100
Β. Πολλαπλοί (2+) παράγοντες κινδύνου *	< 130
Γ. 0-1 παράγοντες κινδύνου	< 160

Σ.Ν.: Στεφανιαία Νόσος

* Πίνακας 15

Υπενθυμίζεται ότι τα ισοδύναμα Σ.Ν. που ανήκουν και στην υψηλότερη κατηγορία κινδύνου είναι: άλλες αθηροσκληρωτικές ασθένειες (περιφερική αρτηριοπάθεια, κοιλιακό αορτικό ανεύρυσμα και συμπτωματική καρωτιδική αρτηριοπάθεια), σακχαρώδης διαβήτης και πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου που οδηγούν σε 10ετή κίνδυνο ανάπτυξης Στεφανιαίας Νόσου > 20%

Παρατηρείται ότι τα επιθυμητά επίπεδα της LDL χοληστερόλης μειώνονται με τη σοβαρότητα της κλινικής κατάστασης των εξεταζόμενων ατόμων. Για παράδειγμα άτομα που ανήκουν στην κατηγορία κινδύνου Α, βρίσκονται σε εξαιρετικά υψηλό κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και θανάτου και γι' αυτό LDL χοληστερόλη > 100 mg/ dl θεωρείται υψηλότερη της βέλτιστης και οριοθετεί έναρξη θεραπείας.

Όπως έχει προαναφερθεί, το ATP III, αναγνωρίζει μετά την LDL χοληστερόλη, το Μεταβολικό Σύνδρομο ως δευτερογενή στόχο θεραπευτικής παρέμβασης. Η διάγνωση του συνδρόμου αυτού, γίνεται με βάση τα στοιχεία του παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 19[30]
Κλινική διάγνωση Μεταβολικού Συνδρόμου

Παράγοντας Κινδύνου	Όρια
Κεντρικού τύπου παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης)	
▪ Άνδρες	>102 cm
▪ Γυναίκες	> 88 cm
Τριγλυκερίδια	≥ 150 mg/dL
HDL χοληστερόλη	
▪ Άνδρες	< 40 mg/dL
▪ Γυναίκες	< 50 mg/dL
Αρτηριακή πίεση	≥ 130/ ≥ 85 mm Hg
Γλυκόζη νηστείας	≥ 110 mg/dL

Τα καινούρια σημεία που περιλαμβάνει το ATP III, και έχουν σποραδικά παρουσιασθεί σε προηγούμενα κεφάλαια, απεικονίζονται συνοπτικά στον Πίνακα 20, ενώ στον Πίνακα 21 παρουσιάζονται τα κοινά σημεία ATP II και ATP III.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι οδηγίες του ATP III δεν έχουν ως σκοπό να αντικαταστήσουν τις ήδη υπάρχουσες οδηγίες, αλλά να ενημερώσουν τους θεραπευτές υγείας για τα νέα δεδομένα ώστε να καθορίζεται καλύτερα η κατάλληλη θεραπεία για το κάθε άτομο.

Πίνακας 20[30]

Νέα σημεία του ATP
Εστίαση σε πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου ▪ Τοποθέτηση των διαβητικών ατόμων χωρίς Σ.Ν., οι περισσότεροι από τους οποίους έχουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου στο επίπεδο κινδύνου των ισοδυνάμων Σ.Ν. ▪ Χρήση της κλίμακας Framingham του 10ετούς κινδύνου Σ.Ν. για ταυτοποίηση ασθενών με πολλαπλούς (2+) παράγοντες κινδύνου που απαιτούν εντατική θεραπεία. ▪ Ταυτοποίηση ατόμων με πολλαπλούς μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου (Μεταβολικό Σύνδρομο) ως υποψηφίους για εντατικές θεραπευτικές αλλαγές του τρόπου ζωής.
Τροποποίηση κατάταξης λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών ▪ Μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης που θεωρούνται βέλτιστα από <130 mg/ dl σε <100 mg/ dl ▪ Αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης που θεωρούνται χαμηλά από <35 mg/ dl σε <40 mg/ dl ▪ Μείωση των επιπέδων TG σε όλες τις κατηγορίες τους ώστε να δοθεί μεγαλύτερη προσοχή σε μέτριες αυξήσεις τους Φυσιολογικά: από <200 mg/ dl σε <150 mg/ dl Οριακά υψηλά: από 200-400 mg/ dl σε <150-199 mg/ dl Υψηλά: από 400-1000 mg/ dl σε 200-499 mg/ dl Πολύ υψηλά: από >1000 mg/ dl σε ≥500 mg/ dl
Γενικές συστάσεις ▪ Σύσταση ελέγχου ολοκληρωμένου λιποπρωτεϊνικού προφίλ (ολική, LDL, HDL χοληστερόλη και TG) ως την προτεινόμενη αρχική εξέταση, έναντι του ελέγχου της ολικής και HDL χοληστερόλης. ▪ Ενθάρρυνση της πρόσληψης φυτικών στερολών/ στανολών και υδατοδιαλυτών φυτικών ινών ως διαιτητικές θεραπευτικές επιλογές στην προώθηση της μείωσης της LDL χοληστερόλης. ▪ Παρουσίασης στρατηγικών για την παραγωγή της συμμόρφωσης των ατόμων στις θεραπευτικές αλλαγές του τρόπου ζωής και τις φαρμακευτικές αγωγές ▪ Σύσταση θεραπείας εκτός της μείωσης της LDL και των TG όταν υπερβαίνουν τα 200 mg/ dl.

Πίνακας 21[30]

Κοινά σημεία ATP II και ATP III
▪ Θεώρηση τη μείωση της LDL χοληστερόλης ως τον πρωταρχικό στόχο θεραπείας ▪ Θεώρηση των επιπέδων LDL ≥ 160 mg/ dl ως ένδειξη φαρμακευτικής θεραπείας. Ειδικότερα: Για άτομα με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου και LDL ≥ 160 mg/ dl μετά από διαιτητική θεραπεία, συστήνεται έναρξη φαρμακευτικής αγωγής Για άτομα με 0-1 παράγοντες κινδύνου, η φαρμακευτική αγωγή είναι προαιρετική (μετά τη διαιτητική θεραπεία) για LDL 160-189 mg/ dl και συστήνεται για LDL ≥ 190 mg/ dl ▪ Έμφαση σε εντατική θεραπεία μείωσης της LDL στα άτομα με Σ.Ν. ▪ Διαχωρισμός κινδύνου Σ.Ν. και στόχου επιπέδων LDL χοληστερόλης σε 3 κατηγορίες: Σ.Ν. (και ισοδύναμα Σ.Ν.) Πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου (2+) 0-1 παράγοντες κινδύνου ▪ Αναγνώριση υποπληθυσμών (εκτός των μεσηλίκων ανδρών) για εντοπισμό υψηλής LDL χοληστερόλης (και άλλων λιπιδικών παραγόντων κινδύνου) και κλινική παρέμβαση: Νεαροί ενήλικες Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες Ηλικιωμένοι ▪ Έμφαση στην απώλεια βάρους και στη φυσική δραστηριότητα προς προαγωγή της μείωσης του κινδύνου σε άτομα με υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΗΣ LDL ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ ΣΤΙΣ 3 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Πίνακας 22[30]

Στόχοι LDL χοληστερόλης και σημεία για θεραπευτικές αλλαγές του τρόπου ζωής (TLC) και φαρμακευτικής αγωγής στις 3 κατηγορίες κινδύνου

Κατηγορία κινδύνου	Στόχος LDL (mg/ dl)	Επίπεδα LDL για έναρξη TLC (mg/ dl)	Επίπεδα LDL για έναρξη φαρμακευτικής αγωγής (mg/dl)
Σ.Ν. ή ισοδύναμα Σ.Ν. (10ετής κίνδυνος > 20%)	< 100	≥ 100	≥ 130 (100-129: φάρμακα προαιρετικά)
2+ παράγοντες κινδύνου (10ετής κίνδυνος ≤ 20%)	< 130	≥ 130	10ετής κίνδυνος 10-20%: ≥ 130 10ετής κίνδυνος < 10%: ≥ 160
0-1 παράγοντες κινδύνου	< 160	≥ 160	≥ 190 (160-189: φάρμακα προαιρετικά)

Στεφανιαία Νόσος και Ισοδύναμα Στεφανιαίας Νόσου

Στα άτομα με Στεφανιαία Νόσο ή/ και ισοδύναμα Στεφανιαίας Νόσου, η μείωση των επιπέδων LDL χοληστερόλης μειώνει κατά πολύ τον κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων και εγκεφαλικού.

- ***Αν LDL χοληστερόλη ≥ 130 mg/ dl***, απαιτείται εντατική αλλαγή του τρόπου ζωής και μέγιστος δυνατός έλεγχος άλλων παραγόντων κινδύνου. Επιπλέον, για τους περισσότερους ασθενείς χρειάζεται ταυτόχρονη έναρξη φαρμακευτικής αγωγής, προκειμένου τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης να φτάσουν τον επιθυμητό στόχο (< 100 mg/ dl).
- ***Αν LDL χοληστερόλη: 100-129 mg/ dl***, αρχίζουν ή εντατικοποιούνται οι θεραπευτικές αλλαγές του τρόπου ζωής ή/ και η φαρμακευτική αγωγή. Δίνεται έμφαση στη μείωση της βάρους και αύξηση της φυσικής δραστηριότητας σε άτομα με το Σύνδρομο Χ και λαμβάνονται υπόψη άλλα φάρμακα εκτός αυτών

που μειώνουν την LDL χοληστερόλη αν ο ασθενής έχει ανεβασμένα TG ή χαμηλή HDL χοληστερόλη.

- ***Αν LDL χοληστερόλη< 100 mg/ dl***, δε χρειάζεται περαιτέρω θεραπεία για τη μείωση της LDL χοληστερόλης. Ωστόσο οι ασθενείς θα πρέπει να ακολουθούν τις διατροφικές οδηγίες, ώστε να διατηρούνται τα βέλτιστα επίπεδα LDL χοληστερόλης.

<u>Πολλαπλοί (2+) παράγοντες κινδύνου και 10ετής κίνδυνος ≤ 20%</u>

- ***Πολλαπλοί (2+) παράγοντες κινδύνου και 10ετής κίνδυνος ανάπτυξης Στεφανιαίας Νόσου 10%-20%.*** Ο θεραπευτικός στόχος είναι να μειωθεί τόσο ο βραχυπρόθεσμος (10ετής), όσο και ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος ανάπτυξης Σ.Ν. Ο στόχος για την LDL χοληστερόλη είναι < 130 mg/ dl. Αν η LDL χοληστερόλη παραμένει ≥ 130 mg/ dl, ξεκινούν οι TLC. Αν η LDL χοληστερόλη παραμένει ≥ 130 mg/ dl μετά από 3 μήνες, αρχίζει φαρμακευτική αγωγή για τη μείωση της LDL. Αν η LDL χοληστερόλη μειωθεί < 130 mg/ dl με τις TLC, τότε αυτές συνεχίζονται χωρίς τη λήψη φαρμάκων.
- ***Πολλαπλοί (2+) παράγοντες κινδύνου και 10ετής κίνδυνος <10%.*** Και εδώ ο στόχος για την LDL χοληστερόλη είναι < 130 mg/ dl, αλλά δίνεται κυρίως έμφαση στη μείωση του μακροπρόθεσμου κινδύνου. Αν η LDL χοληστερόλη είναι ≥ 130 mg/ dl και < 160 mg/ dl, γενικά δε συστήνονται φάρμακα, λόγω του ότι ο ασθενής δε βρίσκεται σε υψηλό βραχυπρόθεσμο κίνδυνο. Από την άλλη μεριά αν η LDL χοληστερόλη βρεθεί ≥ 160 mg/ dl τότε αρχίζει η φαρμακευτική αγωγή.

<u>0-1 παράγοντες κινδύνου</u>

Τα περισσότερα άτομα αυτής της κατηγορίας έχουν 10ετή κίνδυνο ανάπτυξης Στεφανιαίας Νόσου < 10%. Ο στόχος για την LDL χοληστερόλη είναι < 160 mg/ dl με σκοπό τη μείωση του μακροπρόθεσμου κινδύνου. Αν LDL χοληστερόλη ≥ 160

mg/ dl αρχίζουν οι TLC. Αν η LDL χοληστερόλη μετά από 3 μήνες είναι < 160 mg/ dl, οι TLC συνεχίζονται. Αν η LDL παραμείνει > 160 mg/ dl, η φαρμακευτική αγωγή είναι προαιρετική ανάλογα με την κλινική εκτίμηση. Παράγοντες που συνηγορούν στη λήψη φαρμάκων είναι:

- Ένας πολύ σοβαρός παράγοντας κινδύνου όπως κάπνισμα, μη ελεγχόμενη υπέρταση, ισχυρό οικογενειακό ιστορικό πρώιμης Στεφανιαίας Νόσου ή πολύ χαμηλή HDL-χοληστερόλη.
- Πολλαπλοί νεοεμφανιζόμενοι παράγοντες κινδύνου εκτός του Πίνακα 15 όπως αυξημένα επίπεδα Lp(a), ινωδογόνου, ομοκυστεϊνης
- 10ετής κίνδυνος που να προσεγγίζει το 10%. Αν η LDL χοληστερόλη ≥ 190 mg/ dl η φαρμακευτική αγωγή κρίνεται απαραίτητη.

Πάντοτε πριν τη συνταγογράφηση φαρμακευτικής αγωγής ο θεράπων ιατρός, θα πρέπει να εκτιμήσει τα πλεονεκτήματα της θεραπείας, τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και το κόστος της.

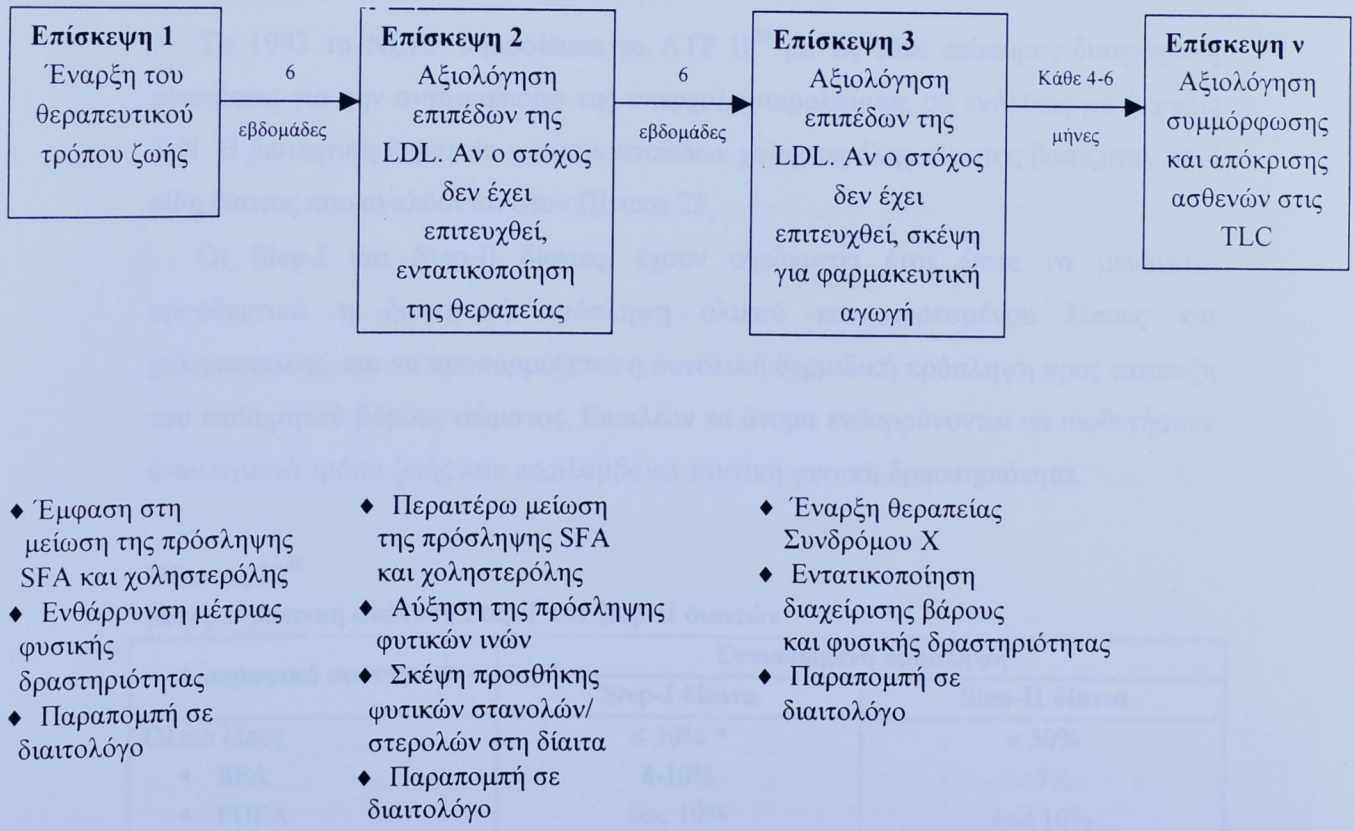
Αν μετά από 3 μήνες φαρμακευτικής παρέμβασης δεν έχει επιτευχθεί και πάλι ο θεραπευτικός στόχος τότε θα πρέπει να αυξηθεί η φαρμακολογική δόση ή να εισαχθεί και άλλο φάρμακο στη θεραπεία.

Στο επόμενο σχήμα φαίνεται ένα μοντέλο βημάτων των θεραπευτικών αλλαγών του τρόπου ζωής (στις θεραπευτικές αλλαγές του τρόπου ζωής (TLC) περιλαμβάνονται η μειωμένη πρόσληψη SFA και χοληστερόλης, άλλες διαιτητικές επιλογές που συνεισφέρουν στη μείωση της LDL χοληστερόλης όπως οι υδατοδιαλυτές φυτικές ίνες και οι φυτικές στανόλες και στερόλες, η μείωση του σωματικού βάρους στα επιθυμητά επίπεδα και η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας).

Αν μετά από 6 εβδομάδες γενικών οδηγιών μείωσης της πρόσληψης SFA και χοληστερόλης ο στόχος για τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης δεν έχει επιτευχθεί, τότε ενθαρρύνεται η αύξηση της πρόσληψης φυτικών ινών και φυτικών στανολών/ στερολών. Μετά από τη μέγιστη μείωση στην LDL χοληστερόλη που μπορεί να επιφέρει η διαιτητική θεραπεία, δίνεται έμφαση στη θεραπεία του Συνδρόμου Χ και των σχετικών λιπιδικών παραγόντων κινδύνου. Η πλειοψηφία των ατόμων με το σύνδρομο αυτό είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι και διάγουν καθιστική ζωή. Η μείωση του βάρους στα άτομα αυτά, βοηθά τη θεραπεία μείωσης της LDL και παρέχει και

άλλα οφέλη όπως η τροποποίηση άλλων λιπιδικών και μη λιπιδικών παραγόντων κινδύνου (π.χ. ινσουλινοαντοχή). Ακόμη η ταυτόχρονη σωματική άσκηση επιφέρει πρόσθετη μείωση στον κίνδυνο.

Σε όλα τα στάδια της διαιτητικής θεραπείας, οι γιατροί ενθαρρύνονται να παραπέμπουν τους ασθενείς σε διαιτολόγους, ώστε να υπάρχει μια επαγγελματική διαιτητική παρέμβαση με καλύτερα αποτελέσματα.



Σχήμα 7[30]
Βήματα υιοθέτησης των θεραπευτικών αλλαγών του τρόπου ζωής

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΩΝ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Η διαιτητική θεραπεία αποτελεί την πρωταρχική παρέμβαση στους ασθενείς με ανεβασμένα επίπεδα LDL χοληστερόλης. Αν η εφαρμογή της διαιτολογικής αγωγής προκύψει ανεπιτυχής μετά από ορισμένο χρονικό διάστημα, τότε απαιτείται η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής, χωρίς όμως να παραγκωνίζεται και η διαιτολογική αγωγή.

Step-I, Step-II Δίαιτες

Το 1993 το NCEP δημοσίευσε το ATP II[29] με τις τότε επίκαιρες διατροφικές συστάσεις για την αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας σε ενήλικες με ή χωρίς Σ.Ν. Η διαιτητική θεραπεία υψηλών επιπέδων χοληστερόλης αίματος βασιζόταν σε 2 είδη δίαιτας που αναλύονται στον Πίνακα 23.

Οι Step-I και Step-II δίαιτες, έχουν σχεδιαστεί έτσι ώστε να μειώνεται προοδευτικά η διαιτητική πρόσληψη ολικού και κορεσμένου λίπους και χοληστερόλης, και να προσαρμόζεται η συνολική θερμιδική πρόσληψη προς επίτευξη του επιθυμητού βάρους σώματος. Επιπλέον τα άτομα ενθαρρύνονται να υιοθετήσουν έναν υγιεινό τρόπο ζωής που περιλαμβάνει τακτική φυσική δραστηριότητα.

Πίνακας 23[29]
Μακροθρεπτική ανάλυση Step-I και Step-II διαιτών

Διατροφικό συστατικό	Συνιστώμενη πρόσληψη	
	Step-I δίαιτα	Step-II δίαιτα
Ολικό λίπος	≤ 30% *	< 30%
▪ SFA	8-10%	< 7%
▪ PUFA	έως 10%	έως 10%
▪ MUFA	έως 15%	έως 15%
Υδατάνθρακες	≥ 55%	≥ 55%
Πρωτεΐνη	~15%	~15%
Χοληστερόλη	< 300 mg/ ημέρα	< 200 mg/ ημέρα
Συνολικές θερμίδες	Επίτευξη και διατήρηση επιθυμητού σωματικού βάρους	

* Τα ποσοστά (%) είναι επί των συνολικών προσλαμβανόμενων θερμίδων

SFA→ Κορεσμένα λιπαρά οξέα PUFA→ Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

MUFA→ Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα

Το ATP II συστήνει τη Step-I δίαιτα ως πρωταρχική διατροφική αγωγή για την πλειοψηφία των υπερλιπιδαιμικών ατόμων και την πιο περιοριστική Step-II δίαιτα για τους ασθενείς που δεν έχουν τα επιθυμητά αποτελέσματα ως προς τη μείωση της LDL χοληστερόλης με την πρώτη δίαιτα.

Εκτίμηση της επίδρασης της Step-I δίαιτας στο θεραπευτικό στόχο θα πρέπει να γίνεται μετά από 4-6 εβδομάδες εφαρμογής της και έπειτα στους 3 μήνες. Αν ο θεραπευτικός στόχος δεν έχει επιτευχθεί, και ο ασθενής συμμορφώνεται με τις διατροφικές οδηγίες, θα πρέπει να αρχίσει η Step-II δίαιτα. Η τελευταία αξιολογείται και πάλι στις 4-6 εβδομάδες κι έπειτα στους 3 μήνες.

Η φαρμακευτική αγωγή ξεκινά αφού η διαιτητική αγωγή έχει ακολουθηθεί για τουλάχιστον 6 μήνες και έχει αποδειχθεί ανεπαρκής. Σε περιπτώσεις όμως σοβαρής δυσλιπιδαιμίας η φαρμακοθεραπεία μπορεί να ξεκινήσει ταυτόχρονα με τη διατροφική παρέμβαση. Γενικά, ασθενείς με σοβαρή ιδιοπαθή υπερχοληστερολαιμία, θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία κατευθείαν με τη Step-II δίαιτα επειδή συνήθως δεν αποκρίνονται επαρκώς στη Step-I δίαιτα.

Τέλος, τονίζεται ότι η φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να προστίθεται στην διαιτολογική αντιμετώπιση και όχι να την αντικαθιστά.

Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζονται τρόφιμα και οι ποσότητές τους που προτιμώνται ή αποφεύγονται στις Step-I και Step-II δίαιτες.

Πίνακας 24[28]

Παραδείγματα τροφίμων που ενδείκνυνται ή αντενδείκνυνται στις Step-I και Step-II δίαιτες.

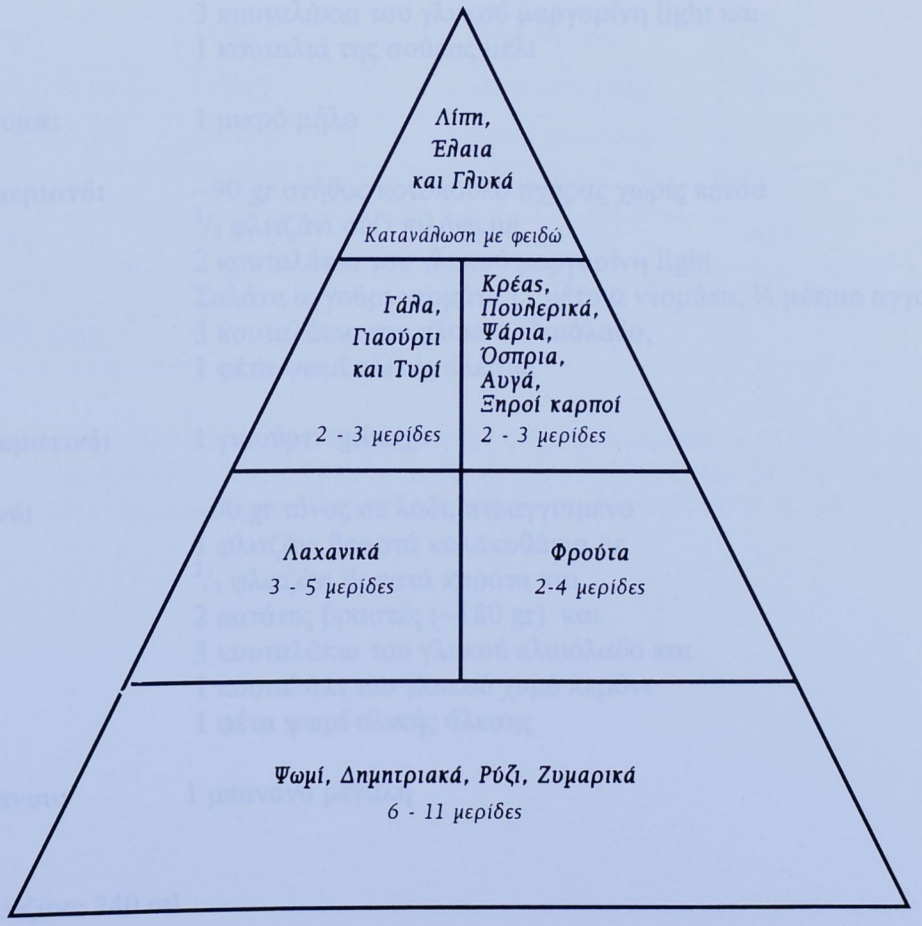
Ομάδα τροφίμων	Επιλογή	Αποφυγή
Ψωμί, δημητριακά, ρύζι, ζυμαρικά 6 ή περισσότερες μερίδες/ ημέρα 1 μερίδα: ▪ 1 φέτα ψωμί (~30 gr) ▪ 1 φλιτζάνι ξηρά δημητριακά, ζυμαρικά, ρύζι ▪ ½ φλιτζάνι μαγειρεμένα ζυμαρικά, ρύζι	Ψωμιά ολικής άλεσης, Σπιτικά αρτοσκευάσματα χαμηλού λίπους Δημητριακά (καλαμπόκι, σιτάρι, βρώμη) Ζυμαρικά Ρύζι	Αρτοσκευάσματα στα οποία αυγά, λίπη και/ ή βούτυρο αποτελούν κύριο συστατικό π.χ. κρουασάν, μπισκότα Granola
Λαχανικά 3-5 μερίδες/ ημέρα 1 μερίδα: ▪ 1 φλιτζάνι ωμά, φυλλώδη λαχανικά ▪ ½ φλιτζάνι μαγειρεμένα ή ωμά μη φυλλώδη λαχανικά ▪ ¾ φλιτζάνι χυμός λαχανικών	Φρέσκα, κατεψυγμένα ή κονσερβοποιημένα χωρίς πρόσθετο λίπος ή σάλτσα	Τηγανητά ή παρασκευασμένα με βούτυρο, τυρί ή κρέμα γάλακτος

Φρούτα 2-4 μερίδες/ ημέρα 1 μερίδα: ▪ 1 μέτριο, φρέσκο φρούτο ▪ ½ φλιτζάνι ψιλοκομμένου, μαγειρεμένου ή κονσερβοποιημένου φρούτου ▪ ¾ φλιτζάνι φρουτοχυμός	Φρέσκα, κατεψυγμένα, κονσερβοποιημένα ή αποξηραμένα Φρουτοχυμοί φρέσκοι, κατεψυγμένοι ή κονσερβοποιημένοι	Τηγανητά ή σερβιρισμένα με βούτυρο, αβοκάντο, ελιές
Γαλακτοκομικά 2-3 μερίδες/ημέρα 1 μερίδα: • 1 φλιτζάνι γάλα • 1 κεσεδάκι γιαούρτι • 45 gr τυρί	Άπαχο ή ημίπαχο γάλα Άπαχο ή ημίπαχο γιαούρτι Τυρί χαμηλό σε λιπαρά όπως ανθότυρο, cottage (0-2% λίπος) Παγωτά άπαχα ή χαμηλών λιπαρών	
Κρέας, πουλερικά, ψάρι και υποκατάστατα ≤ 2 μερίδες/ ημέρα 1 μερίδα: ▪ 60-90 gr μαγειρεμένου κρέατος, πουλερικού, ψαριού ▪ ½ φλιτζάνι (240 ml) μαγειρεμένων οσπρίων	Άπαχα μέρη από μοσχάρι, χοιρινό και αρνί Πουλερικά χωρίς δέρμα Ψάρια, οστρακοειδή Άπαχα αλλαντικά π.χ. άπαχο ζαμπόν Ξερά φασόλια, αρακάς	Λιπαρά μέρη από μοσχάρι, χοιρινό και αρνί, παϊδάκια, εντόσθια Πουλερικά με δέρμα, τηγανιτά Τηγανιτά ψάρια, οστρακοειδή Συνήθη αλλαντικά π.χ. σαλάμι, λουκάνικα
Αυγά Step-I: ≤ 4 κρόκοι/ εβδομάδα Step-II: ≤ 2 κρόκοι/ εβδομάδα	Ασπράδια αυγών (σε συνταγές 2 ασπράδια αντικαθιστούν 1 αυγό ολόκληρο)	Κρόκοι αυγών συμπεριλαμβανομένων και αυτών που χρησιμοποιούνται στο μαγείρεμα και στη ζαχαροπλαστική
Λίπη και έλαια ≤ 6-8 κουταλάκια του γλυκού/ ημέρα	Ακόρεστα έλαια: safflower, ηλιέλαιο, καλαμποκέλαιο, σογιέλαιο, βαμβακέλαιο, ελαιόλαδο Μαργαρίνη light από τα παραπάνω έλαια, μαλακή ή κατά προτίμηση σε υγρή μορφή Dressings από τα παραπάνω έλαια, χαμηλού λίπους ή ελεύθερα λίπους Σπόροι και ξηροί καρποί π.χ. φυστίκια, αμύγδαλα, καρύδια	Φοινικέλαιο, έλαιο καρύδας Βούτυρο, λαρδί, λίπος μπέικον, φυτίνη, σκληρή μαργαρίνη Dressings από κρόκους αυγών, τυρί, βούτυρο ή πλήρες γάλα Ινδοκάρυδο
Σούπες	Μινεστρόνε, τοματόσουπα, χορτόσουπα, κοτόσουπα, κρεατόσουπα (από άπαχα μέρη κρέατος)	Σούπες που περιέχουν πλήρες γάλα, κρέμα γάλακτος, ζωικό λίπος ή δέρμα πουλερικών
Γλυκά	Αναψυκτικά με γεύση και άρωμα φρούτων, λεμονάδα, fruit punch Γλυκά διατηρημένα σε ζάχαρη, σιρόπι, μέλι, μαρμελάδα. Σπιτικά γλυκά χωρίς λίπος, ζελέ φρούτων Κατεψυγμένα επιδόρπια, γιαούρτι, παγωτό άπαχο ή	Γλυκά φτιαγμένα με σοκολάτα, φοινικέλαιο ή έλαιο καρύδας Συνήθη παγωτά και γλυκά που βασίζονται σε αυτά

	χαμηλού λίπους, sorbet Μπισκότα, κέικ, πίτες, πουτίγκες, φτιαγμένες με ασπράδια αυγών, άπαχο ή ημίπαχο γάλα και ακόρεστα έλαια ή μαργαρίνες	Τυποποιημένες πίτες, κέικ, ντόνατς, μπισκότα

! Προσοχή θα πρέπει να δίνεται στην επιλογή επεξεργασμένων τροφίμων ώστε η πρόσληψη νατρίου να μην ξεπερνά τα 2400 mg, σύμφωνα με τις οδηγίες.

Οι ποσότητες που αναφέρονται στις ομάδες τροφίμων, αντιστοιχούν στην αμερικανική συνιστώμενη πυραμίδα τροφίμων που απεικονίζεται παρακάτω.



μερίδες/ ημέρα

Σχήμα 8[92]
Αμερικανική πυραμίδα ενδεδειγμένης διατροφής

Παρακάτω παρατίθενται υποδείγματα Step-I και Step-II δίαιτας προσαρμοσμένων στις ελληνικές διατροφικές συνήθειες, καθώς και η ανάλυση των διατροφικών τους συστατικών για την αξιολόγηση της διατροφικής επάρκειάς τους.

Υπόδειγμα διαιτολογίου Step-I δίαιτας:

Πρωινό: 1 φλιτζάνι[∅] ημίπαχο φρέσκο γάλα με
½ φλιτζάνι δημητριακά πρωινού (corn flakes)
2 φέτες ψωμί ολικής άλεσης με
3 κουταλάκια του γλυκού μαργαρίνη light και
1 κουταλιά της σούπας μέλι

Πρόγευμα: 1 μικρό μήλο

Μεσημεριανό: ~90 gr στήθος κοτόπουλο σχάρας χωρίς πέτσα
$^{2}/_{3}$ φλιτζάνι ρύζι πιλάφι με
2 κουταλάκια του γλυκού μαργαρίνη light
Σαλάτα αγγούρι-ντομάτα (1 μέτρια ντομάτα, ½ μέτριο αγγούρι)
3 κουταλάκια του γλυκού ελαιόλαδο,
1 φέτα ψωμί ολικής άλεσης

Απογευματινό: 1 γιαούρτι ημίπαχο

Βραδινό: ~90 gr τόνος σε λάδι, στραγγισμένο
1 φλιτζάνι βραστά κολοκυθάκια με
$^{2}/_{3}$ φλιτζάνι βραστά καρότα και
2 πατάτες βραστές (~180 gr) και
3 κουταλάκια του γλυκού ελαιόλαδο και
1 κουταλάκι του γλυκού χυμό λεμόνι
1 φέτα ψωμί ολικής άλεσης

Προ ύπνου: 1 μπανάνα μεγάλη

∅ 1 φλιτζάνι: 240 ml

Ολικό λίπος: 28,33%
SFA: 6,94%
MUFA: 14,78%
PUFA: 5.21%
Πρωτεΐνη: 19,71%
Υδατάνθρακες: 54,3%

Πίνακας 25

Διατροφική ανάλυση Step-I διαιτολογίου⊗			
Θερμίδες (Kcal)	1903,72	**Vit B_1 (mg)**	1.48
H_2O (gr)	1383,47	**Vit B_2 (mg)**	1,92
Πρωτεΐνη (gr)	93.82	**Vit B_3 (mg)**	34,8
Υδατάνθρακες (gr)	258,44	**Vit B_6 (mg)**	3,05
Ολικό λίπος (gr)	59.,92	**Vit B_{12} (mcg)**	4,31
SFA (gr)	14,68	**Φυλλικό οξύ (mcg)**	261,07
MUFA (gr)	31,27	**Ασβέστιο (mg)**	990.28
PUFA (gr)	11,03	**Σίδηρος (mg)**	14.98
Χοληστερόλη (mg)	115,65	**Μαγνήσιο (mg)**	385.88
Φυτικές ίνες (gr)	27,69	**Φώσφορος (mg)**	1579,37
Vit A (RE)	3042,26	**Κάλιο (mg)**	4131.4
Vit C (mg)	88,12	**Νάτριο (mg)**	1614,4
Vit D (mcg)	8.19	**Ψευδάργυρος (mg)**	0.09
Vit E-aTE (mg)	8.3	**Καφεΐνη (mg)**	0

⊗ Η διατροφική ανάλυση του Step-I διαιτολογίου πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του Diet Analysis Plus Software. Το ίδιο πρόγραμμα χρησιμοποιήθηκε και για τις διατροφικές αναλύσεις των επόμενων διαιτολογίων, που απεικονίζονται στους Πίνακες 26, 28 και 29.

Υπόδειγμα Διαιτολογίου Step-II δίαιτας

Πρωινό: 1 φλιτζάνι φρέσκο γάλα ημίπαχο με
½ φλιτζάνι δημητριακά πρωινού (corn flakes)
2 φέτες ψωμί ολικής άλεσης με
2 κουταλάκια του γλυκού μαργαρίνη light και
1 κουταλιά σούπας μέλι

Πρόγευμα: 1 φλιτζάνι φρέσκος χυμός πορτοκάλι

Μεσημεριανό: ~90 gr γαλοπούλα σχάρας
1 φλιτζάνι ζυμαρικά με
3 κουταλάκια του γλυκού μαργαρίνη light,
Σαλάτα αγγούρι-ντομάτα (1 μέτρια ντομάτα, ½ μέτριο αγγούρι)
2 κουταλάκια του γλυκού ελαιόλαδο,
1 φέτα ψωμί ολικής άλεσης

Απογευματινό: 1 γιαούρτι ημίπαχο

Βραδινό: ~90 gr ψάρι σχάρας (πέστροφα)με
2 κουτ. γλυκού χυμό λεμόνι,
1 φλιτζάνι μπρόκολο βραστό με
2 πατάτες βραστές (~ 180 gr)
2 κουταλάκια του γλυκού ελαιόλαδο και
2 κουταλάκια του γλυκού χυμό λεμόνι,
1 φέτα ψωμί ολικής άλεσης

Προ ύπνου: 1 μεγάλο μήλο

Ολικό λίπος: 26,29%
SFA: 6,9%
MUFA: 12,52%
PUFA: 5,2%
Πρωτεΐνη: 20,61%
Υδατάνθρακες: 55,54%

Πίνακας 26

Διατροφική ανάλυση Step-II διαιτολογίου			
Θερμίδες (Kcal)	1938,52	**Vit B_1 (mg)**	1,86
H_2O (gr)	1509,1	**Vit B_2 (mg)**	2,11
Πρωτεΐνη (gr)	99,9	**Vit B_3 (mg)**	24,8
Υδατάνθρακες (gr)	269,17	**Vit B_6 (mg)**	2,44
Ολικό λίπος (gr)	56,63	**Vit B_{12} (mcg)**	8,28
SFA (gr)	14,88	**Φυλλικό οξύ (mcg)**	370,79
MUFA (gr)	26,97	**Ασβέστιο (mg)**	1107,28
PUFA (gr)	11,2	**Σίδηρος (mg)**	15,95
Χοληστερόλη (mg)	163,75	**Μαγνήσιο (mg)**	382,55
Φυτικές ίνες (gr)	29,21	**Φώσφορος (mg)**	1623
Vit A (RE)	714,35	**Κάλιο (mg)**	4320,85
Vit C (mg)	315,54	**Νάτριο (mg)**	1353,21
Vit D (mcg)	4,4	**Ψευδάργυρος (mg)**	10,96
Vit E-aTE (mg)	9,36	**Καφεΐνη (mg)**	0

Βραχυπρόθεσμες ελεγχόμενες έρευνες έχουν δείξει ότι η Step-I δίαιτα μειώνει την ολική και την LDL χοληστερόλη κατά 7-9% σε σύγκριση με την αμερικανικού τύπου δίαιτα, ενώ η Step-II, επιφέρει μείωση της τάξεως του 10-20%. Σε ελεγχόμενες και πάλι μελέτες στις οποίες διατηρήθηκε το σωματικό βάρος, παρατηρήθηκε μείωση της HDL χοληστερόλης και αύξηση των TG.[70]

Αντίθετα, έρευνες διαιτητικής παρέμβασης σε μη ελεγχόμενα άτομα (free-living populations) έδειξαν ότι δίαιτες χαμηλού λίπους, μείωσαν το σωματικό βάρος, την ολική, την LDL χοληστερόλη και τα TG, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στην HDL χοληστερόλη.[200,201]

Η μετα-ανάλυση των Yu-Poth et al[202] 37 ερευνών διαιτητικής παρέμβασης σε μη ελεγχόμενα άτομα από το 1981 έως το 1997, έδειξε τα εξής: i) η κατανάλωση Step-I και Step-II διαιτών, μείωσε σημαντικά την ολική χοληστερόλη ορού (κατά 10% και

13% αντίστοιχα), την LDL χοληστερόλη (κατά 12% και 16% αντίστοιχα) και τα TG (κατά 8% και οι δύο δίαιτες) ii) Step-I δε μείωσε σημαντικά την HDL χοληστερόλη (κατά 1,5%), αλλά Step-II διαιτητική παρέμβαση οδήγησε σε σημαντική της μείωση (κατά 7%) iii) ο λόγος ολική χοληστερόλη/ HDL χοληστερόλη μειώθηκε σημαντικά και με τις δύο δίαιτες. Επιπλέον έγινε εμφανές ότι η απώλεια βάρους και η άσκηση, συνεπικουρούν στις ευεργετικές επιδράσεις των διαιτών αυτών.

Το μεγάλο εύρος στην υποχοληστερολαιμική απόκριση των Step-I και Step-II διαιτών, οφείλεται στις διαφορετικού τύπου δίαιτες που καταναλώνονταν πριν από αυτές, καθώς και στα διαφορετικά επίπεδα ολικής και LDL χοληστερόλης πριν την έναρξη των διαιτών αυτών.[202] Έτσι, άτομα που καταναλώνουν δίαιτα πλούσια σε SFA και/ ή έχουν πολύ αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης ορού, έχουν μεγαλύτερο όφελος από τις Step-I, Step-II δίαιτες ως προς τη μείωση της χοληστερόλης τους, σε σχέση με άτομα που έχουν λιγότερα αυξημένα επίπεδά της, ή ήδη προσλαμβάνουν χαμηλή ποσότητα SFA.

TLC Δίαιτα

Η διαιτητική προσέγγιση του ATP III,[30] εντάσσεται στην πρότασή του για μία γενικότερη προσέγγιση του τρόπου ζωής των ατόμων που όπως προαναφέρθηκε, καλείται "θεραπευτικές αλλαγές του τρόπου ζωής" (TLC).

Τα βασικά σημεία των TLC είναι:

- Μειωμένη πρόσληψη κορεσμένου λίπους (<7% των συνολικών θερμίδων) και χοληστερόλης (<200 mg/ ημέρα)
- Πρόσληψη φυτικών στανολών/ στερολών (2 gr/ ημέρα) και υδατοδιαλυτών φυτικών ινών (10-25 gr/ ημέρα)
- Μείωση σωματικού βάρους όταν ενδείκνυται
- Αύξηση της φυσικής δραστηριότητας

Στον παρακάτω πίνακα αναλύεται η σύσταση της TLC δίαιτας.

Πίνακας 27[30]

Μακροθρεπτική ανάλυση TLC δίαιτας

Διατροφικό συστατικό	Συνιστώμενη πρόσληψη
Ολικό λίπος	25-35% ⊗
▪ SFA*	<7%
▪ PUFA	έως 10%
▪ MUFA	έως 20%
Υδατάνθρακες+	50-60%
Πρωτεϊνη	~15%
Διαιτητικές ίνες	20-30 gr/ ημέρα
Χοληστερόλη	<200 mg/ ημέρα
Συνολικές θερμίδες	επίτευξη ή και διατήρηση επιθυμητού βάρους σώματος

⊗ Τα % είναι επί των συνολικών προσλαμβανόμενων θερμίδων

* Θα πρέπει να υπάρχει χαμηλή πρόσληψη και των trans λιπαρών οξέων

\+ Οι υδατάνθρακες θα πρέπει να προέρχονται κυρίως από τρόφιμα πλούσια σε σύνθετους υδατάνθρακες ειδικά δημητριακά και σπόρους ολικής άλεσης, φρούτα και λαχανικά

SFA → κορεσμένα λιπαρά οξέα MUFA → μονοακόρεστα λιπαρά οξέα

PUFA → πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

Παρατηρείται ότι η TLC δίαιτα, συστήνει πρόσληψη κορεσμένου λίπους έως 7% όπως η Step-II δίαιτα[29] ενώ το εύρος της πρόσληψης ολικού λίπους έχει αυξηθεί ως το 35% με πρόσληψη κυρίως μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (πρόσληψη έως 20% MUFA στην TLC δίαιτα, ενώ στις Step δίαιτες, πρόσληψη έως 15%). Η TLC δίαιτα, αποτελεί μια δίαιτα ενδιάμεση των Step και της Μεσογειακής[50] (πρόσληψη ολικού λίπους 40% με πρόσληψη κυρίως MUFA), γεγονός που επιβεβαιώνει την άποψη ότι το είδος του διαιτητικού λίπους επηρεάζει περισσότερο τα λιπίδια πλάσματος και τον κίνδυνο Σ.Ν. και όχι η συνολική προσλαμβανόμενη ποσότητά του. Μάλιστα ενισχύεται η θεώρηση της ευεργετικότερης επίδρασης των MUFA έναντι των άλλων λιπαρών οξέων. Επιπλέον υψηλότερη πρόσληψη ακόρεστων λιπαρών οξέων, μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των TG και αύξηση της HDL χοληστερόλης στα άτομα με το Μεταβολικό Σύνδρομο.[50]

Ακολουθεί ένα πρότυπο διαιτολόγιο TLC δίαιτας, και η διατροφική επάρκειά του.

Υπόδειγμα διαιτολογίου TLC δίαιτας

Πρωινό: 1 φλιτζάνι φρέσκο γάλα ημίπαχο,
1 φέτα ψωμί σίκαλης με
2 κουτ. γλυκού μαργαρίνη light
1 νεκταρίνι

Πρόγευμα: 1 γιαούρτι ημίπαχο

Μεσημεριανό: 90 gr ψητός σολομός με
1 κουταλάκι του γλυκού χυμό λεμόνι,
2 πατάτες βραστές (~180 gr)
2 κουταλάκια του γλυκού ελαιόλαδο,
1 ½ φλιτζάνι λάχανο με
½ φλιτζάνι καρότο και
1 κουταλάκι του γλυκού χυμό λεμόνι και
3 κουταλάκια του γλυκού ελαιόλαδο
1 φέτα ψωμί σίκαλης

Απογευματινό: 1 μεγάλο μήλο

Βραδυνό: 1 φλιτζάνι ζυμαρικά με
2 κουταλάκια του γλυκού μαργαρίνη light
60 gr τυρί cottage (2%)
½ φλιτζάνι ντομάτα σαλάτα
4 κουτ. γλυκού ελαιόλαδο
1 φέτα ψωμί σίκαλης

Προ ύπνου: 3 σύκα ξερά

Ολικό λίπος: 34,06%
SFA: 7,5%
MUFA: 19,59%
PUFA: 5,45%
Πρωτεΐνη: 15,74%
Υδατάνθρακες: 52,24%

Πίνακας 28

Διατροφική ανάλυση διαιτολογίου TLC			
Θερμίδες (Kcal)	1991,12	**Vit B_1 (mg)**	1,58
H_2O (gr)	1446,93	**Vit B_2 (mg)**	1,96
Πρωτεΐνη (gr)	78,34	**Vit B_3 (mg)**	18,6
Υδατάνθρακες (gr)	260,02	**Vit B_6 (mg)**	1,67
Ολικό λίπος (gr)	75,35	**Vit B_{12} (mcg)**	7,91
SFA (gr)	16,6	**Φυλλικό οξύ (mcg)**	221,04
MUFA (gr)	43,34	**Ασβέστιο (mg)**	1061,18
PUFA (gr)	12,05	**Σίδηρος (mg)**	9,56
Χοληστερόλη (mg)	116,59	**Μαγνήσιο (mg)**	305,02
Φυτικές ίνες (gr)	32,1	**Φώσφορος (mg)**	1352,54
Vit A (RE)	2124,72	**Κάλιο (mg)**	3931,88
Vit C (mg)	116,49	**Νάτριο (mg)**	1378,94
Vit D (mcg)	17,28	**Ψευδάργυρος (mg)**	7,07
Vit E-aTE (mg)	13,13	**Καφεΐνη (mg)**	0

<u>Μεσογειακή Δίαιτα</u>

Η Μεσογειακή Δίαιτα έγινε ευρέως γνωστή στις αρχές της δεκαετίας του '70 από την έρευνα των 7 χωρών.[117] Ένα από τα κύρια ευρήματα της έρευνας αυτής ήταν ότι ο ελληνικός πληθυσμός της Κρήτης είχε πολύ χαμηλά ποσοστά θνητότητας και θνησιμότητας από Σ.Ν., συγκρινόμενος με τους πληθυσμούς άλλων χωρών (γράφημα 2)

Παρόλο που οι διαφορετικές περιοχές της Μεσογείου έχουν τις δικές τους δίαιτες, δεν υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα που να δείχνουν διαφοροποίηση των επιδράσεων των διάφορων εκδοχών της Μεσογειακής Δίαιτας σε οποιαδήποτε νόσο.[203]

Η Μεσογειακή Δίαιτα ορίζεται με βάση τις διατροφικές συνήθειες των ελαιοπαραγωγών περιοχών της Μεσογείου, στα τέλη του 1950 και στις αρχές του

1960, όταν οι επιπτώσεις του 2ου Παγκοσμίου Πολέμου είχαν σχεδόν ξεπεραστεί, αλλά η συνήθεια του γρήγορου φαγητού (fast food) δεν είχε "εισβάλλει" στην περιοχή.[12]

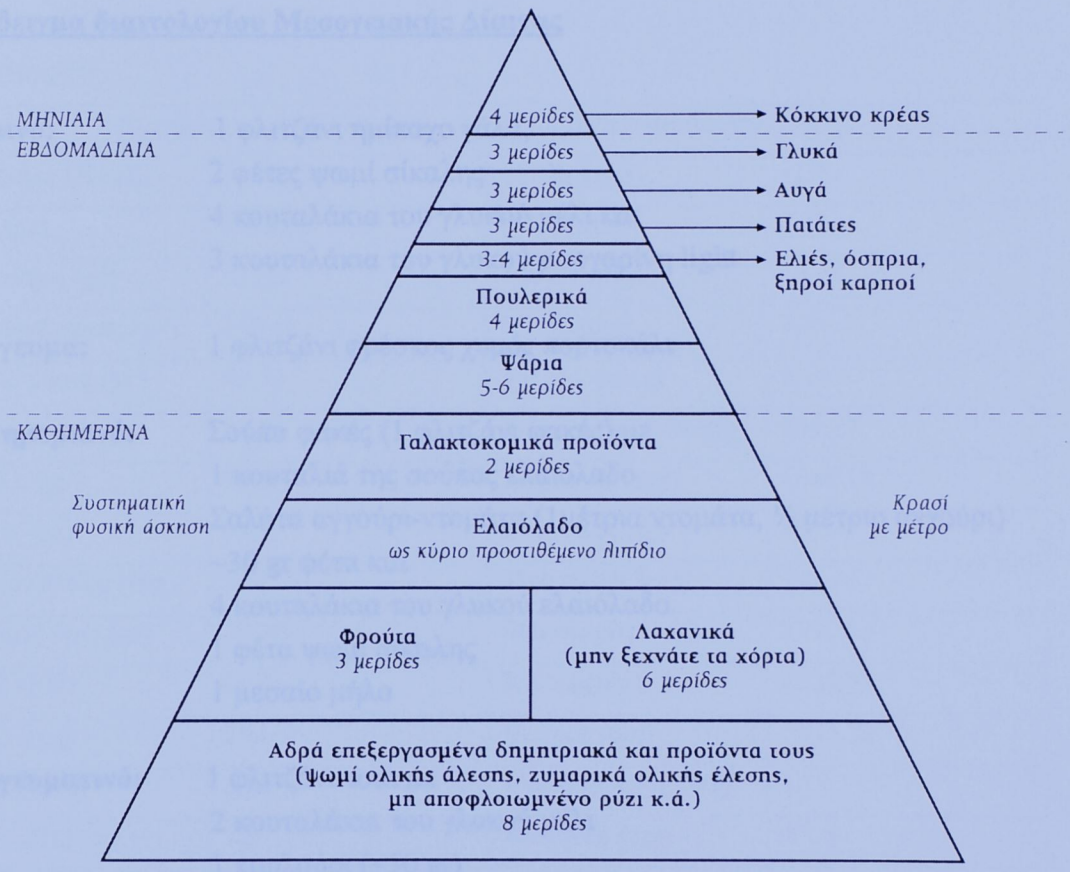
Η παραδοσιακή Μεσογειακή Δίαιτα και ιδιαίτερα η ελληνική παραλλαγή της, συνίσταται από τα ακόλουθα 8 στοιχεία:[203]

1. Υψηλός λόγος μονοακόρεστων προς κορεσμένα λιπαρά οξέα.
2. Μέτρια κατανάλωση αιθανόλης.
3. Μεγάλη κατανάλωση οσπρίων.
4. Μεγάλη κατανάλωση δημητριακών, συμπεριλαμβανομένου του ψωμιού.
5. Μεγάλη κατανάλωση φρούτων.
6. Μεγάλη κατανάλωση λαχανικών.
7. Μικρή κατανάλωση κρέατος και κρεατοσκευασμάτων.
8. Μέτρια κατανάλωση γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων.

Το βασικό χαρακτηριστικό της δίαιτας αυτής είναι η υψηλή κατανάλωση ελαιολάδου. Το ελαιόλαδο, πλούσια πηγή των ευεργετικών μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, επιτρέπει την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων λαχανικών και οσπρίων σε μορφή σαλάτας αλλά και μαγειρεμένου φαγητού. Στη μεγάλη κατανάλωση ελαιολάδου οφείλεται και η υψηλή πρόσληψη λίπους, ίση ή μεγαλύτερη του 40% των συνολικών προσλαμβανόμενων θερμίδων, που παρατηρείται σε πολλές περιοχές της Μεσογείου, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας.[12]

Εκτός από τα MUFA, η Μεσογειακή Δίαιτα είναι πλούσια και σε αντιοξειδωτικά από το ελαιόλαδο, τα φρούτα, τα λαχανικά και το κόκκινο κρασί. Έτσι πολλοί ερευνητές αποδίδουν την καρδιοπροστατευτική της επίδραση στις ουσίες αυτές και ειδικά στα φλαβονοειδή και στη vit-E και κυρίως την α-τοκοφερόλη. Επίσης, οι φυτικές ίνες καθώς και το α-λινολενικό οξύ κατέχουν εξέχουσα θέση στη δίαιτα αυτή λόγω της μεγάλης κατανάλωσης τροφίμων φυτικής προέλευσης.[12]

Στο παρακάτω σχήμα, απεικονίζεται η πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής που προτείνεται σήμερα από το Ανώτατο Ειδικό Επιστημονικό Συμβούλιο της Ελλάδας[204] και βασίζεται στην πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής που εκπονήθηκε για πρώτη φορά το 1993, στο Διεθνές Συνέδριο για τις Δίαιτες της Μεσογείου.



Μία μερίδα αντιστοιχεί περίπου στο ½ της μερίδας που καθορίζουν οι αγορανομικές διατάξεις (~ ½ μερίδας εστιατορίου)

Σχήμα 9[204]
Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην Πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής, συμπεριλαμβάνονται και η καθημερινή σωματική άσκηση και η μέτρια κατανάλωση κρασιού, χαρακτηριστικά στοιχεία των μεσογειακών πληθυσμών του '50 και του '60. Επίσης, συμπεριλαμβάνονται συστάσεις για την άφθονη πρόσληψη νερού και την αντικατάσταση του αλατιού με μυρωδικά όπως ρίγανη, βασιλικός και θυμάρι.

Ακολουθεί ένα πρότυπο Διαιτολόγιο Μεσογειακής Διατροφής και η διατροφική επάρκειά του.

Υπόδειγμα διαιτολογίου Μεσογειακής Δίαιτας

Πρωινό: 1 φλιτζάνι ημίπαχο γάλα,
2 φέτες ψωμί σίκαλης
4 κουταλάκια του γλυκού μέλι και
3 κουταλάκια του γλυκού μαργαρίνη light

Πρόγευμα: 1 φλιτζάνι φρέσκος χυμός πορτοκάλι

Μεσημεριανό: Σούπα φακές (1 φλιτζάνι φακές) με
1 κουταλιά της σούπας ελαιόλαδο
Σαλάτα αγγούρι-ντομάτα (1μέτρια ντομάτα, ½ μέτριο αγγούρι)
~30 gr φέτα και
4 κουταλάκια του γλυκού ελαιόλαδο
1 φέτα ψωμί σίκαλης
1 μεσαίο μήλο

Απογευματινό: 1 φλιτζάνι τσάι με
2 κουταλάκια του γλυκού μέλι
1 κουλούρι (~50 gr)

Βραδυνό: 1 φλιτζάνι μπρόκολο βραστό με
1 κουταλιά της σούπας ελαιόλαδο
1 πατάτα βραστή (~90 gr) και
2 κουταλάκια του γλυκού ελαιόλαδο
5 σαρδέλες σε λάδι στραγγισμένες
1 φέτα ψωμί σίκαλης

Προ ύπνου: 1 γιαούρτι ημίπαχο

Ολικό λίπος: **38,46%**
SFA: **9,1%**
MUFA: **22.22%**
PUFA: **5,85%**
Πρωτεΐνη: **15,45%**
Υδατάνθρακες: **47,99%**

Πίνακας 29

Διατροφική ανάλυση διαιτολογίου Μεσογειακής Διατροφής			
Θερμίδες (Kcal)	2170,74	**Vit B_1 (mg)**	1,78
H_2O (gr)	1570,07	**Vit B_2 (mg)**	2,31
Πρωτεΐνη (gr)	83,84	**Vit B_3 (mg)**	16,43
Υδατάνθρακες (gr)	260,48	**Vit B_6 (mg)**	1,69
Ολικό λίπος (gr)	92,76	**Vit B_{12} (mcg)**	8,14
SFA (gr)	21,97	**Φυλλικό οξύ (mcg)**	669,22
MUFA (gr)	53,60	**Ασβέστιο (mg)**	1468,78
PUFA (gr)	14,1	**Σίδηρος (mg)**	16,89
Χοληστερόλη (mg)	196,15	**Μαγνήσιο (mg)**	342,84
Φυτικές ίνες (gr)	39,76	**Φώσφορος (mg)**	1797,11
Vit A (RE)	667,1	**Κάλιο (mg)**	4226,13
Vit C (mg)	290.57	**Νάτριο (mg)**	1927,23
Vit D (mcg)	6,85	**Ψευδάργυρος (mg)**	10.3
Vit E-aTE (mg)	12	**Καφεΐνη (mg)**	47,4

Παρά το γεγονός ότι η παραδοσιακή ελληνική Μεσογειακή Διατροφή μεταβάλλεται πολύ γρήγορα, κατά τρόπο μη ευνοϊκό, συνεχίζει να αποτελεί τη βάση της σύγχρονης διατροφής στην Ελλάδα.[205] Επίσης, η σύσταση της δίαιτας αυτής: πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, αντιοξειδωτικές ουσίες, φυλλικό οξύ και φυτικές ίνες, χαμηλή σε ζωικό λίπος και χοληστερόλη και μέτρια σε αιθανόλη, την καθιστά την πλέον καρδιοπροστατευτική και ταυτόχρονα πλήρη δίαιτα.

Ακόμα και στη δευτερογενή πρόληψη η Μεσογειακή δίαιτα υπερέχει των διαιτών που συστήνει ο ΑΗΑ για την αντιμετώπιση υπερλιπιδαιμιών. Συγκεκριμένα, η Lyon Heart Study[96] έδειξε ότι οι θάνατοι σε ασθενείς που είχαν ατομικό ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου και ακολουθούσαν την Κρητική Μεσογειακή Δίαιτα, ήταν σημαντικά λιγότεροι σε σύγκριση με τους θανάτους στην ομάδα ελέγχου που ακολουθούσε τη συνιστώμενη δίαιτα του ΑΗΑ. Οι ερευνητές, συμπέραναν ότι η Μεσογειακή Δίαιτα προφυλάσσει από δεύτερο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μέσω της

υψηλής περιεκτικότητάς της σε α-λινολενικό οξύ από τα διάφορα φυτικά τρόφιμα, το οποίο μεταβολίζεται μερικώς στον οργανισμό σε EPA και DHA. Άλλοι όμως ερευνητές, υποδεικνύουν ότι ο καρδιοπροστατευτικός ρόλος της Μεσογειακής διατροφής οφείλεται στις αντιοξειδωτικές και αντιθρομβωτικές δράσεις των αντοξειδωτικών ουσιών όπως τα φλαβονοειδή.[203]

Σχετική με τα παραπάνω και τη δράση των αντιοξειδωτικών ουσιών είναι και η έρευνα των Castro et al[206] Το συμπέρασμα ήταν ότι η κατανάλωση μιας δίαιτας πλούσιας σε MUFA όπως η Μεσογειακή, δεν επηρέασε ή οδήγησε σε μείωση της επιδεκτικότητας της LDL σε οξειδωτική τροποποίηση, λόγω της υψηλότερης περιεκτικότητάς της σε α-τοκοφερόλη, συγκρινόμενη με τη Step-I δίαιτα.

Τελικά, για τους Μεσογειακούς λαούς, η παραδοσιακή Μεσογειακή Διατροφή θεωρείται η πλέον κατάλληλη. Θα πρέπει να διατηρηθεί και ίσως να προσαρμοστεί όσο γίνεται στο σύγχρονο τρόπο ζωής ώστε να είναι πιο αποδεκτή. Για τους Βόρειο και Ανατολικο-Ευρωπαίους, Αμερικανούς και άλλους λαούς, που επιθυμούν να βελτιώσουν τη δίαιτά τους, η δίαιτα αυτή αποτελεί μία ελκυστική εναλλακτική λύση, λόγω της μεγάλης ευληπτότητάς (palatability) της και των ευεργετικών της επιδράσεων στην υγεία.

Δίαιτα DASH

Η δίαιτα DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension: Διατροφικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση της υπέρτασης), είναι μία δίαιτα πλούσια σε φρούτα, λαχανικά και άπαχα γαλακτοκομικά και χαμηλή σε κορεσμένο λίπος και χοληστερόλη. Η δίαιτα αυτή προτάθηκε στα πλαίσια την ομώνυμης έρευνας για την πρωτογενή και δευτερογενή διαιτητική αντιμετώπιση της υπέρτασης.[207]

Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζονται τρόφιμα και οι ποσότητές τους που συνιστούν τη δίαιτα DASH.

Πίνακας 30[1]

Συνιστώμενα τρόφιμα και προσλαμβανόμενες ποσότητες σύμφωνα με τη δίαιτα DASH

Ομάδα τροφίμων	Συνιστώμενη Προσλαμβανόμενη Ποσότητα	Επιλογή
Ψωμί, δημητριακά, ζυμαρικά	7-8 μερίδες/ημέρα 1 μερίδα: ▪ 1 φέτα ψωμί (~30 gr) ▪ ½ φλιτζάνι μαγειρεμένα ζυμαρικά, ρύζι ▪ 1 φλιτζάνι ξηρά δημητριακά	Ψωμιά ολικής άλεσης. Διάφορα δημητριακά.
Λαχανικά	4-5 μερίδες/ημέρα 1 μερίδα: ▪ 1 φλιτζάνι ωμά. Φυλλώδη λαχανικά ▪ ½ φλυτζάνι μαγειρεμένα λαχανικά ▪ ¾ φλιτζάνι χυμό λαχανικών	Ντομάτες, πατάτες, καρότα, αρακάς, μπρόκολο, φασόλια, σπανάκι, αγκινάρες, γογγύλια, λάχανο
Φρούτα	4-5 μερίδες/ημέρα 1 μερίδα: ▪ 1 μέτριο φρούτο ▪ ¼ φλιτζάνι ξερό φρούτο ▪ ½ φλιτζάνι ψιλοκομμένο, κονσερβοποιημένο φρούτο ▪ ¾ φλιτζάνι φρουτοχυμός	Βερύκοκκα, μπανάνες, σταφύλια, πορτοκάλια, πεπόνι, μάγκο, ροδάκινα, δαμάσκηνα, ανανάς, φράουλες, κ.α.
Γαλακτοκομικά	2-3 μερίδες/ημέρα 1 μερίδα: ▪ 1 φλιτζάνι γάλα ▪ 1 κεσεδάκι γιαούρτι ▪ ~45 gr τυρί	Άπαχο ή ημίπαχο γάλα και γιαούρτι, άπαχα ή ημίπαχα τυριά όπως ανθότυρο
Κρέας, πουλερικά, ψάρι	≤ 2 μερίδες/ημέρα 1 μερίδα: ▪ ~120 gr μαγειρεμένο κρέας, πουλερικό ή ψάρι	Άπαχα κρέατα, αφαίρεση ορατού λίπους, αφαίρεση δέρματος από πουλερικά. Ψήσιμο ή βράσιμο αντί για τηγάνισμα
Ξηροί καρποί, σπόροι και όσπρια	1-2 μερίδες/ημέρα 1 μερίδα: ▪ 1/3 φλιτζάνι ή 2 κουταλιές σούπας ξηροί καρποί/όσπρια ▪ ½ φλιτζάνι όσπρια	Αμύγδαλα, καρύδια, φουντούκια, φυστίκια, ηλιόσποροι, φασόλια, ρεβύθια, φακές.

Λίπη και έλαια ≤ 3 κουταλάκια του γλυκού/ ημέρα
Snack και γλυκά ≤ 1/ ημέρα (χαμηλά σε λίπος και νάτριο)
Αλκοόλ: ≤ 2 ποτά/ ημέρα
Καφεΐνη : ≤ 3 καφεϊνούχα ροφήματα/ ημέρα
Διαιτητικές ίνες: ~30 gr/ ημέρα
Νάτριο: ~3000 mg/ ημέρα
Οι ποσότητες που συστήνονται αντιστοιχούν σε ημερήσια θερμιδική πρόσληψη ~2100 Kcal

Η μακροπρόθεσμη ανάλυση της δίαιτας αυτής είναι παρόμοια με την αντίστοιχη ανάλυση της Step II δίαιτας (Πίνακας 31).

Πίνακας 31[207]
Μακροθρεπτική ανάλυση δίαιτας DASH

Διατροφικό συστατικό	Συνιστώμενη πρόσληψη
Ολικό λίπος	27%*
▪ SFA	6%
▪ PUFA	13%
▪ MUFA	8%
Υδατάνθρακες	55%
Πρωτεΐνη	18%
Χοληστερόλη	≤ 150 mg
Διαιτητικές ίνες	30 gr
Νάτριο	300 mg

*Τα ποσοστά (%) είναι επί των συνολικών προσλαμβανόμενων θερμίδων
SFA → κορεσμένο λίπος MUFA → μονοακόρεστο λίπος
PUFA → πολυακόρεστο λίπος

Το 1997 οι Appel et al, βρήκαν ότι η κατανάλωση της δίαιτας DASH για 2 μήνες, μείωσε τη συστολική και διαστολική πίεση κατά 6-11 mg Hg και κατά 3-6 mg Hg αντίστοιχα, σε σύγκριση με την κατανάλωση της τυπικής δυτικού τύπου δίαιτας (πλούσια σε λίπος και χοληστερόλη και χαμηλή σε φρούτα και λαχανικά).[207]

Εφόσον η δίαιτα αυτή προσομοιάζει της Step II δίαιτας, αναμένεται να επηρεάζει εκτός της αρτηριακής πίεσης και τα λιπίδια πλάσματος. Πράγματι, η πρόσφατη έρευνα των Obarzanek et al[208] έδειξε ότι η δίαιτα DASH έχει ευεργετικές επιδράσεις στα λιπίδια πλάσματος, σε σύγκριση με μία δυτικού τύπου (δίαιτα ελέγχου) ή μια δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά. Σε σύγκριση με τη δίαιτα ελέγχου, η δίαιτα DASH, μείωσε την ολική και την LDL χοληστερόλη κατά 13,7 mg/dl και 10,7 mg/dl αντίστοιχα, δεν είχε σημαντική επίδραση στα TG πλάσματος ενώ μείωσε την HDL χοληστερόλη κατά 3,7 mg/dl. Συγκρίνοντας τα αποτελέσματα αυτά με τη μετα-ανάλυση των Yu-Poth et al[202] για τις Step I και Step II δίαιτες, φαίνεται ότι η δίαιτα DASH, μειώνει την ολική χοληστερόλη περισσότερο από τη Step I και συγκρίσιμα με τη Step II δίαιτα και την LDL χοληστερόλη κατά 2% λιγότερο από τις Step δίαιτες. Σ' ότι αφορά τα TG, οι τελευταίες δίαιτες είναι αποτελεσματικές ενώ η DASH όχι, διατηρώντας όμως ένα προβάδισμα στην HDL χοληστερόλη όταν συγκρίνεται με τη Step II δίαιτα: τη μειώνει κατά το ήμισυ περίπου της μείωσης που επιφέρει η Step II δίαιτα.

Η μείωση στην HDL από τη δίαιτα DASH, ίσως να χρειάζεται περαιτέρω μελέτη, αν και έχει βρεθεί ότι γενικά οι δίαιτες χαμηλές σε λίπος έχουν τέτοιο αποτέλεσμα.[1] Θα πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι οι μεγαλύτερες μειώσεις στην HDL χοληστερόλη,

παρατηρήθηκαν σε άτομα που είχαν υψηλή HDL χοληστερόλη στην αρχή της έρευνας, και όχι στα άτομα με εξ' αρχής χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης.

Στην έρευνα των Obarzanek et al[208], υπολογίστηκε και ο 10ετής κίνδυνος Σ.Ν. με βάση τη κλίμακα Framingham, ακριβώς πριν την έναρξη της έρευνας και μετά το τέλος της. Βρέθηκε ότι στα άτομα που κατανάλωσαν τη δίαιτα DASH, ο κίνδυνος αυτός μειώθηκε κατά 12,1%, ενώ στην ομάδα ελέγχου αυξήθηκε κατά 0,9%.

<u>Δίαιτες με ακραία πρόσληψη μακροθρεπτικών συστατικών</u>

Δίαιτα πολύ χαμηλή σε λίπος[193]

Παρόλο που σε μερικές περιπτώσεις, κάτω από την αυστηρή επίβλεψη θεραπευτών υγείας, η δίαιτα αυτή μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια βάρους και βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, δε συστήνεται για το γενικό πληθυσμό.

Πρώτον, αποτελέσματα τυχαιοποιημένων ερευνών δείχνουν πως η απώλεια βάρους δε διατηρείται. Δεύτερον, σε ακραίες περιπτώσεις, η δίαιτα αυτή μπορεί να οδηγήσει σε διατροφική ανεπάρκεια των απαραίτητων λιπαρών οξέων. Τρίτον, δίαιτες πολύ χαμηλές σε λίπος, σχετίζονται με την κατανάλωση τροφίμων χαμηλών σε λίπος αλλά πλούσιων σε ενέργεια, μέσω της αντικατάστασης του λίπους με CHO και ειδικότερα υψηλού γλυκαιμικού δείκτη.

Τελικά στα άτομα με διάφορες μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο Σ.Ν., όπως χαμηλή HDL χοληστερόλη, υψηλά TG και υπερινσουλιναιμία. μία τέτοιου είδους δίαιτα επιδεινώνει τις καταστάσεις αυτές.

Δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνη[193]

Προς το παρόν, δεν υπάρχουν σοβαρές επιστημονικές ενδείξεις να υποστηρίζουν την υπόθεση ότι δίαιτες υψηλές σε πρωτεΐνη, οδηγούν σε απώλεια βάρους που να διατηρείται, σε σημαντικές μεταβολικές αλλαγές ή σε βελτίωση της υγείας γενικότερα.

Η επιπλέον πρωτεΐνη δεν χρησιμοποιείται πλήρως από τον ανθρώπινο οργανισμό και αποτελεί "βάρος" για το μεταβολισμό, αφού πρέπει να αποδομηθεί. Ακόμη τα πρωτεϊνικά τρόφιμα προέρχονται από ζωικές πηγές (εκτός από τα ημίπαχα και άπαχα γαλακτοκομικά προϊόντα) είναι γενικά πλούσια σε λίπος, κορεσμένο λίπος και χοληστερόλη. Όταν οι δίαιτες πλούσιες σε πρωτεΐνη περιορίζουν σοβαρά την πρόσληψη CHO, τίθονται θέματα διατροφικής επάρκειας, επιλογής τροφίμων και μακροπρόθεσμης διατήρησης της δίαιτας. Τέλος υψηλή πρωτεϊνική πρόσληψη για μεγάλο χρονικό διάστημα, μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική βλάβη και μείωση της οστικής πυκνότητας.

<u>Σωματικό βάρος και φυσική δραστηριότητα</u>

Ο περιορισμός της ενεργειακής πρόσληψης σε υπέρβαρα ή παχύσαρκα άτομα, που οδηγεί σε ακόμα και μέτρια απώλεια βάρους, αποτελεί μία από τις σημαντικότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η απώλεια βάρους καταστέλλει την ενδογενή σύνθεση χοληστερόλης και επομένως έχει ως αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις λιπιδίων στο πλάσμα.[209] Ακόμη, η μείωση του λίπους στην κοιλιακή χώρα (κεντρικού τύπου παχυσαρκία), συσχετίσθηκε με λιγότερο αθηρογενετικό λιπιδικό προφίλ.[210]

Οι Dattilo και Kris-Etherton,[211] μετά από μια μετα-ανάλυση 70 κλινικών ερευνών, υπολόγισαν την ποσοτική επίδραση της απώλειας βάρους στα λιπίδια πλάσματος. Η απώλεια 1 Kgr, οδήγησε σε σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης κατά 1,94 mg/ dl, της LDL χοληστερόλης κατά 0,77 mg/ dl και των TG κατά 1,33 mg/ dl, και σε σημαντική τελική αύξηση της HDL χοληστερόλης κατά 0,35 mg/ dl (κατά τη διάρκεια απώλειας βάρους η HDL χοληστερόλη μειωνόταν κατά 0,27 mg/ dl ανά απολεσθέν Kgr).

Εκτός από τα λιπίδια πλάσματος, η επίτευξη ενός επιθυμητού βάρους σώματος, συμβάλλει γενικότερα στη μείωση του κινδύνου Σ.Ν. τροποποιώντας όλους εκείνους του παράγοντες κινδύνου, λιπιδικούς και μη, που σχετίζονται με το υπερβάλλον βάρος (υπέρταση, δυσανοχή στη γλυκόζη, ινσουλινοαντοχή, υπερινσουλιναιμία, PAI-1, ιστικού τύπου ενεργοποιητής πλασμινογόνου, παράγοντας πήξης αίματος VII).[150]

Η πρόληψη και η μείωση του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους απαιτεί, εκτός από τον ενεργειακό περιορισμό, αυξημένη σωματική δραστηριότητα. Η συστηματική άσκηση έχει επιπλέον θετικές επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση και στα επίπεδα ολικής, LDL, HDL χοληστερόλης και TG.[32]

Αν και είναι δύσκολο να διαχωριστεί η επίδραση της άσκησης από τον ενεργειακό περιορισμό στα λιπίδια πλάσματος, οι Halbert et al[212] στη μεταανάλυσή τους, ποσοτικοποίησαν την επίδραση αυτή. Η αεροβική άσκηση για τουλάχιστον 4 εβδομάδες (έως 3 φορές την εβδομάδα προπόνηση) οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης κατά 3,87 mg/ dl, της LDL χοληστερόλης κατά 3,87 mg/ dl και των TG κατά 7,09 mg/ dl, και αύξηση της HDL χοληστερόλης κατά 1,94 mg/ dl.

Επίσης, η σωματική άσκηση, βελτιώνοντας την ανοχή στη γλυκόζη και την ινσουλινοαντοχή, αυξάνοντας την ινωδογονόλυση και μειώνοντας τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, τροποποιεί την εξέλιξη του τραυματισμού των στεφανιαίων αρτηριών.[25]

<u>Θεραπευτική αντιμετώπιση ειδικών δυσλιπιδαιμιών και λιπιδικών διαταραχών</u>

- ***Υπερτριγλυκεριδαιμία***

Η θεώρηση των υψηλών επιπέδων TG ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου για Στεφανιαία Νόσο, υποδεικνύει την αθηρογενετικότητα των λιποπρωτεϊνών πλούσιων σε TG που μετατρέπονται μερικώς σε κατάλοιπα. Στην κλινική πρακτική, η πιο διαθέσιμη μέτρηση των αθηρογενετικών λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων, είναι αυτή της VLDL χοληστερόλης. Έτσι η VLDL-χοληστερόλη μπορεί να αποτελέσει στόχο της θεραπευτικής μείωσης της χοληστερόλης. Το ATP III, θεωρεί το ποσό της LDL + VLDL χοληστερόλης, που ορίζεται ως *μη-HDL χοληστερόλη* (ολική – HDL χοληστερόλη), ως δευτερεύοντα στόχο θεραπείας σε άτομα με υψηλά επίπεδα χοληστερόλης. Ο στόχος των επιπέδων μη-HDL χοληστερόλης για τα άτομα αυτά,

ορίζεται κατά 30 mg/dl υψηλότερος από το στόχο για τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, αφού γενικά η μη HDL χοληστερόλη είναι κατά 30 mg/dl υψηλότερη από την LDL-χοληστερόλη (Πίνακας 32). Σημειώνεται ότι φυσιολογικά θεωρούνται τα επίπεδα VLDL χοληστερόλης ≤ 30 mg/dl.[30]

Πίνακας 32[30]

Σύγκριση στόχων LDL και μη-HDL χοληστερόλης για τις 3 κατηγορίες κινδύνου

Κατηγορία κινδύνου	**LDL στόχος (mg/dl)**	**Μη-HDL στόχος (mg/dl)**
Α. Σ.Ν. και ισοδύναμα Σ.Ν.	< 100	< 130
Β. Πολλαπλοί (2+) παράγοντες κινδύνου	< 130	< 160
Γ. 0-1 παράγοντες κινδύνου	< 160	< 190

Η στρατηγική θεραπείας της υπερτριγλυκεριδαιμίας εξαρτάται από τις αιτίες και τη σοβαρότητά της. Όταν τα επίπεδα TG είναι οριακά υψηλά (150-199 mg/dl) δίνεται έμφαση στη μείωση του σωματικού βάρους στη χαμηλή πρόσληψη SFA και χοληστερόλης, στην παύση του καπνίσματος, στον περιορισμό του αλκοόλ και στην αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, ενώ ελέγχεται αν έχει επιτευχθεί (όταν ενδείκνυται) και ο στόχος για τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης. Για τα υψηλά επίπεδα TG (200-499 mg/dl), ελέγχεται και η μη-HDL χοληστερόλη. Στην περίπτωση αυτή, εκτός από τη μείωση του βάρους και την αύξηση της σωματικής άσκησης, μπορεί να συστηθεί και φαρμακευτική αγωγή.[30]

Στη σπάνια περίπτωση των πολύ υψηλών TG (≥ 500 mg/dl), ο αρχικός σκοπός της θεραπείας, είναι η αποφυγή οξείας παγκρεατίτιδας. Απαιτείται δίαιτα πολύ χαμηλή σε λίπος (≤ 15% της συνολικής ενέργειας), μείωση σωματικού βάρους, αύξηση φυσικής δραστηριότητας και φαρμακευτική αγωγή. Όταν τα TG πέσουν κάτω από 500 mg/dl, δίνεται έμφαση και στη μείωση της LDL χοληστερόλης.[30]

Ειδικότερα για τη διαιτητική παρέμβαση στα υπερτριγλυκεριδαιμικά άτομα, έχει βρεθεί ότι ο περιορισμός του διαιτητικού κορεσμένου λίπους, σε συνδυασμό με αεροβική άσκηση, οδηγεί σε αξιοσημείωτη μείωση των TG (κατά 20-24%) και ελάττωση της επιδείνωσης της Σ.Ν.[213]

Σύμφωνα με το ATP II[29] και τον AHA, η πρόσληψη κορεσμένου λίπους αποτελεί κριτικό σημείο στην αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας και θα πρέπει να συνεισφέρει λιγότερο από 7% στη συνολική θερμιδική πρόσληψη, δεδομένης

πρόληψης ολικού λίπος της τάξεως του 25-30%. Από την άλλη μεριά, το ATP III [30]επιτρέπει την πρόσληψη ολικού λίπους έως 35%, με αύξηση της πρόσληψης των MUFA, πλησιάζοντας περισσότερο στη Μεσογειακή Διατροφή[12] που φαίνεται να επιφέρει εξίσου με τις Step-I και Step-II δίαιτες σημαντική μείωση των TG.

- ***Πολύ υψηλή LDL χοληστερόλη***

Άτομα με πολύ υψηλή LDL χοληστερόλη (≥190 mg/dl), έχουν συνήθως γενετική διαταραχή του λιποπρωτεϊνικού μεταβολισμού: μονογονιδιακή οικογενής υπερχοληστερολαιμία, πολυγονιδιακή υπερχοληστερολαιμία και οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία.[29]

Η διαιτητική παρέμβαση των 6 μηνών πριν την έναρξη φαρμακευτικής θεραπείας, συνήθως δεν επιτυγχάνει τον επιθυμητό στόχο για την LDL χοληστερόλη. Ειδικά οι ασθενείς με πολυγονιδιακή υπερχοληστερολαιμία δεν αποκρίνονται διόλου στη δίαιτα. Αντίθετα, στους ασθενείς με οικογενή συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία, η διαιτητική παρέμβαση αποτελεί σημαντικό κομμάτι της θεραπείας, και ειδικά ο έλεγχος του σωματικού βάρους.[29]

Γενικά οι διαταραχές αυτές απαιτούν την άμεση έναρξη φαρμακοθεραπείας μετά τη διάγνωσή τους, και συχνά συνδυασμένης χορήγησης φαρμάκων όπως στατίνες με δεσμευτές χολικών αλάτων.[30]

- ***Χαμηλή HDL χοληστερόλη***

Χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης (< 40 mg/dl), σχετίζονται συχνά με υψηλά επίπεδα TG και μείωση των τελευταίων, επιφέρει συνήθως αύξηση της HDL.[35]

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες για την αντιμετώπιση ασθενών με ιδιοπαθή χαμηλή HDL χοληστερόλη, δηλαδή με χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης που δεν οφείλονται σε κάποια άλλη διαταραχή, συνήθεια ή λήψη φαρμάκων, που μπορεί να τροποποιηθεί.

Ο πρώτος στόχος θεραπείας στα άτομα με χαμηλή HDL χοληστερόλη, αφορά την επίτευξη των επιθυμητών επιπέδων LDL χοληστερόλης. Έπειτα δίνεται έμφαση στη

μείωση του σωματικού βάρους και στην αύξηση της φυσικής δραστηριότητας.[30] Φαίνεται ότι ακόμα και μέτρια άσκηση μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της HDL-χοληστερόλης. Άτομα που κάνουν jogging 16 Km ανά εβδομάδα για 10 μήνες, μπορούν να αυξήσουν την HDL-χοληστερόλη τους κατά 10%.[214] Τέλος, δίνεται έμφαση στην επίτευξη των επιθυμητών επιπέδων μη-HDL χοληστερόλης, όταν και τα TG είναι υψηλά.[30]

Σ' ότι αφορά τη διαιτητική αντιμετώπιση, το πιο σημαντικό κομμάτι είναι ο ενεργειακός περιορισμός προς απώλεια βάρους. Επίσης, τονίζεται η αποφυγή της πρόσληψης trans λιπαρών οξέων και η αντικατάσταση αυτών και των SFA με MUFA που φαίνεται ότι έχουν ουδέτερη επίδραση ως προς τα επίπεδα HDL-χοληστερόλης.[214]

Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και χρειάζονται τροποποίηση είναι το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ. Παύση του καπνίσματος σχετίζεται συνήθως με αύξηση της HDL-χοληστερόλης,[35] ενώ και η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να αυξήσει τα επίπεδά της ιδιαίτερα σε γυναίκες.[214] Προσοχή όμως χρειάζεται όταν συνυπάρχει υπερτριγλυκεριδαιμία, οπότε και δε συστήνεται η κατανάλωση αλκοόλ.[35]

Φαρμακευτική θεραπεία ενδείκνυται κυρίως για τα άτομα με ιδιοπαθή χαμηλή HDL χοληστερόλη και Στεφανιαία Νόσο ή/ και ισοδύναμα Στεφανιαίας Νόσου.[30]

- ***Δευτεροπαθείς Δυσλιπιδαιμίες***

Οι πιο συχνές αιτίες δευτεροπαθών δυσλιπιδαιμιών είναι ο Σακχαρώδης Διαβήτης, ο υποθυρεοειδισμός, το νεφρωσικό σύνδρομο, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η μεταμόσχευση οργάνων.[28]

Διαβητική δυσλιπιδαιμία

Η Διαβητική δυσλιπιδαιμία, απαντάται κυρίως στα άτομα με Διαβήτη τύπου ΙΙ. Παρόλο που υψηλά επίπεδα TG και χαμηλή HDL χοληστερόλη είναι καταστάσεις πολύ συχνές στη διαβητική δυσλιπιδαιμία, τα υψηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης, παραμένουν ο πρωταρχικός στόχος θεραπείας.[30] Στα άτομα με Διαβήτη όμως, η μη HDL χοληστερόλη, μπορεί να είναι εξίσου αθηρογενής με την LDL και ειδικά σε

παρουσία υπερτριγλυκεριδαιμίας όπου οι VLDL και IDL είναι τα κύρια συστατικά της μη HDL χοληστερόλης. Γι' αυτό και η μη-HDL χοληστερόλη αποτελεί πλέον το δεύτερο θεραπευτικό στόχο.[215]

Στη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας αυτής, ακολουθούνται 3 βήματα. Το 1^{ο} βήμα περιλαμβάνει την έναρξη διαιτητικής θεραπείας και την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, το 2^{ο} τη χρήση υπογλυκαιμικών φαρμάκων και το 3^{ο}, τη χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων.[215]

Σήμερα η προτεινόμενη δίαιτα από τον Αμερικανικό Διαιτολογικό Σύλλογο (American Dietetic Association: ADA) για τη θεραπεία της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας είναι η TLC δίαιτα.[30] Αν και τονίζεται ιδιαίτερα η εξατομίκευση της δίαιτας για τους εν λόγω ασθενείς, γενικά συστήνεται κατανάλωση δίαιτας πλούσιας σε σύνθετους CHO με πρόσληψη ολικού λίπους μικρότερη του 30% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας, ή κατανάλωση δίαιτας πλούσιας σε cis-μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (έως 20% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας).[215]

Ενδιαφέροντα είναι τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης τυχαιοποιημένων ερευνών, που αποκάλυψαν ότι δίαιτες πλούσιες σε MUFA, βελτίωσαν το λιποπρωτεϊνικό προφίλ και το γλυκαιμικό έλεγχο περισσότερο από δίαιτες πλούσιες σε CHO. Βρέθηκε ότι οι δίαιτες πλούσιες σε MUFA, μείωσαν τα TG νηστείας και την VLDL χοληστερόλη κατά 19% και 22% αντίστοιχα, ενώ προκάλεσαν μια μέτρια αύξηση στην HDL χοληστερόλη.[218] Γι' αυτό και μία τέτοια δίαιτα, όπως είναι η Μεσογειακή μπορεί να είναι πλεονεκτικότερη για τους δυσλιπιδαιμικούς ασθενείς με διαβήτη τύπου ΙΙ.

Παρουσία υπερτριγλυκεριδαιμίας, ευεργετική είναι και η δίαιτα πλούσια σε PUFA και ειδικά σε ιχθυέλαια. Λόγω όμως των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων της επίδρασης των συμπληρωμάτων ιχθυελαίων (5-10 gr ω-3 PUFA/ημέρα) στο γλυκαιμικό έλεγχο, μπορεί να χρειάζεται προσαρμογή της υπογλυκαιμικής φαρμακευτικής θεραπείας.[215]

Άλλες διαιτητικές συστάσεις που βοηθούν στο θεραπευτικό στόχο, είναι η χαμηλή πρόσληψη trans λιπαρών οξέων και η αυξημένη πρόσληψη διαιτητικών ινών, κυρίως διαλυτών. Επίσης θα πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωση αλκοόλ, λόγω του ότι μπορεί να επιδεινώσει την υπερτριγλυκεριδαιμία, την ινσουλινοαντοχή ή και την υπέρταση.[215]

Τέλος, πολύ σημαντικό στοιχείο στην αντιμετώπιση της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας, αποτελεί η επίτευξη ενός επιθυμητού βάρους σώματος, μέσω της

μείωσης της προσλαμβανόμενης ενέργειας και της αύξηση της φυσικής δραστηριότητας.[215]

Υποθυρεοειδισμός[35]

Ο υποθυρεοειδισμός σχετίζεται με υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης που οφείλονται κυρίως σε αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση των LDL-υποδοχέων και επομένως στην καθυστερημένη εκκαθάριση των LDL από το πλάσμα. Όλοι οι ασθενείς που παρουσιάζουν υπερχοληστερολαιμία και ειδικά αυτοί στους οποίους η LDL έχει αυξηθεί ανεξήγητα, θα πρέπει να ελέγχονται για υποθυρεοειδισμό.

Στους υποθυρεοειδικούς ασθενείς, η θεραπεία θυρεοειδικής αποκατάστασης, βελτιώνει συνήθως την υπερχοληστερολαιμία. Η θεραπεία αυτή βοηθά επίσης τους ασθενείς με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό που παρουσιάζουν κι αυτοί αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης.

Υποθυρεοειδικοί ασθενείς που παραμένουν υπερχοληστερολαιμικοί και μετά την ορμονική θεραπεία αποκατάστασης, έχουν πιθανότατα λιποπρωτεϊνική διαταραχή που δεν οφείλεται στον υποθυρεοειδισμό, οπότε ακολουθούνται οι συνιστώμενες δίαιτες, πιθανώς φαρμακευτική θεραπεία και μια σειρά από νέες εξετάσεις.

Νεφρικές Ασθένειες[35]

Οι ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και νεφροπάθεια τελικού σταδίου, παρουσιάζουν πολυάριθμες και ποικίλες λιπιδικές διαταραχές. Λόγω του ότι η καρδιαγγειακή νόσος είναι συχνή αιτία θανάτου στους ασθενείς αυτούς, η αντιμετώπιση των λιπιδικών διαταραχών θα πρέπει να είναι επιθετική. Έτσι οι διαιτητικές συστάσεις και οι εξατομικεύσεις διαιτολογίων δεν επαρκούν για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου αν δε συνοδεύονται από την κατάλληλη υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή.

Μεταμόσχευση οργάνων[35]

Η υπερλιπιδαιμία είναι επίσης πολύ συχνή σε ασθενείς που έχουν υποστεί μεταμόσχευση οργάνων, όπως παγκρέατος, νεφρού, καρδιάς και ήπατος. Η γενετική προδιάθεση σε υπερλιπιδαιμία, η παχυσαρκία και οι μεταβολικές επιπτώσεις των ανοσοκατασταλτικών και αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι αιτίες δυσλιπιδαιμίας στα άτομα αυτά.

Και στην περίπτωση αυτή, η διαιτητική θεραπεία θα πρέπει να συνδυάζεται με τη φαρμακευτική αγωγή ώστε να ελαχιστοποιούνται τα καρδιαγγειακά επεισόδια.

- ***Αυξημένη Lp(a)***

Μέχρι τώρα, δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν κλινικό όφελος από τη μείωση των αυξημένων επιπέδων Lp(a) (>30 mg/ dl).[35,52]

Με βάση τη θεωρία ότι τα αυξημένα επίπεδα Lp(a) δρουν ως παράγοντας κινδύνου όταν συνυπάρχουν αυξημένα επίπεδα LDL χοληστερόλης, η θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς, συνίσταται στην αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας και όχι της αυξημένης Lp(a) καθ' αυτής.[35]

- ***Μικρές και πυκνές LDL (LDL_{III})***[216]

Η τροποποίηση του μεγέθους των μικρών και πυκνών LDL μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο αθηροσκλήρωσης και επιστά την προσοχή του κλινικού ενδιαφέροντος.

Η παραγωγή των LDL_{III} μπορεί να τροποποιηθεί με παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής που θα έχουν ως στόχο τη μείωση του σωματικού βάρους και ειδικά της παχυσαρκίας κεντρικού τύπου, την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας και την αύξηση της πρόσληψης ιχθυελαίων. Οι παρεμβάσεις αυτές είναι ευεργετικές και συην αντιμετώπιση του ALP του οποίου οι LDL^{III}, η χαμηλή HDL και τα μετρίως αυξημένα TG, είναι χαρακτηριστικά.

Η φαρμακευτική τροποποίηση, περιλαμβάνει τη μείωση των επιπέδων TG πλάσματος ή των LDL_{III} μέσω των κλασσικών υπολιπιδαιμικών φαρμάκων, ή απευθείας την αύξηση του μεγέθους των LDL μέσω αναστολέων ηπατικής λιπάσης, CETP ή ενεργοποιητών της LPL. Επειδή όμως οι δράσεις των τελευταίων αφορούν όλο το λιποπρωτεϊνικό μεταβολισμό, και δεν έχει διερευνηθεί ακόμα η επίδραση της τροποποίησης του μεγέθους των LDL_{III} στα καρδιαγγειακά αποτελέσματα, η χρησιμοποίησή τους γι' αυτό το σκοπό και μόνο θα πρέπει να είναι εξαιρετικά προσεκτική.

- ***Μεταβολικό Σύνδρομο***

Λόγω του ότι το Μεταβολικό Σύνδρομο αθροίζει πολλές λιπιδικές και μη διαταραχές που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση, στη θεραπευτική του αντιμετώπιση λαμβάνονται υπόψη όλοι εκείνοι οι παράγοντες που επιδεινώνουν ή βελτιώνουν τις διαταραχές αυτές.

Η θεραπεία του Μεταβολικού Συνδρόμου, στοχεύει πρωτίστως στη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, η οποία οδηγεί και σε ευεργετικές μεταβολές όλων των μεταβολικών και καρδιαγγειακών διαταραχών που συνδέονται με την ινσουλινοαντοχή.[217]

Επειδή τα περισσότερα άτομα με το Σύνδρομο αυτό είναι υπέρβαρα, η διαιτητική θεραπεία έχει ως πρώτο στόχο τη μείωση του σωματικού βάρους και ειδικά του υπερβάλλοντος λίπους στη κοιλιακή χώρα, και την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας.[30,217] Έχει βρεθεί ότι δεν είναι απαραίτητο να επιτευχθεί το Ιδανικό Βάρος Σώματος ώστε να βελτιωθεί το μεταβολικό προφίλ. Στις περισσότερες περιπτώσεις, μία μείωση βάρους της τάξεως του 5-10%, επαρκεί για την κλινική εμφάνιση ευεργετικών αποτελεσμάτων.[217]

Εκτός από την ολική προσλαμβανόμενη ενέργεια, η ευαισθησία στην ινσουλίνη, καθώς και οι υπόλοιπες λιπιδικές και μη ανωμαλίες που αθροίζονται στο Μεταβολικό Σύνδρομο, επηρεάζονται και από τη σύσταση της δίαιτας.[217]

Η επίδραση του διαιτητικού λίπους στην ευαισθησία στην ινσουλίνη δεν είχε αποσαφηνιστεί μέχρι τη μεγάλη έρευνα παρέμβασης των Vessby et al, που έδειξε ότι δίαιτα πλούσια σε MUFA βελτίωσε σημαντικά την ευαισθησία στην ινσουλίνη, συγκρινόμενη με δίαιτα πλούσια σε SFA. Ωστόσο αυτή η ευεργετική επίδραση των

MUFA εξαφανίστηκε όταν η πρόσληψη ολικού λίπους ξεπερνούσε το 38% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας.[217] Επιπλέον, τα MUFA ασκούν θετικές επιδράσεις σε πολλούς παράγοντες του Συνδρόμου αυτού όπως: μείωση της LDL χοληστερόλης και των TG πλάσματος χωρίς τη μεταβολή των επιπέδων της HDL χοληστερόλης, μείωση του παράγοντα πήξης VII του PAI-1, και αύξηση της ινωδογονόλυσης.[68,98,100]

Σ' ότι αφορά τους CHO, δίαιτα πλούσια σε CHO υψηλού γλυκαιμικού δείκτη επιδεινώνει πολλές από τις διαταραχές του Μεταβολικού Συνδρόμου: επιδείνωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας, της μειωμένης ινωδογονόλυσης, της δυσανοχής στη γλυκόζη και των χαμηλών επιπέδων HDL χοληστερόλης. Η κατανάλωση όμως υδατανθρακούχων τροφίμων χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη και πλούσιων σε φυτικές ίνες δεν έχει τις παραπάνω ανεπιθύμητες επιδράσεις και συστήνεται παρά αποτρέπεται.[217]

Η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ (μεγαλύτερη των 30 gr/ ημέρα) αυξάνει τα TG πλάσματος καθώς και την αρτηριακή πίεση. Στην αύξηση της τελευταίας, συμβάλλει και η υψηλή πρόσληψη διαιτητικού νατρίου. Αντίθετα, η παρουσία καλίου σε λαχανικά, όσπρια και φρούτα, συμβάλλει στη μείωση της πίεσης αίματος.[217]

Συμπερασματικά η βέλτιστη δίαιτα για την αντιμετώπιση του Μεταβολικού Συνδρόμου, συνίσταται από τρόφιμα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, πλούσιων σε φυτικές ίνες, μονοακόρεστα κυρίως λιπαρά οξέα, μέτρια και χαμηλή κατανάλωση αλκοόλ και αλατιού αντίστοιχα. Αν η δίαιτα έχει αυτά τα χαρακτηριστικά, μπορεί να μην είναι απαραίτητο να μειωθεί δραστικά η πρόσληψη του ολικού λίπους όπως συστηνόταν στο παρελθόν. Άλλωστε όσο περισσότερο δίνεται έμφαση στη μείωση της πρόσληψης ολικού λίπους, αυξάνεται η πρόσληψη CHO και ειδικά υψηλού γλυκαιμικού δείκτη που είναι περισσότερο εύληπτοι. Αυτό οδηγεί σε πρόσληψη υψηλού γλυκαιμικού φορτίου που προάγει ανεπιθύμητες επιδράσεις σε άτομα με πιστοποιημένες μεταβολικές διαταραχές.[217]

Έτσι θέτοντας ως ανώτερο όριο πρόσληψης ολικού λίπους το 40% της ολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας, επιτυγχάνεται η αποδοχή και η βέλτιστη θεραπεία ταυτόχρονα, δεδομένου ότι η πρόσληψη των SFA διατηρείται χαμηλή (5-8%).[50,217]

<table>
<tr><td>Πρωτεΐνες 15%</td><td>Κυρίως πρωτεΐνες ψαριών και λαχανικών</td><td>Πρωτεΐνες 15%</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Υδατάνθρακες 55%</td><td>Λαχανικά, φρούτα, όσπρια, χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη αμυλούχα τρόφιμα</td><td rowspan="2">Υδατάνθρακες 45%</td></tr>
<tr><td>Υψηλού γλυκαιμικού δείκτη αμυλούχα τρόφιμα</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Λίπος 30%</td><td>Μονοακόρεστα</td><td rowspan="3">Λίπος 40%</td></tr>
<tr><td>Πολυακόρεστα</td></tr>
<tr><td>Κορεσμένα</td></tr>
</table>

Αλκοόλ < 30 gr/ημέρα	Αλάτι < 4 gr/ημέρα

Σχήμα 10[217]
Προτάσεις διαιτητικής αντιμετώπισης Μεταβολικού Συνδρόμου

Αντιμετώπιση υπερλιπιδαιμιών σε ειδικούς πληθυσμούς

- ***Ηλικιωμένοι***

(άνδρες ≥ 65 ετών και γυναίκες ≥ 75 ετών)

Έχει βρεθεί ότι τα περισσότερα στεφανιαία επεισόδια και οι περισσότεροι θάνατοι από Σ.Ν., συμβαίνουν σε ηλικιωμένα άτομα.[30] Ειδικά για τους ηλικιωμένους, η μη φαρμακολογική θεραπευτική παρέμβαση, είτε στην πρωτογενή, είτε στη δευτερογενή πρόληψη, θα πρέπει να είναι η μέγιστη δυνατή.[218] Διάφοροι παράγοντες όπως υφιστάμενες ασθένειες, γενική κατάσταση υγείας και κοινωνικο-οικονομικά στοιχεία θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη, πριν τη λήψη αποφάσεων θεραπευτικής παρέμβασης.[30]

Οι δίαιτες χαμηλές σε λίπος και χοληστερόλη όπως οι Step I και Step II, μειώνουν ικανοποιητικά τα επίπεδα της ολικής και της LDL χοληστερόλης, αλλά δυστυχώς μειώνουν σε σημαντικό βαθμό στους ηλικιωμένους και τα επίπεδα της

HDL χοληστερόλης (κατά 4-22%). Έτσι ο λόγος ολική/ HDL χοληστερόλη, μπορεί όχι μόνο να μην επηρεαστεί, αλλά ακόμα και να αυξηθεί. Επίσης, όταν οι δίαιτες αυτές εφαρμόζονται στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα, είναι πιθανό να οδηγήσουν σε υπερβολική απώλεια βάρους, πρωτεϊνικό υποσιτισμό και διατροφικές ανεπάρκειες ασβεστίου, ψευδαργύρου και σιδήρου. Συνδυάζοντας και το γεγονός ότι οι ηλικιωμένοι δε συμμορφώνονται εύκολα στις οδηγίες των θεραπευτών τους, δε συστήνονται γενικά πολύ περιοριστικές δίαιτες.[219]

Δίνοντας όπως πάντα έμφαση στη μείωση όχι τόσο του ολικού, αλλά του κορεσμένου λίπους και της χοληστερόλης, η TLC δίαιτα και ακόμη περισσότερο η Μεσογειακή δίαιτα, αποτελούν θρεπτικές και πιο αποδεκτές εναλλακτικές λύσεις για τους ηλικιωμένους σε κίνδυνο Σ.Ν.

Επιπλέον η έναρξη ενός προγράμματος σωματικής άσκησης (όταν είναι εφικτή), όχι μόνο έχει ευεργετικές επιδράσεις στα λιπίδια πλάσματος και στη διαχείριση βάρους για τους υπέρβαρους, αλλά προσφέρει και άλλα οφέλη στους ηλικιωμένους όπως η κοινωνική επαφή.[219]

Η φαρμακευτική θεραπεία ενδείκνυται όπως πάντα στη δευτερογενή πρόληψη, και σε κάποιες περιπτώσεις και στην πρωτογενή, όταν οι ηλικιωμένοι βρίσκονται σε πολύ υψηλό κίνδυνο λόγω παρουσίας πολλαπλών παραγόντων κινδύνου ή υποκλινικής προχωρημένης αθηροσκλήρωσης.[30]

- ***Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες***[30]

(γυναίκες ≥ 45 ετών)

Στις γυναίκες, η έναρξη Σ.Ν. καθυστερεί περίπου 10 – 15 χρόνια σε σχέση με τους άνδρες. Έτσι τα περισσότερα περιστατικά Σ.Ν. σε γυναίκες εμφανίζονται μετά την ηλικία των 65 ετών.

Παρά το προηγούμενο πιστεύω ότι η διαφορά στον κίνδυνο Σ.Ν. ανάμεσα στα δύο φύλα, αντικατοπτρίζει μια προστατευτική επίδραση των οιστρογόνων στις γυναίκες, πρόσφατες έρευνες, αμφισβητούν τη χρήση ορμονοθεραπείας για τη μείωση του κινδύνου Σ.Ν. στον πληθυσμό αυτό. Αντίθετα, η χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων (στατίνες) έχει πιο ευεργετικά αποτελέσματα και είναι πλέον η θεραπεία εκλογής για τη μείωση της LDL-χοληστερόλης στις γυναίκες αυτές.

Σ' ότι αφορά τη διαιτολογική παρέμβαση, ισχύουν τα προαναφερθέντα.

- *Έγκυες γυναίκες*[28]

Τα επίπεδα χοληστερόλης και TG, αυξάνονται γενικά στις έγκυες γυναίκες, και ειδικά στο τρίτο τρίμηνο κύησης. Οι αυξήσεις αυτές συνήθως δεν είναι κλινικά σημαντικές και οι τιμές επιστρέφουν στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τον τοκετό.

Έγκυες γυναίκες με υπάρχουσα υπερλιπιδαιμία προ της σύλληψης, θα πρέπει να ακολουθούν δίαιτα ελεγχόμενη σε λίπος και χοληστερόλη κατά τις συστάσεις, με συνεχή όμως επίβλεψη διαιτολόγου ώστε να εξασφαλίζεται διατροφική επάρκεια, λόγω των μεγαλύτερων αναγκών του πληθυσμού αυτού σε συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά.

<u>Αντιμετώπιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και στηθάγχης</u>

Η άμεση μετα-εμφραγματική διαιτητική αντιμετώπιση του ασθενούς, παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη μετέπειτα πορεία της υγείας του.

Τις πρώτες 24 ώρες μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, που η ναυτία και ο εμετός είναι συχνά φαινόμενα και ο ασθενής χρειάζεται ξεκούραση, χορηγείται υγρής μορφής δίαιτα. Επίσης για τη μείωση των πιθανών αρρυθμιών απαγορεύεται η κατανάλωση καφεϊνης, και τα γεύματα σερβίρονται σε θερμοκρασία σώματος. Καθώς η κατάσταση του ασθενούς βελτιώνεται, η δίαιτα εμπλουτίζεται σε μαλακά τρόφιμα (π.χ. πολτοποιημένα) που απορροφώνται εύκολα και είναι χαμηλά σε SFA και χοληστερόλη. Αποφεύγονται τα τρόφιμα που δημιουργούν αέρια και απαιτούν μεγάλη ενέργεια για μάσηση και συστήνονται 3-6 μικρά γεύματα την ημέρα συνολικής ενεργειακής αξίας 800 έως 1200 Kcal. Η πρόσληψη νατρίου δε θα πρέπει να ξεπερνά τα 2 gr ημερησίως και εξατομικεύεται ανάλογα με την κατάσταση του οργανισμού σε υγρά και νάτριο.[9,220]

Όταν ο ασθενής έχει πλέον σταθεροποιηθεί, ακολουθεί δίαιτα ρυθμισμένη σε λίπος όπως αυτές που έχουν προαναφερθεί, με επιπλέον έμφαση στην περιορισμένη πρόσληψη νατρίου, στη σταδιακή αύξηση της φυσικής δραστηριότητας, στη διακοπή

του καπνίσματος και στη μείωση του σωματικού βάρους, όταν αυτό είναι απαραίτητο. Ο περιορισμός του νατρίου είναι ιδιαίτερα σημαντικός στη δευτερογενή πρόληψη λόγω του ότι συχνή μακροπρόθεσμη επιπλοκή μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι η ΣΚΑ. Σ' ότι αφορά τη μείωση του βάρους, ταχεία μείωση του >1 Kg ανά εβδομάδα, δε συστήνεται στο μετα-εμφραγματία ασθενή. Αυτό γιατί η επακόλουθη μεγάλη αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα μπορεί να προκαλέσει αρρυθμίες, ενώ οι μεταβολές των υγρών και ηλεκτρολυτών μπορεί να αποβούν επικίνδυνες σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά φάρμακα.[9,220]

Η άλλη εκδήλωση της Σ.Ν. που επίσης απαιτεί ειδική διαιτολογική παρέμβαση, είναι η στηθάγχη. Για την ανακούφιση από τον πόνο, συστήνονται μικρά και συχνά γεύματα τα οποία να τρώγονται αργά. Η σύσταση της δίαιτας θα πρέπει και πάλι να βασίζεται στις τρέχουσες οδηγίες και τη γενικότερη κατάσταση υγείας του ασθενούς. Η μείωση του βάρους μπορεί να ελαττώσει τον πόνο σε παχύσαρκα άτομα, ενώ ευεργετική φαίνεται να είναι και η ξεκούραση του ασθενούς πριν και μετά το γεύμα, σε κρεβάτι υπό γωνία κεφαλής 30-45°.[9,220]

Κάποια άτομα, ανάλογα με την κατηγορία κινδύνου στην οποία ανήκουν και με τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης στο αίμα τους, χρειάζονται έναρξη φαρμακευτικής αγωγής, είτε πρόκειται για πρωτογενή, είτε για δευτερογενή πρόληψη.

- ***Αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης***

Η λοβαστατίνη (Mevacor), η προβαστατίνη (Pravachol), η σιμβαστατίνη (Zocor), η φλουβαστατίνη (Lescol), η ατορβαστατίνη (Lipitor) και η πιο πρόσφατη, σεριβαστατίνη (Baycol) είναι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης (HMG-CoA: 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρυλο-συνένζυμο Α), του ενζύμου δηλαδή που είναι υπεύθυνο για την ηπατική σύνθεση χοληστερόλης.[27]

Τα φάρμακα αυτά που καλούνται και στατίνες, μειώνουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης ασκώντας θετική παλίνδρομη ρύθμιση στη δραστικότητα των LDL-υποδοχέων. Επίσης, μειώνοντας το σχηματισμό και την έκκριση στην κυκλοφορία του αίματος όλων των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν apo-B, μπορούν να μειώσουν υψηλές συγκεντρώσεις TG και καταλοίπων λιποπρωτεϊνών.[221]

Ανάλογα με το είδος της στατίνης, η LDL χοληστερόλη μπορεί να μειωθεί από 18%-55%, τα TG από 7%-30%, ενώ παρατηρείται μια μικρή αύξηση της HDL χοληστερόλης από 5%-15%. Αποτελέσματα κλινικών ερευνών, έχουν δείξει ότι οι στατίνες μειώνουν τα στεφανιαία επεισόδια, το θάνατο από Σ.Ν., το εγκεφαλικό, την ανάγκη για χειρουργική ή άλλου είδους επέμβαση στις στεφανιαίες αρτηρίες και τέλος τη συνολική θνησιμότητα.[30]

Οι στατίνες είναι γενικώς καλά αποδεκτές από τους ασθενείς, αν και ένα ποσοστό <1% μπορεί να παρουσιάσει αυξημένα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών (δείκτες ηπατοτοξικότητας) οπότε και η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν μυοπάθεια (σε ποσοστό <0,1%) και γαστρεντερικές ενοχλήσεις (επιγαστρικός πόνος, διάρροια).[27]

Οι στατίνες είναι χρήσιμες για τη θεραπεία των περισσότερων τύπων υπερλιπιδαιμίας. Η κλασσική ένδειξη για τη χρήση στατινών είναι η οικογενής υπερχοληστερολαιμία στην οποία είναι μειωμένη η δραστικότητα των LDL-

υποδοχέων. Λόγω της ευεργετικής τους επίδρασης και στα TG πλάσματος, οι στατίνες ενδείκνυνται και για ασθενείς με συνδυασμένη ή οικογενή συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία.[221]

- ***Δεσμευτές χολικών οξέων***

Η χοληστεραμίνη (Questran) και η κολεστιπόλη (Colestid) δεσμεύουν στο έντερο τα χολικά οξέα που περιέχουν χοληστερόλη, παράγοντας ένα αδιάλυτο σύμπλοκο που δεν επαναπορροφάται. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη οξείδωση της ηπατικής χοληστερόλης σε χολικά οξέα, αυξημένη απέκκριση χοληστερόλης στα κόπρανα και τέλος αυξημένη δραστικότητα των LDL-υποδοχέων.[27]

Τα φάρμακα αυτά, μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης κατά 15%-30% και να αυξήσουν ελαφρά την HDL χοληστερόλη κατά 3%-5%. Τα TG μένουν ανεπηρέαστα ή μπορεί και να αυξηθούν. Κλινικές έρευνες, έχουν δείξει ότι οι δεσμευτές χολικών οξέων, μειώνουν τα στεφανιαία επεισόδια, καθώς και το θάνατο από Σ.Ν.[30]

Σ' ότι αφορά τις παρενέργειές τους, παρατηρείται δυσκοιλιότητα και αέρια στο 30% των περιπτώσεων.[221] Επίσης παρεμποδίζεται η απορρόφηση άλλων φαρμάκων, λιποδιαλυτών βιταμινών και φυλλικού οξέος. Για την αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας και την πρόσληψη διατροφικής ανεπάρκειας, συστήνεται αύξηση της πρόσληψης φυτικών ινών και χορήγηση συμπληρωμάτων των εν λόγω βιταμινών.[220]

Η θεραπεία με δεσμευτές χολικών οξέων, θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς που έχουν υπερχοληστερολαιμία αλλά όχι υπερτριγλυκεριδαιμία.[221]

- ***Νικοτινικό οξύ***

Το νικοτινικό οξύ (ή νιασίνη), μειώνει τη σύνθεση της LDL χοληστερόλης, ελαττώνοντας την ηπατική σύνθεση της VLDL χοληστερόλης, αυξάνοντας τη σύνθεση της HDL χοληστερόλης, αναστέλλοντας τη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό και αυξάνοντας τη δραστικότητα της λιπάσης.[27]

Το νικοτινικό οξύ, μειώνει την LDL χοληστερόλη και τα TG κατά 5%-25% και 20%-50% αντίστοιχα και αυξάνει την HDL χοληστερόλη κατά 15%-35%. Η αγωγή

με νιασίνη μειώνει τη συχνότητα στεφανιαίων επεισοδίων και πιθανών την ολική θνησιμότητα.[30]

Η κύρια παρενέργεια του φαρμάκου αυτού είναι η ερυθημάτωση του δέρματος, η οποία μπορεί να μετριαστεί αν έχει προηγηθεί πρόσληψη ασπιρίνης ή αν η νιασίνη λαμβάνεται στο τέλος του γεύματος και όχι με καυτά υγρά.[221] Άλλες παρενέργειες είναι η υπεργλυκαιμία, η υπερουριχαιμία, η ηπατοτοξικότητα, η υπόταση και η δυσφορία στο ανώτερο γαστρεντερικό.[30]

Το νικοτινικό οξύ χορηγείται σε ασθενείς με συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία και οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Για να έχει το αναμενόμενο αποτέλεσμα χρειάζονται συνήθως υψηλές δόσεις νικοτινικού που συνοδεύονται από πολλές από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες. Γι' αυτό χορηγείται αφού έχει δοκιμαστεί στατίνη, ή σε συνδυασμό με αυτή. Τέλος δε συστήνεται σε υπερλιπιδαιμικούς διαβητικούς ασθενείς επειδή δυσχεραίνει το γλυκαιμικό έλεγχο.[221]

- ***Φιμπράτες***

Στις φιμπράτες ανήκουν η γεμφιμπροζίλη (Lopid), η κλοφιμπράτη (Atromid-S), η φαινοφιμπράτη, η μπεζαφιμπράτη και η σιπροφιμπράτη. Τα φάρμακα αυτά αυξάνουν την εκκαθάριση της VLDL χοληστερόλης, προάγοντας τη λιπόλυση και μειώνοντας την ηπατική σύνθεση χοληστερόλης.[27,30]

Οι φιμπράτες μειώνουν τα επίπεδα TG πλάσματος κατά 20%-50% ενώ αυξάνουν την HDL χοληστερόλη κατά 10%-20%. Σε ασθενείς με πολύ υψηλή επίπεδα TG, η θεραπεία με φιμπράτη μπορεί να αυξήσει την LDL χοληστερόλη. Σε γενικές γραμμές όμως παρατηρείται μείωση και σ΄ αυτήν κατά 5%-20%. Κλινικές έρευνες έχουν δείξει ότι οι φιμπράτες μειώνουν τα στεφανιαία επεισόδια.[30]

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων αυτών, περιλαμβάνουν δυσπεψία, χολολιθίαση και μυοπάθεια. Ο συνδυασμός τους με στατίνες πρέπει να χορηγείται με προσοχή, λόγω του αυξημένου κινδύνου μυοπάθειας.[27,30]

Οι φιμπράτες ενδείκνυνται για ασθενείς με σοβαρή υπερτριγλυκεριδαιμία (TG > 1000 mg/dl) και χαμηλή HDL χοληστερόλη. Επίσης μπορεί να είναι αποτελεσματικές και σε ασθενείς με συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία.[221]

Μετά την έναρξη οποιασδήποτε φαρμακευτικής θεραπείας, τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης θα πρέπει να μετρηθούν μετά από 6 εβδομάδες κι έπειτα στους 3 μήνες. Παράλληλα μπορεί να γίνονται εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας και άλλων τεστ για τον έλεγχο της τοξικότητας των χρησιμοποιούμενων φαρμάκων. Αν ο στόχος για την LDL χοληστερόλη έχει επιτευχθεί, τα λιπίδια πλάσματος θα πρέπει να ελέγχονται κάθε 6 έως 12 μήνες.

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ - ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Η διατροφική συμβουλευτική, είτε στην δευτερογενή πρόληψη Σ.Ν., αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της διαιτολογικής παρέμβασης.Έχει ως στόχο τη βελτίωση και μακροπρόθεσμη "συμμόρφωση" του ασθενούς στις διαιτολογικές συστάσεις, ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη θεραπευτική δυνατότητά τους. Η διατήρηση των διατροφικών οδηγών από τον ασθενή είναι συχνά δύσκολη, καθώς το άτομο αρχίζει να αλλάζει τις διατροφικές του συνήθειες, που έχουν διαμορφωθεί σε μικρή ηλικία και αντικατοπτρίζουν κοινωνικο–οικονομικά, ψυχολογικά και πολιτιστικά στοιχεία.[25]

Η καθιέρωση μιας καλής σχέσης μεταξύ διαιτολόγου και ασθενούς, είναι το πρώτο βήμα για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος. Πρόκειται για μια συνεχιζόμενη διαδικασία διατήρησης αμοιβαίας συνεργασίας. Η απλότητα είναι ο καλύτερος τρόπος προσέγγισης του ασθενούς. Η χρήση επιστημονικών όρων θα πρέπει να αποφεύγεται αφού όταν ο ασθενής δεν καταλαβαίνει τι ακούει, δε μπορεί να μάθει. Για παράδειγμα, προτιμάται η φράση: *υψηλή χοληστερίνη* απ' ότι *υπερχοληστερολαιμία.*[25]

Επίσης, το περιβάλλον διεξαγωγής της διατροφικής συμβουλευτικής, παίζει σημαντικότατο ρόλο ως προς τη "συμμόρφωση" του ασθενούς. Οι συναντήσεις με το διαιτολόγο, θα πρέπει να γίνονται σε μέρη άνετα ήσυχα, όπου μπορεί να κρατηθεί εμπιστευτικότητα, με καλό φωτισμό και καλή ακουστική, ειδικά παρουσία ηλικιωμένων ασθενών.[25]

Ένα ακριβές διαιτητικό ιστορικό, αποτελεί ακόμη μια βάση της αποτελεσματικής συμβουλευτικής και επιμόρφωσης. Μαθαίνοντας ο διαιτολόγος της ακριβείς διαιτητικές συνήθειες του ασθενούς και τους παράγοντες που τις έχουν διαμορφώσει ή επηρεάζουν, γνωρίζει ποιες από αυτές χρειάζονται τροποποίηση και ποια θα είναι και η αναμενόμενη επίδραση στα λιπίδια πλάσματος.[25] Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονιστεί ότι έμφαση θα πρέπει να δοθεί στην πρόσληψη ολικού λίπους, SFA, PUFA, MUFA, χοληστερόλης και ενέργειας.[222]

Οι στρατηγικές που χρησιμοποιούνται για την προαγωγή της "συμμόρφωσης" του ασθενούς, περιλαμβάνουν:[25]

<u>Εξατομίκευση της θεραπείας</u>: Η διαιτητική παρέμβαση γίνεται πάντα, ανάλογα με τις τιμές λιπιδίων πλάσματος του ασθενούς, τη γενικότερη κατάσταση υγείας του, τη φαρμακευτική αγωγή που ακολουθεί, το κοινωνικο-οικονομικό και μορφωτικό του

επίπεδο, και βέβαια τις διατροφικές του συνήθειες, και τους στόχους που έχουν οριστεί.

Συμμετοχή του ασθενούς στη λύση των προβλημάτων του: Ο διαιτολόγος, μπορεί να προτείνει πιθανότητες, αλλά ο ασθενής θα υιοθετήσει καλύτερα μια καρδιοπροστατευτική αλλαγή στη δίαιτά του, αν την έχει σκεφτεί μόνος του.

Θετικότητα: Είναι καλύτερο να δίνεται έμφαση στα τρόφιμα που μπορούν να φαγωθούν (π.χ. δημητριακά ολικής άλεσης, όσπρια, φρούτα, λαχανικά) και να αποφεύγονται αρνητικές λέξεις όπως όχι, μη, σταμάτα, απέρριψε κ.τ.λ. Οι θετικοί δυνατοί στόχοι του τύπου "Για snack, θα φάω ένα φρούτο" αντί του αρνητικού "Θέλω να κόψω τα λιπαρά τσίπς", επιτυγχάνονται ευκολότερα.

Επικέντρωση στη συμπεριφορά: Η συμβουλευτική θα πρέπει να επικεντρώνεται στις δράσεις του ασθενούς για την επίτευξη του σκοπού του και όχι στο σκοπό–αποτέλεσμα. Δηλαδή στο πως θα υπάρξει απώλεια 2 Kgr. Σημαντικό στο σημείο αυτό είναι ο καθορισμός ρεαλιστικών στόχων, τόσο από την πλευρά του διαιτολόγου, όσο και από την πλευρά του ασθενούς.

Αυτοέλεγχος ασθενούς: Η στρατηγική αυτή θεωρείται από τις πιο αποτελεσματικές, σ' ότι αφορά τη διατήρηση νέων διατροφικών συμπεριφορών. Η τήρηση αρχείων και διατροφικών ημερολογίων, βοηθά στο συνεχή έλεγχο της διατροφικής συμπεριφοράς και παρέχει πληροφορίες για τους στόχους που έχουν επιτευχθεί και τα προβλήματα που ανακύπτουν.

Επανέλεγχος: Η συμβουλευτική, επιμόρφωση και «συμμόρφωση» του ασθενούς σε μία μόνο συνάντηση, είναι μάλλον απίθανη. Τρεις συναντήσεις το μήνα φαίνεται ότι επαρκούν.

Τα τελευταία δεδομένα, συστήνουν τη σταδιακή μεταβολή της διατροφικής συμπεριφοράς προς μια καρδιοπροστατευτική δίαιτα. Αυτό μπορεί να γίνει αλλάζοντας τις διατροφικές επιλογές ανά ομάδα τροφίμων σε κάθε συνάντηση ενώ ταυτόχρονα μπορεί να γίνει και εκπαίδευση του ασθενούς ως προς τα περιεχόμενα λιπαρά, σάκχαρα και άλλα σημαντικά διατροφικά συστατικά των τροφίμων αυτών.

Ξεκινώντας έτσι από την ομάδα των γαλακτοκομικών, συζητάται το είδος των λιπαρών τους οξέων και οι επιδράσεις τους στη Σ.Ν. (με απλά πάντα λόγια), και προτείνεται η αντικατάσταση π.χ. της φέτας με ανθότυρο ή ένα άλλο είδος τυριού χαμηλών λιπαρών που προτιμά ο ασθενής.

Το τμήμα της επιμόρφωσης του ασθενούς θα πρέπει να περιλαμβάνει και οδηγίες για πιο υγιεινές πρακτικές μαγειρικής παρασκευής με χαμηλά ή πιο ευεργετικά λιπαρά, καθώς και συστάσεις για ενδεδειγμένες επιλογές τροφίμων εκτός σπιτιού. Ως παραδείγματα, αναφέρονται η χρήση στήθους γαλοπούλας αντί για αλλαντικά και γάλακτος εβαπορέ χαμηλών λιπαρών αντί για κρέμα γάλακτος.

Η χρήση προπλασμάτων και εικόνων τροφίμων μπορεί να αποδειχθούν πολύτιμα εργαλεία για τον καθορισμό των ποσοτήτων και τη διατήρηση της μνήμης του ασθενούς ως προς τα τρόφιμα που πρέπει να προτιμά. Χρήσιμοι μπορεί να αποδειχθούν και μικροί πίνακες περιεκτικότητας των πιο συχνά καταναλισκόμενων τροφίμων σε ενέργεια, λιπαρά, χοληστερόλη και διαιτητικές ίνες όπως και ετικέτες διατροφικής ανάλυσης έτοιμων τροφίμων.[222]

Η διατροφική συμβουλευτική για την αντιμετώπιση των υπερλιπιδαιμιών σε ενήλικες, όπως και σε κάθε άλλη περίπτωση, θα πρέπει να προάγει τη διατήρηση από τον ασθενή ενός καρδιοπροστατευτικού τρόπου ζωής, και μετά το τέλος της εφαρμογής της από το διαιτολόγο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mahan LK, Escott-Stump S. Krause's: Food, Nutrition and Diet Therapy. 10th edition, WB Saunders Company, Philadelphia, USA. 2000.
2. Kromhout D. Epidemiology of cardiovascular diseases in Europe. *Pub Health Nutr* 2001, 4: 441-457.
3. Chimonas ET. The treatment of coronary heart disease: An update. Part 2: Mortality trends and main causes of death in the Greek population. *Cur Med Res Opin* 2001, 17: 27-33.
4. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population Study. *Eur Heart J* 2000, 21: 365-370.
5. Trichopoulou A, Efstathiadis P. Changes of nutrition pattern and health indicators at the population level in Greece. *Am J Clin Nutr* 1989, 49: 1042-1047.
6. Καφάτος Α, Παπουτσάκης Γ. Δείκτες θνησιμότητας του Ελληνικού πληθυσμού: Σχέση με αγωγή υγείας και μεσογειακή δίαιτα. *Ιατρική* 1998, 73: 287-301.
7. British Dietetic Association, Thomas B. Manual of Dietetic Practice. 3rd edition, Blackwell Science Publishing, UK. 2001.
8. Μουτσόπουλος Χ. Παθολογική Φυσιολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, Ελλάδα. 2000.
9. Zeman JF, Ney DM. Applications in Medical Nutrition Therapy. 2nd edition. Merill, Ohio, USA.1996.
10. Garrow JS, James WPT. Human Nutrition and Dietetics. 9th edition. Churchill Livingstone, London, UK. 1998.
11. Griffin BA. Lipoprotein atherogenicity: an overview of current mechanisms. *Proc Nutr Soc* 1999, 58: 163-169.
12. Matalas AL, Zampelas A, Stavrinos V, Wolinsky I. The Mediterranean Diet. Constituents and Health Promotion. CRC Press, USA. 2001.
13. Γιάππαπα Θ, Ζαμπέλας Α. Οι επιδράσεις των αντιοξειδωτικών βιταμινών στα καρδιαγγειακά νοσήματα: Μια κριτική ανασκόπηση. *Ιατρική* 2000, 77: 519-532.
14. Epstein FH, Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999, 340: 115-126.
15. Mehta HL, Saldeen TGP, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31: 1217-1225.
16. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modification of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989, 320: 915-923.
17. Toshima S, Hasegawa A, Kurabayash M, Itabe H, Takano T, Sugano J, Shimaniura K, Kimura J, Michishita I, Suzuki T, Nagai R. Circulating oxidized low density lipoprotein levels: A biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 20: 2243-2247.
18. Zaman AG, Helft G, Worthley SG, Badimon JJ. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000, 149: 251-266.
19. Miller GJ. Lipoproteins and the haemostatic system in atherosclerotic disorders. *Baillieres Clin Hematol* 1994, 7: 713-730.
20. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and granded? The Multiple Risk Factor Intervention Trial. *J Am Med Assoc* 1986, 256: 2823-2828.
21. Chapman MJ, Guerin M, Bruckert E. Atherogenic, dense low-density lipoproteins: Pathophysiology and new therapeutic approaches. *Eur Heart J* 1998, 19 (Suppl A): A24-A30.

22. Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996, 276:875-881.
23. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. *Endocrinol Metab North Am* 1998, 27: 503-519.
24. Kwiterovich PO. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein and triglycerides: A current review. *Am J Cardiol* 2000, 86 (Suppl L): 5L-10L).
25. Kriss-Etherton P, Burns JH. Cardiovascular Nutrition: Strategies and tools for disease management and prevention. ADA, Chicago, USA.1998.
26. Griffin BA, Zampelas A. Influence of dietary fatty acids on the Atherogenic Lipoprotein Phenotype. *Nutr Res Rev* 1995, 8:1-26.
27. Ahmed SM, Clasen ME, Donelly JF. Management of dyslipidemia in adults. *Am Fam Phys* 1998, 57: 2192-2204.
28. ADA Manual of Clinical Dietetics. 5th Edition, Chicago, USA. 1996.
29. The Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993, 269: 3015-3023.
30. The Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285: 2486-2497.
31. Brochier ML, Arwidson P. Coronary heart disease risk factors in women. *Eur Heart J* 1998, 19 (SupplA): A45-A52.
32. Gensin GF, Comeglio M, Collela A. Classical risk factors and emerging elements in the risk profile for coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998, 19 (SupplA): A53-A61.
33. Neaton JP, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary artery disease: overall finding and differences by age for 316.099 white men: Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Arch Intern Med* 1992,152:56-64.
34. Chalmers J, Macmahon S, Mancia G, Whitworth J, World Health Organization-International Society of Hypertension. *J Hypertens* 1999, 17: 151-185.
35. Rader DJ, Rosas S. Management of selected lipid abnormalities. *Med Clin North Am* 2000, 84: 43-61.
36. Patsch JR. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994, 110 (Suppl): S23-S26.
37. Pasternak RC, Grundy SM, Levy D, Thompson PD. Task Force 3. Spectrum of risk factors for Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 1996, 27: 978-990.
38. Kreisberg RA. Diabetic dyslipidemia. *Am J Cardiol* 1998, 82: 67U-73U.
39. Goldeberg RB. Cardiovascular disease in diabetic patients. *Med Clin North Am* 2000, 84: 81-92.
40. DeFonzo RA. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and coronary artery disease: A complex metabolic web. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992, 20 (Suppl11): S1-S16.
41. Assman G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM)- results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998, 19: A2-A11.
42. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996, 3: 213-219.
43. Ellsworth JL, Fong GL, Kraemer FB, Cooper AD. Differences in the processing of chylomicron remnants and β-VLDL by macrophages. *J Lipid Res* 1990, 31:1399-1411.
44. Karpe F, Humphreys SM, Samra JS, Summers LKM, Frayan KN. Clearance of lipoprotein remnant particles in adipose tissue and muscle in humans. *J Lipid Res* 1997, 38: 2335-2343.
45. Sprecher DL. Triglycerides as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998, 82; 49U-56U.
46. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000, 404: 635-643.

47. Ποντικίδης Ν. Κεντρικού τύπου παχυσαρκία: Μέθοδοι εκτίμησης. Κλινική σημασία, αιτιολογία. *Ελλ Διαβητ Χρον* 1999, 12 : 140-146.
48. Sheehan MT, Jensen MD. Metabolic complications of obesity. *Med Clin North Am* 2000, 84: 363-381.
49. Roberts K, Dunn K, Jean SK, Lardinois CK. Syndrome X: Medical nutrition therapy. *Nutr Rev* 2000, 58: 154-160.
50. Markmann P. Dietary treatment of thrombogenic disorders related to the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000, 83 (Suppl1): S121-S126.
51. Vakkilainen J, Makimattila S, Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Lahdenpera S, Groop PH, Taskinen MR, Yki-Jarvinen H. Endothelial dysfunction in men with small LDL particles. *Circulation* 2000, 102: 716-721.
52. Cullen P, Von Eckardstein A, Assmann G. Diagnosis and management of new cardiovascular risk factors. *Eur Heart J* 1998, 19(Suppl O): O13-O19.
53. Montalescot G, Collet JP, Choussat R, Thomas D. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease. *Eur Heart J* 1998, 19 (Suppl H): H11-H17.
54. Yarnell JWG, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O' Brien JR, Whitehead PJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major factors for ischaemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation* 1991, 83: 836-844.
55. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998, 82: 57U-66U.
56. Graham IM, O' Callaghan P. The role of folic acid in the prevention of cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2000, 11: 577-587.
57. Selhub J, Jacques PF, Wison PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993, 270: 2693-2698.
58. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Cheung ASP, Chan LT, Sun YY, Sanderon JE, Metreweli C, Celermajer DS. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997, 96: 2542-2544.
59. Holmann MA, Lalla E, Lu Y, Gleason MR, Wolf BM, Tanji N, Ferran LJ, Kohl B, Rao V, Kisiel W, Stern DM, Schmidt AM. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *J Clin Invest* 2001, 107: 675-683.
60. Tsai WC, Li YH, Tsai LM< Chao TH, Li LJ, Chen TY, Chen JH. Correlation of homocysteine levels with the extent of coronary atherosclerosis in patients with low cardiovascular risk profiles. *Am J Cardiol* 2000, 85: 49-52.
61. Moustapha A, Robinson K. Homocysteine: An emerging age-related cardiovascular risk factor. *Geriatrics* 1999, 54: 41-51.
62. Αντωνιάδης Δ, Χρυσοχόου Χ, Τούτουζας Π. Η επίδραση των ψυχοκοινωνικών παραγόντων επί της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. *Ελλ Καρδιολ Επιθ* 2001, 42:364-368.
63. Friedman M. Type A behavior: Its diagnosis, cardiovascular relation and the effects of its modification on recurrence of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989, 64:12C-19C.
64. Morrow DA, Ridker PM. C- reactive protein, inflammation and coronary risk. *Med Clin North Am* 2000, 84: 149-160.
65. Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, Etgen T, Conrad B. Enhanced progression of early carotid atherosclerosis is related to chlamydia pneumoniae (Taiwan Acute Respiratory) Serosponsitivity. *Circulation* 2001, 103: 1390-1395.
66. Μπόσκου Δ. Χημεία Τροφίμων. 4η έκδοση. Εκδόσεις Γαρταγάνη, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα. 1997.
67. Shaefer EJ, Brousseau ME. Diet, lipoproteins and coronary heart disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27: 711-732.
68. Grundy SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res* 1990, 31: 1149-1172.

69. Hayes KC. Invited Commentary. Dietary fatty acids, cholesterol and the Lipoprotein Profile. *Br J Nutr* 2000, 84: 397-399.
70. Kriss-Etherton PM, Shaomei Yu. Individual fatty acid effects on plasma lipids and lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997, 65 (Suppl): 1628S-1644S.
71. Δημόπουλος Κ, Ανδρικόπουλος Ν. Διατροφή. Εκδόσεις Μπιστικέα, Αθήνα, Ελλάδα. 1996.
72. Groff JL, Gropper SS, Hunt SM. Advanced Nutrition and Human Metabolism. 2nd edition. West Publishing Company, St. Paul, YSA. 1995.
73. Zampelas A, Murphy M, Morgan LM, Williams CM. Postprandial lipoprotein lipase, insulin and gastric inhibitory polypeptide responses to test meals of different fatty acid composition: comparison of saturated, n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Clin Nutr* 1994, 48: 849-858.
74. Katan MB, Zock PL, Mensink RP. Effects of fats and fatty acids on blood lipids in humans: An overview. *Am J Clin Nutr* 1994a, 60 (Suppl): 1017S-1022S.
75. Knapp HR. Dietary fatty acids in human thrombosis and hemostasis. *Am J Clin Nutr* 1997,65 (Suppl): 1687S-1698S.
76. Kelly FD, Mann NJ, Turner AH, Sinclair AS. Stearic acid-rich diets do not increase thrombotic risk factors in healthy males. *Lipids* 1999, 34: S199.
77. Keys A, Anderson ST, Grande F. Serum cholesterol response to changes in the diet. IV. Particular saturated fatty acids in the diet. *Metabolism* 1965, 14: 776-787.
78. Grundy SM. Influence of stearic acid on cholesterol metabolism relative to other long-chain fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1994, 60 (Suppl): 986S-990S.
79. Mori TA, Beilin LJ. Long-chain omega-3 fatty acids, blood lipids and cardiovascular risk reduction. *Curr Opin Lipidol* 2001, 12: 11-17.
80. Albert CM, Hennekens CH, O' Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willet WC, Hennekens CH, Ruskin JN, Manson JA. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998, 279: 23-28.
81. Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM, Elwood PC, Fehly AM, Rogers S, Sweetnam PM, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989, 8666: 757-762.
82. GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999, 354: 447-455.
83. Von Schaky C, Angerer P, Kothny W, Theisen K, Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on corobary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-control trial. *Ann Intern Med* 1999, 130: 554-562.
84. Angerer P, von Schaky C. N-3 polyunsaturated fatty acids and the cardiovascular system. *Curr Opin Lipidol* 2000, 11: 57-63.
85. Roche HM, Gibney MJ. Effect of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on fasting and postprandial triacylglycerol metabolism. *Am J Clin Nutr* 2000, 71(Suppl): 232S-237S.
86. Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans. *J Lipid Res* 1989, 30: 785-807.
87. Nestel PJ. Fish oil and cardiovascular disease: lipids and arterial function. *Am J Clin Nutr* 2000, 71(Suppl): 228S-231S.
88. von Schaky C. N-3 fatty acids and the prevention of coronary atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2000, 71(Suppl): 224S-227S.
89. Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, O' Neal DN, Best JB, Beilin LJ. Purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL-particle size, glucose and insulin, in mildly hyperlipidaemic men. *Am J Clin Nutr* 2000, 71: 1085-1094.
90. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999, 70(Suppl): 560S-569S.

91. Marckmann P, Gronbaek M. Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 1999, 53: 585-590.
92. Whitney EN, Cataldo CB, Rofles SR. Understanding normal and clinical nutrition. 5th edition. Wadsworth Publishing Company, Belmont, USA. 1998.
93. de Deckere EAM, Korver O, Verschuren PM, Katan MB. Health aspects of fish and n-3 polyunsaturated fatty acids from plant and marine origin. *Eur J Clin Nutr* 1998, 52: 749-753.
94. Oomen CM, Ocke MO, Feskens EJM, Kok FJ, Kromhout D. A-linolenic acid intake is not beneficially associated with 10-y risk of coronary artery disease incidence: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2001, 74: 457-463.
95. de Lorgeril M, Renaud M, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J. Mediterranean alpha-linilenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994, 343: 1454-1459.
96. de Lorgeril M, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J. Mediterranean diet, traditional risk factors and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon Diet Heast Study. *Circulation* 1999, 99: 779-785.
97. Cardiovascular Review Group. Nutritional aspects of cardiovascular disease. Report of the Cardiovascular Review Group on medical aspects of food policy. HMSO, London 1994.
98. Roche HM, Zampelas A, Knapper MEJ, Webb O. Brooks C, Jackson KC, Wright JW, Gould BJ, Kafatos A, Gibney MJ, Williams CM. Effect of long-term olive oil dietary intervention on postprandial triacylglycerol and factor VII metabolism. *Am J Clin Nutr* 1998, 68: 552-560.
99. Nydahl MC, Gustafson IB, Vessby B. Lipid-lowering diets enriched with monounsaturated or polyunsaturated fatty acids but low in saturated fatty acids have similar effects on serum lipid concentrations in hyperlipidemic patients. *Am J Clin Nutr* 1994, 59: 115-122.
100. Kris-Etherton PM, Pearson TA, Wan Y, Hargrove RL, Moriarty K, Fishell V, Etherton TD. High-monounsaturated fatty acid diets lower both plasma cholesterol and triacylglycerol concentrations. *Am J Clin Nutr* 1999, 70: 1009-1015.
101. Jansen S, Lopez-Miranda J, Castro P, Lopez-Segura F, Marin C, Ordovas JM, Paz E, Jimenez-Pereperez J, Fuentes F, Perez-Jimenez F. Low-fat and high monounsaturated fatty acid diet decrease plasma cholesterol ester transfer protein concentrations in young healthy normolipidemic men. *Am J Clin Nutr* 2000, 72: 36-41.
102. ASCN/AIN Task Force on Trans Fatty Acids. Position paper on trans fatty acids. *Am J Clin Nutr* 1996, 63: 663-670.
103. van de Vijrer LPL, Kardinaal AFM, Comet C, Aro A, Kafatos A, Steingrimsdottir L, Amorim Cruz JA, Moreiras O, Becker W, van Amelsvoort JMM, Vidal-Jessel S, Salminen I, Moschandreas J, Sigfusson N, Martins I, Carbajal A, Ytterfors A, van Poppel G. Association between trans fatty acid intake and cardiovascular risk factors in Europe: the TRANSFAIR study, *Eur J Clin Nutr* 2000, 54: 126-135.
104. Katan MB. Trans fatty acids and plasma lipoproteins. *Nutr Rev* 2000, 58: 188-191.
105. Willet WC, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Rosner BA, Sampson LA, Hennekens CH. Intake of trans fatty acids and risk of CHD among women. *Lancet* 1993, 341: 581-585.
106. Sundram K, Ismail A, Hayes KC, Jeyamalar R, Pathmananthan R. Trans (elaidic) fatty acids adversely affect the lipoprotein profile relative to specific saturated fatty acids in humans. *J Nutr* 1997, 127: 514S-520S.
107. Aro A, Jauhiainen M, Partanen R, Salminen I, Mutanen M. Stearic acid, trans fatty acids and dairy fat: effects on serum and lipoprotein lipids, apolipoproteins, lipoprotein (a) and lipid transfer protein in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1997, 65: 1419-1426.
108. Noakes M, Clifton PM. Oil blends containing partially hydrogenated or interesterified fats: differential effects on plasma lipids. *Am J Clin Nutr* 1998, 68: 242-247.
109. Lichtenstein AH. Trans fatty acids and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol* 2000, 11: 37-42.

110. Matthan NR, Jones PJH. Differential effects of individual trans fatty acid isomers on lipoprotein assembly and metabolism. *Nutr Rev* 2000, 57: 282-284.
111. Korpela R, Seppo L, Laakso J, Lilja J, Karjala K, Lahteenmaki T, Solatunturi E, Vapaatalo H, Tikkamen MJ. Dietary habits affect the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation. *Eur J Clin Nutr* 1999, 52: 802-807.
112. Berry EM, Eisenberg S, Haratz D, Friedlander Y, Norman Y, Kaufmann NA, Stein Y. Effects of diets rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins – the Jerusalem Nutrition Study: high MUFAs vs high PUFAs. *Am J Clin Nutr* 1991, 53: 899-907.
113. Reaven P, Parthasarathy S, Grasse BJ, Miller E, Steinberg D, Witztum JL. Effects of olate-rich diets on the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in mildly hypercholesterolemic subjects. *J Clin Invest* 1993, 91: 668-676.
114. Louheranta AN, Porkkala-Sarathao EK, Nyyssonen KM, Salonen RM, Salonen JT. Linoleic acid intake and susceptibility of very-low-density and low-density lipoproteins to oxidation in men. *Am J Clin Nutr* 1996, 63: 698-703.
115. Yu-Poth S, Etherton TD, Reddy CC, Pearson TA Reed R, Zhao G, Jonnalagadda S, Wan Y, Kris-Etherton PM. Lowering dietary saturated fat and total fat reduces the oxdative susceptibility of LDL in healthy men and women. *J Nutr* 2000, 130: 2228-2237.
116. Penumetcha M, Khan N, Parthasarathy S. Dietary oxidized fatty acids: an atherogenic risk? *J Lipid Res* 2000, 41: 1473-1480.
117. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970, 41(Suppl I): I162-I198.
118. Abbasi F, Mc Laughlin T, Lamendola C, Kim HS, Tanaka A, Wang T, Nakajima K, Reaven GM. High carbohydrate diets, triglyceride-rich lipoproteins and coronary heart disease risk. *Am J Cardiol* 2000, 85: 45-48.
119. Roche HM. Dietary carbohydrates and triacylglycerol metabolism. *Proc Nutr Soc* 1999, 58: 201-207.
120. Turley ML, Skeaff CM, Mann JI, Cox B. The effects of a low-fat, high-carbohydrate diet on serum high density lipoprotein cholesterol and triglyceride. *Eur J Clin Nutr* 1998, 52: 728-732.
121. Wolfe BM, Giovannetti PM. Short-term effects of substitution of protein for carbohydrate in the diets of moderately hypercholesterolemic human subjects. *Metabolism* 1991, 40: 338-343.
122. Kalopissis AD, Griffaton G, Fau O. Inhibition of hepatic very-low dnsity lipoprotein secretion in obese zucker rats adapted to a high-protein diet. *Metabolism* 1995, 55:19-29.
123. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Speizer FE, Hennekens CH, Willet WC. Dietary protein and risk of ischemic heart disease in women. *Am J Clin Nutr* 1999, 70: 221-227.
124. Stolzenberg-Solomon RZ, Miller ER, Maguire MG, Appel LJ. Association of dietary protein intake and coffee consumption with serum homocysteine concentrations in an older population. *Am J Clin Nutr 1999*, 69: 467-475.
125. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell Me. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995, 333: 276-282.
126. Brown L, Rosner B, Willet w, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999, 69: 30-42.
127. Anderson JW, Hanna TJ. Impact of nondigestible carbohydrates on serum lipoproteins and risk for cardiovascular disease. *J Nutr* 1999, 129: 1457S-1466S.
128. Anderson JW, Allgood LD, Lawrence A, Altringer LA, Jerdack GR, Hengehold DA, Morel JC. Cholesterol-lowering effects of psyllium intake adjunctive to diet therapy in men and women with hypercholesterolemia: a meta-analysis of 8 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2000, 71: 472-479.
129. Fernandez ML. Soluble fiber and nondigestible carbohydrate effects on plasma lipids and cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol* 2001, 12: 35-40.

130. Jenkins DJA, Kendall CWC, Axelsen M, Augustin LSA, Vuksan V. Viscous and nonviscous fibres, nonabsorbable and low glycemic index carbohydrates, blood lipids and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 2000, 11: 49-56.
131. Fraser GE, Sabate J, Beeson WL, Strahan TM. A possible protective effect of nut consumption on risk of coronary heart disease. The Adventist Health Study. *Arch Intern Med* 1992, 152: 1416-1424.
132. Jacobs DR jr, Meyer KA, Kushi LH, Folsom AR. Whole-grain intake may reduce the risk of ischemic heart disease death in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 1998, 68: 248-257.
133. Wolk A, Manson JA, Stampfer MJ, Hu FB, Speizer FE, Colditz GA, Hennekens CH, Willet WC.Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1999, 281: 1998-2004.
134. Jha P, Flather M, Lonn E, Farkouh M, Yusuf S. The antioxidant vitamins and cardiovascular disease. A critical review of epidemiologic and clinical trial data. *Ann Intern Med* 1995, 123: 860-872.
135. Spencer AP, Carson DS, Crouch MA. Vitamin E and coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1999, 159: 1313-1320.
136. Meydani M. Vitamin E and prevention of heart disease in high-risk patients. *Nutr Rev* 2000, 58: 278-281.
137. Jialal I, Traber M, Devaraj S. Is there a vitamin E paradox? *Curr Opin Lipidol* 2001, 12: 49-53.
138. Chopra M, Thurnham DI. Clinical Nutrition and Metabolism Group Symposium on " Nutrition and Antioxidants". Antioxidants and lipoprotein metabolism. *Proc Nutr Soc* 1999, 58: 663-671.
139. Chan AC. Vitamin E and atherosclerosis. *J Nutr* 1998, 128: 1593-1596.
140. Losonczy KG, Harris TB, Havlik RJ. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of all-cause and coronary heart disease mortality in older persons: the Established Populations for Epidemiologic Studies of the elderly. *Am J Clin Nutr* 1996, 64: 190-196.
141. Grobusch KK, Geleijnse JM, Breeijen JH, Being H, Hofman A, Grobbee DE, Witteman JCM. Dietary antioxidants and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam Study. *Am J Clin Nutr* 1999, 69: 261-266.
142. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willet WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Engl J Med* 1993, 328: 1450-1455.
143. Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willet WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1993, 328: 1444-1449.
144. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin e and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994, 330: 1029-1035.
145. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, Kelly F, Cheeseman K, Mitchinson MJ, Brown MJ. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996, 347: 781-786.
146. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000, 342: 154-160.
147. Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Laina A, Knecht A, Weissgarten Y, Brunner D, Fainaru M, Green MS. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in endstage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000, 356: 1213-1218.
148. Mensink RP, van Haiwelingen AC, Kromhout D, Hornstra G. A vitamin E concentrate rich in tocotrienols had no effect on serum lipids, lipoproteins, or platelet function in men with mildly elevated serum lipid concentrations. *Am J Clin Nutr* 1999, 69: 213-219.
149. Kardinaal AF, Kok FJ, Ringstad J, Gomez-Aracena J, Mazaer VP, Kohlmeier L, Martin BC, Aro A, Kark JD, Delgado-Rodriguez M, Riemersma RA, vat' t Veer P, Huttunen JK,

Martin-Moreno JM. Antioxidants in adipose tissue and risk of myocardial infarction: the EURAMIC study. *Lancet* 1993, 342: 1379-1384.
150. Stone NJ, Kushner R. Effects of dietary modification and treatment of obesity. *Med Clin North Am* 2000, 84: 95-118.
151. Jacob RA. Vitamin C nutriture and risk of atherosclerotic heart disease. *Nutr Rev* 1998, 56: 334-336.
152. Mashima R, Witting PK, Stocker R. Oxidants and antioxidants in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2001, 12: 411-418.
153. Monsen ER. Dietary reference intakes for the antioxidant nutrients: vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids. *J Am Diet Assoc* 2000, 100: 637-640.
154. Padayatty SJ, Levine M. Vitamin C, and myocardial infarction: the heart of the matter. *Am J Clin Nutr* 2000, 71: 1027-1028.
155. Kritchevsky SB. B-carotene, carotenoids and the prevention of coronary heart disease. *J Nutr* 1999, 129: 5-8.
156. Duthie G, Crozier A. Plant-derived phenolic antioxidants. *Curr Opin Lipidol* 2000, 11: 43-47.
157. Visioli F, Borsani L, Galli C. Diet and prevention of coronary heart disease: the potential role of phytochemicals. *Cardiovascular Res* 2000,47: 419-425.
158. Fuhrman B, Aviram M. Flavonoids protect LDL from oxidation and attenuate atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2001, 12: 41-48.
159. Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman PCH, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 1993, 342: 1007-1011.
160. Rimm EB, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willet WC. Relation between intake of flavonoids and risk for coronary heart disease in male health professionals. *Ann Intern Med* 1996, 125: 384-389.
161. Nigdikar SV, Williams NR, Griffin BA, Howard AN. Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low density lipoproteins to oxidation in vivo. *Am J Clin Nutr* 1998, 68: 258-265.
162. Caccetta RA, Croft KD, Beilin LJ, Puddey IB. Ingestion of red wine significantly increases plasma phenolic acid concentrations but does not acutely affect ex vivo lipoprotein oxidizability. *Am J Clin Nutr* 2000, 71: 67-74.
163. Serafini M, Maiani G, Ferro-Luzzi A. Alcohol-free red wine enhances plasma antioxidant capacity in humans. *J Nutr* 1998, 128: 1003-1007.
164. Riemersma RA, Rice-Evans CA, Tyrell EM, Cliford MN, Lean MEJ. Tea flavonoids and cardiovascular health. *Q J Med* 2001, 94: 277-282.
165. Serafini M, Ghiselli A, Ferro-Luzzi A. In vivo antioxidant effect of green and black tea in man. *Eur J Clin Nutr* 1996, 50: 28-32.
166. Plat J, Kerckoffs DAJM, Mensink RP. Therapeutic potential of plant sterols and stanols. *Curr Opin Lipidol* 2000, 11: 571-576.
167. Maki KC, Davidson MH, Umporowicx DM, Schaefer EJ, Dicklin MR, Ingram KA, Chen S, Mc Namara JR, Gebhart BW, Ribaya-Mercado JD, Perrone G, Robbins SJ, Franke WC. Lipid responses to plant-sterol-enriched reduced-fat spreads incorporated into a National Cholesterol Education Program Step-I diet. *Am J Clin Nutr* 2001, 74: 33-43.
168. Law M. Plant sterol and stanol margarines and health . *BMJ* 2000, 320: 861-864.
169. Hendriks HFJ, Weststrate JA, van Vliet T, Meijer GW. Spreads enriched with three different levels of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic subjects. *Eur J Clin Nutr* 1999, 53: 319-327.
170. Plat J, van Onselen ENM, van Heugten MMA, Mensink RP. Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. *Eur J Clin Nutr* 2000, 54: 671-677.

171. Borek C. Antioxidant health effects of aged garlic extract. *J Nutr* 2001, 131: 1010S-1015S.
172. Yeh YY, Liu L. Cholesterol-lowering effect of garlic extracts and organosulfur compounds: human and animal studies. *J Nutr* 2001, 131: 989S-993S.
173. Koscielny J, Klubendorf D, Latza R, Schmitt R, Radtke H, Siegel G, Kiesewetter H. The antiatherosclerotic effect of Allium Sativum. *Atherosclerosis* 1999, 144: 237-249.
174. Kuller Lh, Evans RW. Homocysteine, vitamins and cardiovascular disease. *Circulation* 1998, 98: 196-199.
175. Chasan-Taber L, Selhub J, Rosenberg IH. A prospective study of folate and vitamin B_6 and risk of myocardial infarction in US physicians. *J Am Coll Nutr* 1996, 15: 136-143.
176. Morrison HI, Schaubel D, Desmeules M, Wigle DT. Serum folate and risk of fatal coronary heart disease. *JAMA* 1996, 275: 1893-1896.
177. Rimm EB, Willet WC, hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, Hennekens C, Stampfer MJ. Folate and vitamin B_6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998, 279: 359-364.
178. Voutilainen S, Rissanen TH, Virtanen J, Lakka TA, Salonen JT. Low dietary intake is associated with an excess incidence of acute coronary events. The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Circulation* 2001, 103: 2674-2680.
179. Danesh J, Appleby P. Coronary heart disease and iron status. *Circulation* 1999, 99: 852-854.
180. Ascherio A, Willet WC, Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ. Dietary iron intake and risk of coronary heart disease among men. *Circulation* 1994, 89: 969-974.
181. Salonen JT, Nyyssonen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppanen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in Eastern Finnish men. *Circulation* 1992, 86: 803-811.
182. Bell L, Halstenson CE, Halstenson CJ, Macres M, Keane WF. Cholesterol-lowering effects of calcium carbonate in patients with mild to moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1992, 152: 2441-2444.
183. Renaud S, Lanzmann-Perithory D. Coronary heart disease: dietary links and pathogenesis. *Publ Health Nutr* 2001, 4(2b): 459-474.
184. Nurminen ML, Korpela R, Vapaatalo H. Dietary factors in the pathogenesis and treatment of hypertension. *Ann Med* 1998, 30: 143-150.
185. Wittenam JCM, Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Sacks FM, Speizer FE, Rosner B, Hennekens CH. *Circulation* 1989, 80: 1320-1327.
186. Van Tol A, Hendriks HFJ. Moderate alcohol consumption: effects on lipids and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol* 2001, 12: 19-23.
187. Goldberg DM, Hendriks HFJ. Moderate alcohol consumption: the gentle face of Janus. *Clin Biochem* 1999, 32: 505-518.
188. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer M. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999, 319: 1523-1528.
189. Siler SQ, Nees RA, Hellerstein MK. De novo lipogenesis lipid kinetics and whole-body lipid balances in humans after acute alcohol consumption. *Am J Clin Nutr* 1999, 70: 928-936.
190. Wannamethee SG, Shaper GA. Type of alcoholic drink and risk of major coronary heart disease events and all-cause mortality. *Am J Public Health* 1999, 89: 685-690.
191. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine or spirits? *BMJ* 1996, 312: 731-736.
192. Mayer O jr, Simon J, Rosolova H. A population study of the influence of beer consumption on folate and homocysteine concentrations. *Eur J Clin Nutr* 2001, 55: 605-609.
193. American Heart Association (AHA) scientific statements. AHA dietary guidelines. Revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000, 102: 2284-2299.

194. Kleemola P, Jousilahti P, Pietimen P, Vartainen E, Tuomilehto J. Coffee consumption and the risk of coronary heart disease and death. *Arch Intern Med* 2000, 160: 3393-3400.
195. Willet WC, Stampfer MJ, Manson LE, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE, Hennekens CH. Coffee consumption and coronary heart disease in women. *JAMA* 1996, 275: 458-462.
196. Greenland S. A meta-analysis of coffee, myocardial infarction and coronary death. *Epidemiology* 1993, 4: 366-374.
197. Zock PL, Katan MB, Merkus MP, van Dusseldorp M, Harryvan JL. Effect of a lipid-rich fraction from boiled coffee on serum cholesterol. *Lancet* 1990, 335: 1235-1237.
198. Olthof MP, Hollman PC, Zock PL, Katan MB. Consumption of high doses of chlorogenic acid, present in coffee or of black tea increases total homocysteine concentrations in humans. *Am J Clin Nutr* 2001, 73: 532-538.
199. Liebson PR, Amsterdam EA. Prevention of coronary heart disease. Part I. Primary prevention. *Dis Mon* 199, 45: 497-571.
200. Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, Haskell WL. The effects on plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet with or without exercise in overweight men and women. *N Engl J Med* 1991, 325: 461-466.
201. Singh RB, Singh NK, Rastogi SS, Mani UV, Niaz MA. Effect of diet and lifestyle changes on atherosclerotic risk factors after 24 weeks on the Indian Diet Heart Study. *Am J Cardiol* 1993, 71: 1283-1288.
202. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step-I and Step-II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999, 69: 632-646.
203. Trichopoulou A Vasilopoulou E, Lagiou A. Mediterranean diet and coronary heart disease: are antioxidants critical? *Nutr Rev* 2000, 57: 253-255.
204. Ανώτατο Ειδικό Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας. Διατροφικές οδηγίες για ενήλικες στην Ελλάδα. *Αρχ Ελλην Ιατρ* 1999, 16: 615-625.
205. Τριχοπούλου Α. Παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή. *Ιατρική του Σήμερα* 1999, 24: 3-12.
206. Castro P, Miranda SL, Gomez P, Escalante DM, Segura FL, Martin A, Fuentes F, Blanco A, Ordovas JM, Jimenez FP. Comparison of an oleic acid enriched-diet vs NCEP-I diet on LDL susceptibility to oxidative modifications. *Eur J Clin Nutr* 2000, 54 : 61-67.
207. DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *New Engl J Med* 1997, 336: 1117-1124.
208. Dash Research Group. Effects on blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr* 2001, 74: 80-89.
209. Di Buono M, Hannah JS, Katzel LI, Jones PJ. Weight loss due to energy restriction suppresses cholesterol biosynthesis in overweight mildly hypercholesterolemic men. *J Nutr* 1999, 129: 1545-1548.
210. Noakes M, Clifton PM. Weight loss and plasma lipids. *Curr Opin Lipidol* 2000, 11: 65-70.
211. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992, 56: 320-328.
212. Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, Withers RT, Hamdorl PA. Exercise training and blood lipids in hyperlipidemic and normolipidemic adults: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 1999, 53: 514-522.
213. Miller M. Current perspectives on the management of hypertriglyceridemia. *Am Heart J* 2000, 140: 232-240.
214. Harper CR, Jacobson TA. New perspectives on the management of low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Arch Intern Med* 1999, 159: 1049-1057.
215. Carg A. Dyslipoproteinemia and diabetes. *Endocrinol Metab North Am* 1998, 27: 613-624.
216. Marais AD. Therapeutic modulation of low-density lipoprotein size. *Curr Opin Lipidol* 2000, 11: 597-602.

217. Riccardi G, Rivellese AA. Dietary treatment of the metabolic syndrome- the optimal diet. *Br J Nutr* 2000, 83(Suppl1): S143-S148.
218. Grundy SM. The role of cholesterol management in coronary disease risk reduction in elderly patients. *Enocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27: 655-673.
219. Carlsson CM, Carnes M, Mc Bride PE, Stein JH. Managing dyslipidemia in older adults. *JAGS* 1999, 47: 1458-1465.
220. Escott-Stump S. Nutrition and diagnosis related care. 4th edition. USA. 1997.
221. Wood AJJ, Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *New Engl J Med* 1999, 341: 498-511.
222. Snetselaar LG. Nutrition counseling skills for medical nutrition therapy. ASPEN Publication, Maryland, USA. 1997.

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΠΙΣΤΡΟΦΗΣ

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΤΥ ΠΑΠ
ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΩΝ ΣΕ-...

Γ. Παπαδιώτου

12496 7503

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ

ΥΒΠ Χαροκοπείου Παν/μίου.9549169-70,libr
* 1 2 4 9 6 *
HU