



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ - ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ - ΔΙΑΤΡΟΦΗ»

**ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΡΟΛΟΥ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΟΜΗΣ Ω6/Ω3
ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ, ΣΤΗΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ, ΥΠΟ ΤΗΝ
ΠΑΡΟΥΣΙΑ Ή ΟΧΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗΣ: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ
ΜΕΛΕΤΗ ΑΤΤΙΚΗ**

Μεταπτυχιακή Διατριβή

Καλογεροπούλου Αικατερίνη

ΑΘΗΝΑ 2013

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δημοσθένης Β. Παναγιωτάκος, Καθηγητής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Χρήστος Πίτσαβος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Ελισάβετ Φραγκοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε το έτος 2013 στην Ά Καρδιολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών σε συνεργασία με το Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο. Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Καθηγητή Παναγιωτάκο Δημοσθένη του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών, ο οποίος είχε την άμεση επίβλεψη της διπλωματικής μου εργασίας, για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου, την υποστήριξη, την άψογη συνεργασία, την καθοδήγηση καθώς και για το αμείωτο ενδιαφέρον του σχετικά με την ολοκλήρωση της εργασίας αυτής.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Πίτσαβο Χρήστο της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ για την καθημερινή του υποστήριξη στη διαδικασία συλλογής δεδομένων, την καθοδήγησή του για την ορθή πρακτική της ερευνητικής διαδικασίας και τις πολύτιμες διορθώσεις του στην συγγραφή της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Ευχαριστώ πολύ, και την Δρ. Φραγκοπούλου Ελισάβετ, Επίκουρη Καθηγήτρια, Χαροκοπείου Πανεπιστημίου για τις πολύτιμες συμβουλές της και την αξιολόγηση της παρούσας εργασίας.

Τις θερμές ευχαριστίες μου θα ήθελα επίσης να δώσω στην υποψήφια διδάκτωρ κα. Γεωργουσοπούλου Εκάβη, Διαιτολόγο – Διατροφολόγο του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών, για την πολύτιμη βοήθεια που μου προσέφερε καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας, καθώς και για την άψογη συνεργασία που είχαμε.

Θεωρώ υποχρέωση μου να ευχαριστήσω όλους τους ερευνητές της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, για το πολύτιμο έργο που επιτέλεσαν για τη συλλογή των δεδομένων καθώς και όλους τους εθελοντές που έλαβαν μέρος και συμπλήρωσαν τα ερωτηματολόγια της μελέτης αυτής.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Κάμπαξη Μανώλη, διαιτολόγο, συνεργάτη της Ά Πανεπιστημιακής καρδιολογικής κλινικής για την ουσιώδη βοήθεια του στην διεκπεραίωση της δειγματοληψίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα το σύντροφό μου Θάνο για τη στήριξη του και την υπομονή του, την οικογένεια μου που ήταν δίπλα μου σε κάθε στάδιο της ζωής μου και τις φίλες μου για την ενθάρρυνση και την πίστη τους προς το άτομο μου.

Σας Ευχαριστώ όλους Θερμά....!

AK

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση του ρόλου της πρόσληψης ω -6, ω -3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου υπό την παρουσία ή όχι κατάθλιψης. **Μεθοδολογία:** η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ είναι μια επιδημιολογική έρευνα καταγραφής και παρατήρησης της υγείας του πληθυσμού της ευρύτερης περιοχής των Αθηνών και Πειραιώς, καθώς και των παραγόντων που την επηρεάζουν. Από το 2001 έως το 2002, 1.514 άνδρες και 1.528 γυναίκες (άνω των 18 ετών), άνευ ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου, επιλέχθηκαν τυχαία να συμμετάσχουν στη μελέτη. Από το 2012 έως το 2013, οι ερευνητές της μελέτης πραγματοποίησαν τον δεκαετή επανέλεγχο. Από τους 3.042 αρχικά εγγεγραμμένους συμμετέχοντες, βρέθηκαν 2.583 στην επανεξέταση, εκ των οποίων τα 2.009 άτομα (996 άνδρες και 1.013 γυναίκες) συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανάλυση (οι υπόλοιποι αποκλείστηκαν λόγω ελλειπουσών τιμών). Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών στηρίχθηκε σε ένα έγκυρο ημι-ποσοτικό ερωτηματολόγιο εβδομαδιαίας καταγραφής της συχνότητας κατανάλωσης των τροφίμων. Ως δείκτης προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα χρησιμοποιήθηκε το MedDietScore. Η αξιολόγηση και κατάταξη της κατάθλιψης, έγινε με βάση την κλίμακα κατάθλιψης του Zung Self-Rating Depression (ZDRS). Με βάση τα 20 ερωτήματα της κλίμακας, αξιολογήθηκε η συναισθηματική βαθμολογία καθώς και τα ψυχολογικά και σωματικά συμπτώματα που σχετίζονται με την κατάθλιψη. Κάθε ερώτηση βαθμολογήθηκε σε μια κλίμακα από 1 έως 4, ανάλογα με τις απαντήσεις των εθελοντών στο ερωτηματολόγιο. **Αποτελέσματα:** η πολυπαραγοντική ανάλυση, μετά από έλεγχο για τους συγχυτικούς παράγοντες: φύλο, ηλικία, προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα και οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (KAN), έδειξε ότι η αύξηση της κατανομής ω -6/ ω -3 κατά μια μονάδα, οδηγεί σε αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά 15% (ΣΛ: 1.15, 95% ΔΕ: 0.99 – 1.34). Επίσης, αναδείχθηκε ότι τα άτομα με καταθλιπτική συμπτωματολογία που κατανάλωναν εβδομαδιαίως ψάρι είχαν 77% μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν ΚΑΝ στα 10 έτη παρακολούθησης σε σχέση με αυτούς που δεν κατανάλωναν (ΣΛ: 0.23, ΔΕ: 0.05 – 1.01), ανεξάρτητα από τους παράγοντες φύλο, ηλικία, προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα, οικογενειακό ιστορικό ΚΑΝ, υπερχοληστερολαιμία, υπέρταση, καπνιστικές συνήθειες, φυσική

δραστηριότητα, μορφωτικό επίπεδο. Η προστατευτική επίδραση της κατανάλωσης ψαριού συσχετίστηκε με μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο μόνο στα άτομα με κατάθλιψη. **Συμπέρασμα:** τα αποτελέσματά μας ενισχύουν την υπόθεση της επιβαρυντικής επίδρασης της υψηλής κατανομής ω -6/ ω -3 (14/1) πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην πιθανότητα εμφάνισης ΚΑΝ, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες. Επίσης, αναδεικνύουν την ευεργετική επίδραση της εβδομαδιαίας κατανάλωσης ψαριού ακόμα και σε καταθλιπτικούς ασθενείς.

Λέξεις κλειδιά: καρδιαγγειακή νόσος, κατάθλιψη, κατανάλωση ψαριού, ω -3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, ω -6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα.

SUMMARY

Introduction: the purpose of this study was to evaluate the role of omega-6, omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiovascular disease (CVD) risk, after taking into account the potential moderating role of depression. **Methodology:** the ATTICA is a cross-sectional study the purpose of which was to record health status of the general population living in the regions of Athens and Piraeus. The number of volunteers participated in this study was 3.042, of which 1.514 were men and 1.528 were women (over 18 years old), without any clinical evidence of CVD. The researchers of the study performed a follow-up over a 10 years period, from 2012 to 2013. From the total number of the volunteers, who participated in the baseline examination, 2.583 individuals were included in the 10-year follow up, of which, due to missing data, only 2.009 of them (996 men and 1.013 women) were included in this analysis. The evaluation of the nutritional habits was based on a valid semi-quantitative questionnaire weekly recording of food frequency. The MedDietScore was used for evaluating the adherence of Mediterranean Diet. The psychological evaluation and classification of the depression of volunteers was based on the Zung Self-Rating Depression Scale (ZDRS). **Results:** multivariate logistic regression analysis and after controlling for several potential confounders, i.e., gender, age, adherence to the Mediterranean diet, family history of CVD, revealed that one unit increase in the ratio omega-6/omega-3 resulted in increased odds of developing CVD by 15% (OR: 1.15, 95% CI.: 0.99 – 1.34). In addition, it was observed that depressed patients and individuals with predisposition to develop depression, who consumed fish on a weekly bases, have reduced by 77% the likelihood to develop CVD compared to those who did not (OR: 0.23, CI: 0.05 - 1.01), regardless of the factors gender, age, adherence to the Mediterranean diet, family history of CVD, hypercholesterolemia, hypertension, smoking habits, physical activity, educational level. However, the protective effect of fish consumption on CVD risk was evident only among individuals with depression. **Conclusion:** our results enhance the hypothesis of the aggravating effect of the ratio n-6/n-3 (14/1) PUFA in the incidence of CVD, and highlighted the beneficial effect of fish consumption in depressed patients and individuals with predisposition to develop depression.

Key Words: cardiovascular disease, depression, fish consumption, omega-3 polyunsaturated fatty acids, omega-6 polyunsaturated fatty acids.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

KAN: Καρδιαγγειακή νόσος.

ΣΚΝ: Στεφανιαία Καρδιακή Νόσος.

ΟΣΣ: Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο.

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας.

EPA: Εικοσιπεντανοϊκό Οξύ.

DHA: Εικοσιδυοεξανοϊκό οξύ.

PUFA: Polyunsaturated Fatty Acids: Πολυακόρεστα Λιπαρά Οξέα.

LA: Linoleic Acid: Λινολεϊκό οξύ.

ALA: α-Linolenic acid: α-Λινολενικό οξύ.

AA: Arachidonic Acid: Αραχιδονικό οξύ.

EFAs: Essential Fatty Acids: Απαραίτητα Λιπαρά Οξέα.

GLA: Gamma Linolenic Acid: γ-Λινολενικό οξύ.

DGLA: Diomo-Gamma-Linolenic-Acid: Διόμο-γ-Λινολενικό οξύ.

LDL: Low Density Lipoprotein: Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνες.

SFA: Saturated Fatty Acids: Κορεσμένα Λιπαρά οξέα.

BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor: Νευροτροφικός Παράγοντας Εγκεφάλου.

HPA: Hypothalamic – Pituitary - Adrenal Axis: Άξονας Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1.1. Επιδημιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων	9
1.1.1. Επιδημιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων στον κόσμο	9
1.1.2. Επιδημιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων στην Ευρώπη	12
1.1.3. Επιδημιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων στην Ελλάδα	16
1.2 Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων	17
1.2.1. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα	18
1.2.2. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα	21
1.3. Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και καρδιαγγειακά νοσήματα	22
1.3.1. Ω-3 και Ω-6 λιπαρά οξέα	22
1.3.2 Διατροφικές συστάσεις ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων	26
1.3.3. Πιθανός μηχανισμός δράσης του λόγου ω-6/ω-3 λιπαρών οξέων στα καρδιαγγειακά νοσήματα	28
1.3.4. Ο ρόλος των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων στη καρδιαγγειακή νόσο	30
1.3.5. Ο ρόλος της κατανομής ω-6/ω-3 λιπαρών οξέων στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου σε μη καταθλιπτικά άτομα	39
1.3.6. Ο ρόλος της κατανομής ω-6/ω-3 λιπαρών οξέων στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου σε άτομα που πάσχουν από κατάθλιψη	43
1.4. Κατάθλιψη και καρδιαγγειακή νόσος	44
1.4.1. Ορισμός κατάθλιψης	44
1.4.2. Επιδημιολογία καταθλιπτικών διαταραχών σε άτομα με καρδιαγγειακά νοσήματα	45
1.4.3. Διαγνωστικά κριτήρια κατάθλιψης	46
1.4.4. Κλινικές μορφές κατάθλιψης	47
1.4.5. Μηχανισμός σύνδεσης κατάθλιψης με καρδιαγγειακά νοσήματα	49
2. ΣΚΟΠΟΣ	56
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	57
3.1. Δείγμα μελέτης Αττικής	57
3.2. Βιοηθική	58

3.3. Μετρήσιμα χαρακτηριστικά	59
3.3.1. Κοινωνικό – Δημογραφικά χαρακτηριστικά.....	59
3.3.2. Αποτίμηση του τρόπου ζωής.....	60
3.3.3. Διατροφικές συνήθειες.....	62
3.3.3.1. Διατροφική Αξιολόγηση	62
3.3.3.2 Δείκτης αποτίμησης της προσήλωσης στην Μεσογειακή Διατροφή (MedDietScore).....	63
3.3.4. Ανθρωπομετρικά Χαρακτηριστικά	66
3.3.5. Κλινικά Χαρακτηριστικά	67
3.3.6. Ψυχολογική αξιολόγηση	68
3.4. Στατιστική ανάλυση	69
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	70
4.1. Περιγραφικά Χαρακτηριστικά	70
4.2. Πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση	75
4.2.1. Αποτελέσματα πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την κατανομή ω-6/ω3.	75
4.2.2. Αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την εβδομαδιαία κατανάλωση ψαριού.....	78
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	82
5.1. Περιορισμοί	86
5.2. Συμπεράσματα.....	87
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	88

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με τον όρο καρδιαγγειακή νόσο (KAN), εννοούμε την ομάδα των διαταραχών της καρδιάς και των αγγείων, όπου περιλαμβάνουν την υπέρταση, τη στεφανιαία καρδιακή νόσο (ΣΚΝ), το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, την περιφερική αγγειακή νόσο, την καρδιακή ανεπάρκεια, τη ρευματική καρδιακή νόσο, τη συγγενή καρδιοπάθεια και τις μυοκαρδιοπάθειες. Η καρδιακή προσβολή και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι συνήθως οξείες εκδηλώσεις. Η αιτία είναι, η δημιουργία θρομβωτικής πλάκας η οποία εμποδίζει το αίμα να ρέει προς την καρδιά ή τον εγκέφαλο. Η αρτηριοσκληρωτική πλάκα, δημιουργείται από την εστιακή άθροιση λιπαρών αποθεμάτων και την πάχυνση του έσω χιτώνα των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν την καρδιά ή τον εγκέφαλο. Εγκεφαλικά επεισόδια, μπορεί επίσης να προκληθούν από αιμορραγία των αιμοφόρων αγγείων στον εγκέφαλο ή από δημιουργία θρόμβων στο αίμα (WHO, 2013).

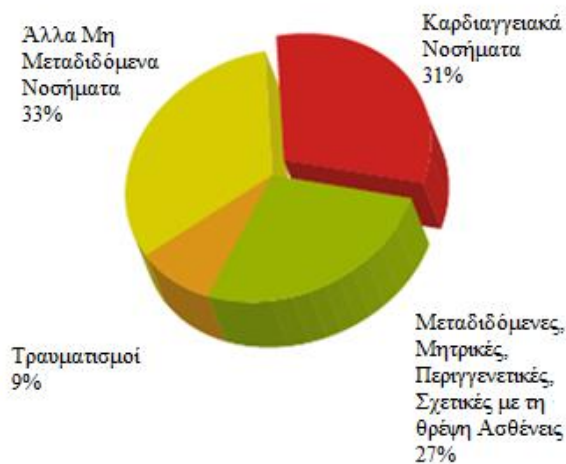
1.1. Επιδημιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων

1.1.1. Επιδημιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων στον κόσμο

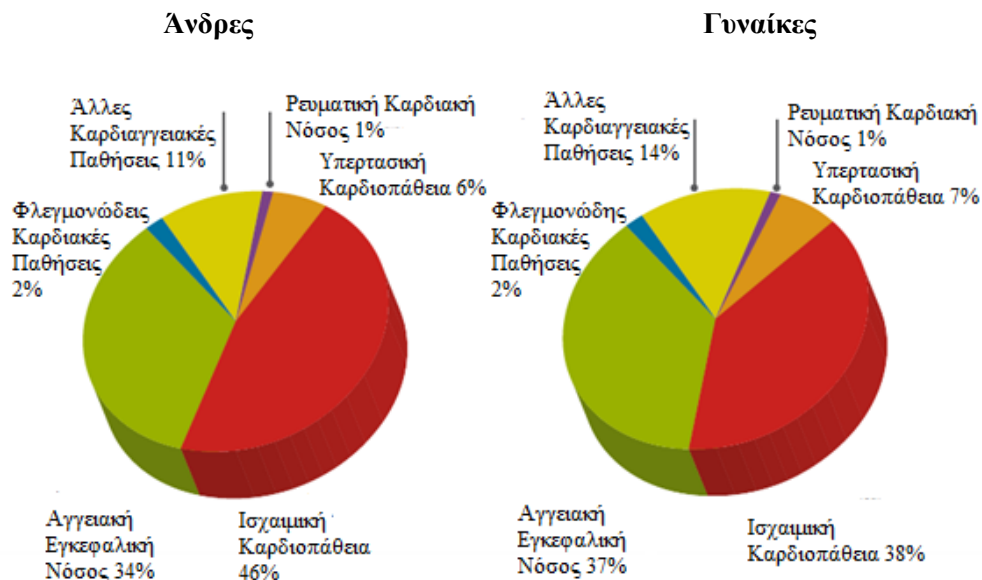
Η καρδιαγγειακή νόσος, είναι μια μη μεταδιδόμενη ασθένεια και αποτελεί την κυριότερη αιτία θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο (εικόνα 1.1.1.α.) (WHO, 2013 (a)). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), η κατανομή της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα παγκοσμίως είναι παρόμοια σε άνδρες και γυναίκες (εικόνα 1.1.1.β.) (Mendis et al. 2011). Πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες, έχουν δείξει ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα έχουν αυξηθεί σε τόσο μεγάλο ποσοστό που αγγίζουν διαστάσεις πανδημίας. Οι θάνατοι που προκλήθηκαν το 2004 από ισχαιμική καρδιοπάθεια και αγγειακή εγκεφαλική νόσο, ανέρχονταν στα 7.2 εκατομμύρια και 5.5 εκατομμύρια αντίστοιχα, αντιπροσωπεύοντας το 22% των συνολικών θανάτων παγκοσμίως (Daholf B., 2010). Εκτιμάται ότι, το 2008 17.3 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν από καρδιαγγειακά νοσήματα, αριθμός που αντιστοιχεί στο 30% των συνολικών θανάτων παγκοσμίως. Από αυτό τον αριθμό θανάτων, περίπου τα 7.3 εκατομμύρια οφείλονται σε ΣΚΝ και τα 6.2 εκατομμύρια σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Επίσης, 9.4 εκατομμύρια θάνατοι ετησίως (16.5%) είναι αποτέλεσμα της υψηλής αρτηριακής πίεσης. Το 51% αυτών των θανάτων, οφείλεται σε αρτηριακά εγκεφαλικά επεισόδια και το 45% σε στεφανιαία νόσο. Τα περισσότερα κρούσματα

καρδιαγγειακών θανάτων (80%), εμφανίζονται σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, με παρόμοια συχνότητα εμφάνισης σε άνδρες και γυναίκες (WHO, 2013 (a)).

Εικόνα 1.1.1.α. Κατανομή σημαντικότερων αιτιών θανάτου παγκοσμίως. **Πηγή:** Mendis et al. 2011 (Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control, Geneva).



Εικόνα 1.1.1.β. Κατανομή των καρδιαγγειακών θανάτων που προέρχονται από έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και άλλους τύπους καρδιαγγειακών νοσημάτων σε άνδρες και γυναίκες. **Πηγή:** Mendis et al. 2011 (Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control, Geneva).



Αδιαμφισβήτητο είναι το γεγονός ότι, υπάρχει μεγάλη αύξηση του αριθμού των ατόμων που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Τα περισσότερα

καρδιαγγειακά νοσήματα θα μπορούσαν να προληφθούν με αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου (κάπνισμα, ανθυγιεινή διατροφή, παχυσαρκία, έλλειψη σωματικής άσκησης, υψηλή αρτηριακή πίεση, διαβήτης, αυξημένα λιπίδια) (WHO, 2013 (a)). Σύμφωνα με μελέτες έχει φανεί ότι, μόνο το 2-7% του γενικού πληθυσμού δεν έχει κανέναν παράγοντα κινδύνου. Επίσης >70% των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο, έχουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου (Daholf B., 2010). Η ΚΑΝ είναι η κύρια αιτία θανάτου σε όλο τον κόσμο, και αν οι σημερινές τάσεις συνεχιστούν, ο αριθμός αναμένεται να αυξηθεί στα 23.3 εκατομμύρια μέχρι το 2030 (WHO, 2013 (a)). Υπάρχει βέβαια και ένας μεγάλος αριθμός ατόμων οι οποίοι παρουσιάζουν ασυμπτωματική ΚΑΝ. Η επίπτωση της συνολικής ΚΑΝ, αγγίζει τα 128 εκατομμύρια παγκοσμίως, γεγονός που υποδηλώνει ότι υπερβαίνει κατά πολύ το ποσοστό των συνολικών θανάτων από ΚΑΝ.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, 1 στους 3 ενήλικες έχουν ≥ 1 τύπους ΚΑΝ. Πρόσφατα δεδομένα των ΗΠΑ δείχνουν ότι, το ποσοστό θανάτου από καρδιαγγειακά έχει μειωθεί, καθώς το ποσοστό των ατόμων που επιβιώνουν από ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο αυξάνεται. Συνεπώς, η μεγαλύτερη επιβάρυνση της νόσου δεν οφείλεται στη θνησιμότητα, αλλά στις μη θανατηφόρες καρδιαγγειακές εκδηλώσεις και στις μακροπρόθεσμες συνέπειές τους (Daholf B., 2010).

Στις περιοχές της Ασίας και του Ειρηνικού, και συγκεκριμένα σε χώρες όπως η Ταϊλάνδη, οι Φιλιππίνες και η Ινδονησία, το ποσοστό των συνολικών θανάτων από όλες τις αιτίες καρδιαγγειακών νόσων ανέρχεται στο 20% και σε χώρες όπως η Κίνα, το Χονκ Κονγκ, η Ιαπωνία, η Κορέα και η Μαλαισία ανέρχεται στο 20-30%. Στη Νέα Ζηλανδία, την Αυστραλία και τη Σιγκαπούρη παρατηρούνται υψηλότερα ποσοστά θανάτων, τα οποία υπερβαίνουν το 30-35%. Αυτές οι χώρες επίσης καταλαμβάνουν υψηλή θέση για ΣΚΝ, με αριθμό θανάτων πάνω από 150 ανά 100.000 άτομα. Αντίθετα, οι θάνατοι από αγγειακή εγκεφαλική νόσο είναι περισσότεροι μεταξύ των χωρών της ανατολικής Ασίας συμπεριλαμβανομένης της Ιαπωνίας, της Κίνας και της Ταϊβάν (περισσότεροι από 100 θάνατοι ανά 100.000 άτομα). Αξίζει βέβαια να σημειωθεί ότι, έχει παρουσιαστεί μείωση του ποσοστού των θανάτων από ΚΑΝ σε ορισμένες χώρες που είχαν υψηλό ποσοστό θανάτων. Για παράδειγμα, στην Αυστραλία κατά τη διάρκεια της δεκαετίας 1986-1996, το ποσοστό θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο σε άνδρες και γυναίκες ηλικίας 30-69 ετών μειώθηκε κατά 46% και 51% αντίστοιχα (Kohr G.L.,

2001). Επίσης, στην Ιαπωνία η θνησιμότητα από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μειώθηκε (από 150 στα 100 περιστατικά/ 100.000 άτομα), μεταξύ των δεκαετιών 1960 και 2000, καθιστώντας την στην κορυφαία κατάταξη των μακροβιότερων χωρών στον κόσμο (Ohira T., et al., 2013). Παρόλα αυτά, το ποσοστό θνησιμότητας σε πολλές χώρες, όπως στην Κίνα (από 12,8% το 1957 σε 35,8% το 1990), τη Μαλαισία, τη Κορέα και την Ταϊβάν αυξήθηκε στο πέρασμα του χρόνου (Khor G. L., 2001).

Η κύρια αιτία καρδιαγγειακών θανάτων στην Αφρική - Νότια Σαχάρα είναι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Βέβαια, στην Αφρική - Νότια Σαχάρα, η επιδημιολογία των καρδιαγγειακών νοσημάτων διαφέρει από τις υπόλοιπες χώρες του κόσμου, καθώς το μισό ποσοστό περίπου των καρδιαγγειακών παθήσεων οφείλετε σε άλλα αίτια εκτός της αθηροσκλήρωσης. Μόνο το 8.8% των συνολικών θανάτων προσαρμοσμένων στα χρόνια ζωής (DALYs), δηλαδή λιγότερο από το ένα τέταρτο, οφείλετε σε ΚΑΝ. Επίσης, σε αντίθεση με τον υπόλοιπο κόσμο, στη χώρα αυτή, οι θάνατοι από καρδιαγγειακά νοσήματα απαντώνται σε μικρότερες ηλικίες. Αυτό συμβαίνει γιατί, στην Αφρική οι ενήλικες έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να αποβιώσουν από ένα μη καρδιαγγειακό αίτιο σε σχέση με τον υπόλοιπο κόσμο, με αποτέλεσμα να έχουν τα χαμηλότερα έτη ζωής που χάνονται λόγω ΚΑΝ (Moran A., et al. 2013).

1.1.2. Επιδημιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων στην Ευρώπη

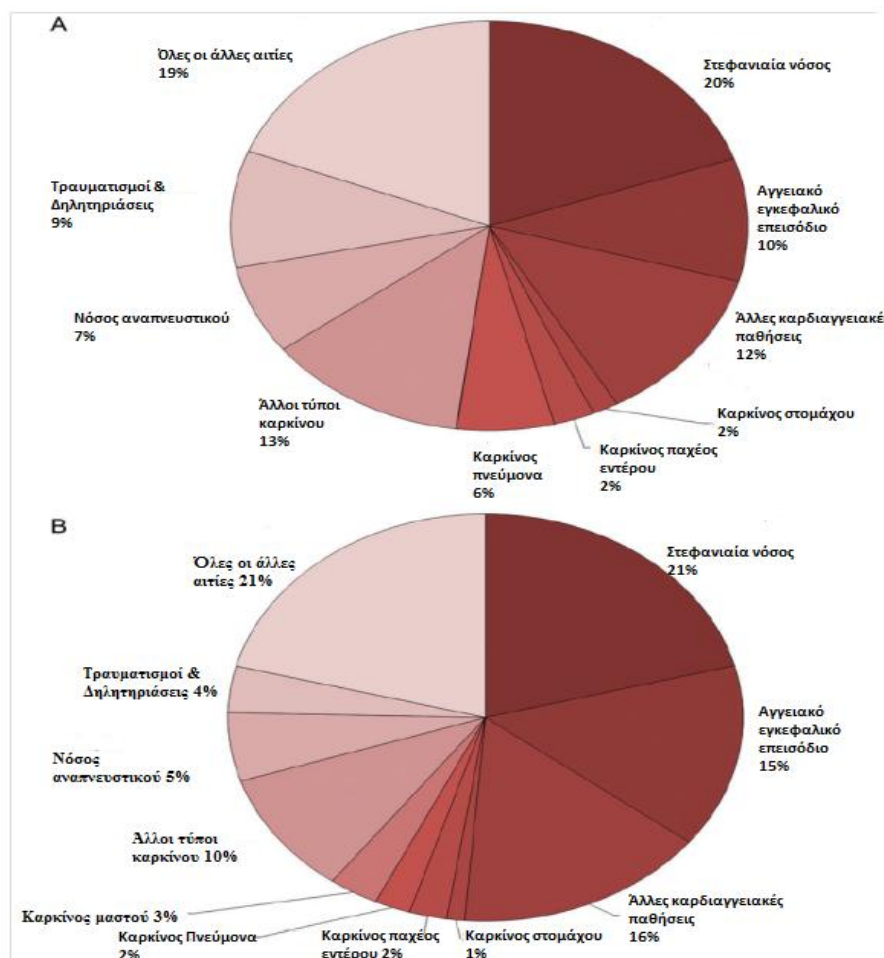
Ο πληθυσμός της Ευρώπης γηράσκει με ταχείς ρυθμούς, σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) και του EUROSTAT. Το προσδόκιμο ζωής από το 1980 και μετά αυξήθηκε κατά 5 έτη, και το 2010 έφτασε να αντιστοιχεί στα 76 έτη, με μια διακύμανση 69-82 έτη από χώρα σε χώρα. Το 2050 αναμένεται μια επιπλέον προσαύξηση του προσδόκιμου ζωής κατά μέσο όρο στα 81 έτη. Η αύξηση του προσδόκιμου ζωής, έχει ως αποτέλεσμα η γενιά του «baby – boom» να φθάνει σε μια ηλικία στην οποία είναι πιο ευάλωτη να εμφανίσει μείζονα ΚΑΝ. Στις χώρες της Δυτικής Ευρώπης η συνολική θνησιμότητα συνεχίζει να μειώνεται έχοντας φτάσει τα 831 περιστατικά ανά 100.000 άτομα το 2010. Αυτή η τάση δεν παρατηρείται τόσο στις χώρες της Ανατολικής Ευρώπης (Grasner J.T., et al. 2013).

Τις τελευταίες δεκαετίες, έχει παρατηρηθεί πολύ μεγάλη μείωση του ποσοστού της ΚΑΝ και ΣΚΝ. Συγκεκριμένα, σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση τα ποσοστά θνησιμότητας από ΚΑΝ έχουν μειωθεί στο 30% και στα δυο φύλα. Η θνησιμότητα από ΣΚΝ έχει μειωθεί κατά ένα τρίτο στους άνδρες και κατά ένα τέταρτο στις γυναίκες

μεταξύ των ετών 1985-1989 και 2000-2004. Αυτή η μείωση είναι αποτέλεσμα της καλύτερης και πιο βελτιωμένης θεραπευτικής προσέγγισης και φροντίδας των ασθενών. Επίσης, στη μείωση της εμφάνισης ΚΑΝ, έχουν συνεισφέρει σημαντικά η πρωτογενής πρόληψη και η καλύτερη διαχείριση των παραγόντων κινδύνου (Nichols M., et al. (a) 2013).

Παρόλα αυτά, η ΚΑΝ παραμένει μέχρι και σήμερα η κύρια αιτία θανάτου στην Ευρώπη σε άνδρες και γυναίκες (εικόνα 1.1.2), προκαλώντας σχεδόν 4.1 εκατομμύρια θανάτους ετησίως (46% όλων των θανάτων) στην Ευρώπη. Σχεδόν, 1.8 εκατομμύρια από αυτούς τους θανάτους οφείλονται σε ΣΚΝ (20% όλων των θανάτων) και 1.1 εκατομμύρια σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, η ΚΑΝ προκαλεί συνολικά μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων στο γυναικείο πληθυσμό (51%) από ότι στον ανδρικό (42%) (Πίνακας 1.1.2.α). Το ποσοστό των θανάτων στις γυναίκες, αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας (Nichols M., et al. (b) 2013).

Εικόνα 1.1.2. Θάνατοι από οποιαδήποτε αιτία στην Ευρώπη σε άνδρες (A) και γυναίκες (B). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την Ανδόρα. Πηγή: WHO Mortality Database 2013 (b)



Πίνακας 1.1.2. Αριθμός και ποσοστό θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα στην Ευρώπη. Όχι διαθέσιμα δεδομένα για Ανδρόα. Πηγή: WHO Mortality Database 2013 (b)

	Καρδιαγγειακή Νόσος (Συνολικά)	Στεφανιαία Νόσος	Αγγειακή Εγκεφαλική Νόσος	Άλλες Καρδιαγγειακές Παθήσεις
<u>Ανδρες</u>				
Συνολικοί θάνατοι (όλες οι ηλικίες)	1 862 004 (42%)	876 478 (20%)	431 957 (10%)	553 569 (12%)
Πρόωρος θάνατος - Πριν 75 ετών	946 280 (37%)	477 833 (18%)	203 614 (8%)	264 833 (10%)
Πρόωρος θάνατος – Πριν 65 ετών	508 228 (31%)	253 734 (16%)	95 555 (6%)	158 939 (10%)
<u>Γυναίκες</u>				
Συνολικοί θάνατοι (όλες οι ηλικίες)	2 222 657 (51%)	905 706 (21%)	631 639 (15%)	685 312 (16 %)
Πρόωρος θάνατος - Πριν 75 ετών	544 769 (38%)	237 673 (16%)	157 782 (11%)	149 314 (10%)
Πρόωρος θάνατος – Πριν 65 ετών	202 175 (27%)	77 477 (10%)	54 922 (7%)	69 776 (9%)
<u>Σύνολο</u>				
Συνολικοί θάνατοι (όλες οι ηλικίες)	4 084 661 (46%)	1 782 184 (20%)	1 063 596 (12 %)	1 238 881 (14%)
Πρόωρος θάνατος - Πριν 75 ετών	1 491 049 (37%)	715 506 (18%)	361 396 (9%)	414 147 (10%)
Πρόωρος θάνατος – Πριν 65 ετών	710 403 (30%)	331 221 (14%)	150 477 (6%)	228 715 (10%)

Η ηλικία ως παράγοντας κινδύνου, παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ΚΑΝ. Από μελέτες έχει φανεί ότι, το 70% των θανάτων από ΚΑΝ παρατηρείται σε ηλικίες άνω των 65 ετών. Η μέση πρόωρη θνησιμότητα των Ευρωπαίων (<65 ετών) από ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο είναι 47 περιστατικά ανά 100.000 άτομα. Το ποσοστό αυτό φαίνεται να μειώνεται στις χώρες της Δυτικής Ευρώπης, ενώ στις χώρες της Ανατολικής Ευρώπης παραμένει σε σταθερά επίπεδα ή αυξάνεται (Grasner J.T., et al. 2013). Σύμφωνα με τα τελευταία δεδομένα, η ΚΑΝ προκάλεσε περίπου 1.5 εκατομμύρια θανάτους στους Ευρωπαίους πριν την ηλικία των 75 ετών. Σχεδόν οι μισοί

από αυτούς τους θανάτους οφείλονταν σε ΣΚΝ και μόνο το 1/5 οφείλονταν σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (Nichols M., et al. (b) 2013).

Διάφορες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι το ποσοστό θνησιμότητας από ΚΑΝ και ΣΚΝ, εμφανίζει μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των πολιτών της Ευρώπης. Σε γενικές γραμμές, τα ποσοστά θανάτου από ΚΑΝ είναι χαμηλά σε Ευρωπαϊκές χώρες που έχουν σχετικά υψηλό μέσο προσδόκιμο ζωής και υψηλά σε χώρες με μικρότερο μέσο προσδόκιμο ζωής. Συγκεκριμένα, τα χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας από ΚΑΝ για τα δύο φύλα βρίσκονται στο Ισραήλ, τη Γαλλία, την Ισπανία και την Ολλανδία (συνολικά, 175 θάνατοι ανά 100.000 άνδρες και 115 θάνατοι ανά 100.000 γυναίκες). Αντίθετα, τα ποσοστά θανάτων στην Ρωσική Ομοσπονδία υπερβαίνουν τους 900 θανάτους ανά 100.000 άνδρες και στο Ουζμπεκιστάν ξεπερνούν τους 600 θανάτους ανά 100.000 γυναίκες. Επίσης, υψηλά ποσοστά θνησιμότητας από ΚΑΝ (έως το 1998), βρέθηκαν στους άνδρες και στις γυναίκες του Τουρκμενιστάν.

Όσον αφορά το συνολικό ποσοστό νοσηρότητας από ΚΑΝ, παρότι δεν μπορεί να προσδιοριστεί με απόλυτη ακρίβεια, σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό σύστημα υγείας του “ΠΟΥ” το έτος 2000 αντιστοιχούσε στα 2234 περιστατικά ανά 100.000 άτομα. Το 2010 παρατηρήθηκε σταθεροποίηση, του ποσοστού νοσηρότητας (2500 περιστατικά ανά 100.000 άτομα, μη διαθέσιμα δεδομένα για όλες τις χώρες). Ο αριθμός νοσηρότητας για ΣΚΝ στην Ευρώπη είναι ελαφρώς πάνω από τα 800 περιστατικά ανά 100.000 άτομα από το 2006 μέχρι και σήμερα. Όσον αφορά το ποσοστό νοσηρότητας από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, από το 2004 και μετά κυμαίνεται σταθερά μεταξύ 440 και 450 περιστατικά ανά 100.000 άτομα.

Συνεπώς, παρατηρούνται σημαντικές ανισότητες μεταξύ των χωρών της Ευρώπης. Αύξηση των ποσοστών θνησιμότητας και νοσηρότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα έχουν ως αποτέλεσμα σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις (WHO, 2013 (c)).

1.1.3. Επιδημιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων στην Ελλάδα

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα εξακολουθούν να είναι μια από τις κυριότερες αιτίες θανάτου και στην Ελλάδα σε άνδρες και γυναίκες. Μεταξύ των ετών 1971 - 2001 οι θάνατοι από ΚΑΝ αυξήθηκαν κατά 117%. Όσον αφορά την θνησιμότητα από ΣΚΝ η Ελλάδα ήταν η μοναδική χώρα στην οποία παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού της μεταξύ των ετών 1970-1990 (Panagiotakos DB., et al., 2009). Στοιχεία του Παγκόσμιου

Οργανισμού Υγείας, που αφορούσαν την Ελλάδα το έτος 1998, αναφέρουν ότι η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου στον ελληνικό πληθυσμό σε σχέση με την ηλικία, ήταν περίπου 110 θάνατοι ανά 100.000 άτομα. Από αυτούς τους θανάτους οι 79 θάνατοι ανά 100.000 άτομα, αφορούσαν άνδρες και οι 31 θάνατοι ανά 100.000 άτομα γυναίκες (Πίτσαβος Χ.Η., Παναγιωτάκος Δ.Β., Στεφανάδης Χ.Ι., 2004). Σύμφωνα με τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, κατά τη χρονική περίοδο 2001-2006, ο επιπολασμός των καρδιαγγειακών νοσημάτων στους κατοίκους της Αττικής, αυξήθηκε κατά 15.2% στους άνδρες και 9.2% στις γυναίκες. Η επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων στους άνδρες ήταν 11% και στις γυναίκες 6.1% ενώ 1.6% από αυτά τα περιστατικά ήταν θανατηφόρα. Οι κυριότερες αιτίες θανάτου ήταν το έμφραγμα του μυοκαρδίου και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (Panagiotakos DB., et al., 2009). Τέλος, το έτος 2009, ο επιπολασμός του εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν 1.45%, της στεφανιαίας νόσου 2,17% και της καρδιακής ανεπάρκειας 2,09% (ΕΛ.ΣΤΑΤ.). Από αυτά τα στοιχεία λοιπόν φαίνεται ότι ο Ελληνικός πληθυσμός, με την πάροδο του χρόνου, μετατράπηκε σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου για ΚΑΝ (Panagiotakos DB., et al., 2009).

1.2 Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων

Η συνολική αποτίμηση μετρήσιμων μεγεθών (Παραγόντων Κινδύνου) που σχετίζονται με τη στεφανιαία νόσο και γενικά την αθηρογένεση, αποτελεί μια από τις σημαντικότερες προόδους στη σύγχρονη καρδιολογία. Οι παράγοντες κινδύνου είναι καθοριστικοί για την εκτίμηση του βαθμού κινδύνου που διατρέχει ένα άτομο για μελλοντική εμφάνιση ΣΚΝ, γι' αυτό το λόγο αποτελούν στόχο θεραπευτικών παρεμβάσεων. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ΚΑΝ. Όσο περισσότερους παράγοντες κινδύνου έχει κάποιος, τόσο μεγαλύτερη πιθανότητα έχει να αναπτύξει στεφανιαία νόσο. Επίσης, ο βαθμός με τον οποίο εμφανίζεται ένας παράγοντας κινδύνου είναι ανάλογος του βαθμού ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Οι παράγοντες κινδύνου χωρίζονται σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους. Οι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες δεν μπορούν να μεταβληθούν, ελεγχθούν ή θεραπευτούν, ενώ οι τροποποιήσιμοι μπορούν να διορθωθούν με

φαρμακευτική αγωγή ή/και τροποποίηση του τρόπου ζωής (World-Heart-Federation, Mallika V., et al., 2007).

1.2.1. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα

Τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου αποτελούν (World-Heart-Federation, Mallika V., et al., 2007, AHA):

- **Υπερλιπιδαιμία**

Τα υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης και τριακυλογλυκερολών, καθώς και τα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης αυξάνουν το κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου. Αυτό συμβαίνει γιατί η χοληστερόλη εναποτίθεται στα τοιχώματα των αρτηριών αυξάνοντας τη συσσώρευση πλάκας, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης (AHA, World-Heart-Federation).

- **Υπέρταση**

Η υψηλή αρτηριακή πίεση σε τιμή 140/90 mm Hg ή υψηλότερη, κάνει την καρδιά να λειτουργεί με μεγαλύτερο ρυθμό από τον κανονικό, με αποτέλεσμα να είναι περισσότερο επιρρεπής σε τραυματισμούς. Η υψηλή αρτηριακή πίεση βλάπτει την εσωτερική πλευρά των αιμοφόρων αγγείων, με αποτέλεσμα να προάγεται η δημιουργία αθηρωματικών πλακών. Με τον καιρό οι αρτηρίες χάνουν την ανθεκτικότητα και την ελαστικότητά τους με αποτέλεσμα να συμβάλλουν όλο και περισσότερο στην υψηλή πίεση του αίματος. Συνεπώς, τα άτομα με αρρυθμιστα υψηλή αρτηριακή πίεση, έχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιακών προσβολών, εγκεφαλικών επεισοδίων και αθηροσκλήρωσης. Σε περίπτωση που συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, τότε ο κίνδυνος για ΚΑΝ αυξάνεται σημαντικά (AHA).

- **Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου II**

Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II αναπτύσσουν αθηροσκλήρωση σε νεότερη ηλικία και σε σοβαρότερη μορφή από ότι τα άτομα που δεν έχουν διαβήτη (World-Heart-Federation). Ακόμη και όταν τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα είναι υπό έλεγχο, η παρουσία του διαβήτη αυξάνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη ΚΑΝ (AHA). Ο αρρυθμιστος διαβήτης προκαλεί βλάβες στα αιμοφόρα αγγεία του σώματος, με αποτέλεσμα να καθιστά τον οργανισμό πιο

ευάλωτο σε βλάβες που προκαλούνται από αρτηριοσκλήρυνση και υπέρταση. Το κάπνισμα διπλασιάζει τον κίνδυνο ανάπτυξης ΚΑΝ σε άτομα με διαβήτη. Ο κίνδυνος για ΚΑΝ είναι 2-3 φορές υψηλότερος σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη. Επίσης, ο κίνδυνος είναι δυσανάλογα υψηλότερος στις γυναίκες (World-Heart-Federation).

- **Κάπνισμα**

Η νικοτίνη και το μονοξείδιο του άνθρακα, συστατικά που βρίσκονται στον καπνό του τσιγάρου, προκαλούν βλάβη στο καρδιαγγειακό σύστημα με διάφορους τρόπους. Οι καπνιστές, έχουν δύο έως τέσσερεις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΚΝ σε σχέση με τους μη καπνιστές. Επίσης το κάπνισμα είναι σημαντικός παράγοντας ανάπτυξης εγκεφαλικού επεισοδίου. Επιπλέον οι παθητικοί καπνιστές, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ και εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΗΑ).

- **Υπερβάλλον βάρος και παχυσαρκία**

Στην παχυσαρκία, παρατηρείται αύξηση του ενδοκοιλιακού λίπους (κεντρικού τύπου παχυσαρκία). Αυτό το λίπος, επηρεάζει πολλούς από τους παράγοντες κινδύνου όπως είναι η αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα και την ικανότητα του οργανισμού να χρησιμοποιεί αποτελεσματικά την ινσουλίνη. Αυτά έχουν ως αποτέλεσμα, την αύξηση του κινδύνου για ΚΑΝ. Η απώλεια σωματικού βάρους οδηγεί σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (ΑΗΑ).

- **Καθιστική ζωή**

Η φυσική αδράνεια, αποτελεί τον τέταρτο μεγαλύτερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για θνησιμότητα και καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι άνθρωποι που δεν είναι σωματικά δραστήριοι έχουν 20-30% μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία σε σχέση με εκείνους που κάνουν τουλάχιστον 30 λεπτά μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα τις περισσότερες μέρες της εβδομάδας (World-Heart-Federation). Η άσκηση σε συνδυασμό με την απώλεια βάρους, μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου για καρδιακή προσβολή και εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΗΑ).

- **Ανθυγιεινή διατροφή**

Η υγιεινή διατροφή μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη και διατήρηση υγιούς σωματικού βάρους. Επίσης μπορεί να ρυθμίσει την αρτηριακή πίεση και το

λιπιδαιμικό προφίλ. Αντίθετα, η ανθυγιεινή διατροφή και συγκεκριμένα η υψηλή διαιτητική πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών, trans λιπαρών οξέων και αλατιού καθώς και η χαμηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και ψαριού, συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ελαχιστοποίηση των trans λιπαρών οξέων και αντικατάσταση των κορεσμένων με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μειώνει τον κίνδυνο για ΚΑΝ. Επιπροσθέτως, η μείωση της πρόσληψης αλατιού στο συνιστώμενο επίπεδο των 5g/ ημέρα και η επαρκής κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, συμβάλουν σημαντικά στην μείωση της ΚΑΝ (World-Heart-Federation).

▪ **Υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ**

Η άμετρη κατανάλωση αλκοόλ, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη πρόσληψη θερμίδων καθώς και σε αύξηση διαφόρων ουσιών στο αίμα όπως των τριακυλογλυκερολών. Η αυξημένη κατανάλωση θερμίδων οδηγεί σε παχυσαρκία και κίνδυνο για ανάπτυξη διαβήτη τύπου II. Επίσης, η μεγάλη ποσότητα αλκοόλ στο αίμα μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της αρτηριακής πίεσης και καρδιακή ανεπάρκεια. Η υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ είναι ένας βασικός παράγοντας κινδύνου που μπορεί να οδηγήσει σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και σε άλλα σοβαρά προβλήματα υγείας όπως το εμβρυϊκό αλκοολικό σύνδρομο, καρδιομυοπάθεια, καρδιακή αρρυθμία και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (ΑΗΑ). Όταν η κατανάλωση αλκοόλ είναι ελεγχόμενη, δηλαδή κατά μέσο όρο ένα με δύο ποτηράκια την ημέρα για τους άνδρες και ένα ποτήρι την ημέρα για τις γυναίκες μπορεί να προστατεύει έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων, μειώνοντας τα κατά 30% (ΑΗΑ, World-Heart-Federation).

▪ **Άγχος - Κατάθλιψη**

Πέραν των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη ΚΑΝ, πολύ σημαντική είναι και η συμβολή ψυχοκοινωνικών παραγόντων. Διάφορες παθοφυσιολογικές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι, οξείες και χρόνιες μορφές ψυχοκοινωνικού στρες συμβάλλουν στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης. Το οξείας μορφής στρες, μπορεί να έχει διάφορες επιπτώσεις σχετιζόμενες με ΚΑΝ όπως ισχαιμία μυοκαρδίου, καρδιακές αρρυθμίες καθώς και προώθηση των ευάλωτων στεφανιαίων αθηρωματικών πλακών. Από την άλλη το χρόνια άγχος και οι συναισθηματικές διαταραχές όπως η κατάθλιψη,

φαίνεται ότι προάγουν την αθηροσκλήρωση και κατά επέκταση την εμφάνιση ΚΑΝ μέσω του άξονα υπερδιέγερσης υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (Jin Cho J.,2013).Σε μελέτη που συμμετείχαν 389 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 65 ετών, φάνηκε ότι υπήρχε μια γραμμική συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και παραγόντων κινδύνου για ΚΑΝ. Συγκεκριμένα, 25% των συμμετεχόντων με σημάδια σοβαρής κατάθλιψης, είχαν περισσότερο από τρεις παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ (Panagiotakos DB., et al., 2008).

- **Διάφοροι άλλοι παράγοντες**

Σημαντικός είναι και ο ρόλος άλλων παραγόντων κινδύνου στον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ. Τέτοιοι παράγοντες είναι διάφορα φάρμακα και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Η φτώχεια και η κοινωνική απομόνωση αυξάνει τον κίνδυνο για ΚΑΝ και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (World-Heart-Federation).

1.2.2. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα

Μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου αποτελούν (World-Heart-Federation, Mallika V., et al., 2007):

- **Η ηλικία**

Με την πάροδο της ηλικίας, ο κίνδυνος για ΚΑΝ αυξάνεται. Περίπου το 82% των ανθρώπων που πεθαίνουν από στεφανιαία νόσο είναι 65 ετών ή και μεγαλύτεροι (AHA).

- **Το φύλο**

Οι άνδρες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΑΝ σε σχέση με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Καθώς εγκαθίσταται η εμμηνόπαυση, αυξάνεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος στις γυναίκες και αρχίζει να πλησιάζει τα επίπεδα των ανδρών. Ο κίνδυνος για εγκεφαλικό επεισόδιο, είναι ίδιος στους άνδρες και στις γυναίκες (World Heart Federation).

- **Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμφάνισης στεφανιαίας νόσου**

Ο κίνδυνος για ανάπτυξη ΚΑΝ αυξάνεται όταν υπάρχει κληρονομικότητα από πρώτου βαθμού συγγενείς. Όταν και οι δυο γονείς έχουν εμφανίσει ΚΑΝ πριν τα 55 έτη τότε ο απόγονος έχει 50% μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης ΚΑΝ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Μελέτες έχουν δείξει ότι, υπάρχει μια γενετική

συσχέτιση της κληρονομήσιμης υπέρτασης και της οικογενής υπερχοληστερολαιμίας με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΚΝ. Σχετικά με το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έχει φανεί ότι η κληρονομήσιμη υπέρταση είναι ο βασικός παράγοντας που συνδέει την κληρονομικότητα με το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (Word-Heart-Federation).

- **Η Εθνικότητα**

Η εθνικότητα καταγωγής, παίζει σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ. Οι Αφρικανικοί και Ασιατικοί λαοί διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ σε σχέση με άλλες φυλετικές ομάδες (Word-Heart-Federation).

- **Νεότεροι παράγοντες κινδύνου**

Οι νεότεροι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν, τα επίπεδα στον οργανισμό λιποπρωτεΐνης (a), ομοκυστεΐνης, καθώς και θρομβωτικών και φλεγμονωδών παραγόντων (Mallika V., et al., 2007).

1.3. Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και καρδιαγγειακά νοσήματα

1.3.1. Ω-3 και Ω-6 λιπαρά οξέα

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) αποτελούνται από δυο κυρίως οικογένειες, τα «ω-6» και «ω-3» λιπαρά οξέα. Το Λινολεϊκό οξύ (LA) και το α-λινολενικό οξύ (ALA) είναι τα απλούστερα μέλη των «ω-6» και «ω-3» πολυακόρεστων λιπαρών οξέων αντίστοιχα. Από βιοχημικής άποψης, και οι δύο ομάδες αποτελούνται από 18 άτομα άνθρακα στην αλυσίδα τους, παρουσιάζοντας δύο (LA) ή τρεις (ALA) διπλούς δεσμούς μεταξύ των ατόμων άνθρακα. Η θέση της πρώτης ακορεστότητας, καταμετράται από το μεθυλιωμένο άκρο του λιπαρού οξέως, το οποίο λέγεται ωμέγα – C, και έτσι δημιουργούνται τα ονόματα των δύο τάξεων πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Από θρεπτικής απόψεως, τα LA και ALA θεωρούνται απαραίτητα λιπαρά οξέα (EFAs), δεδομένου ότι δεν μπορούν να συντεθούν στο ανθρώπινο σώμα και ως επί το πλείστον προσλαμβάνονται από την τροφή (Russo G.L., 2009). Τα δυο αυτά λιπαρά οξέα υπόκεινται σε μια σειρά ενζυμικών αντιδράσεων επιμήκυνσης και αποκορεσμού (βλ. Εικόνα 1.3.1.) και μετατρέπονται σε μεταβολίτες όπως το αραχιδονικό οξύ (AA), το εικοσιπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το εικοσιδυοεξανοϊκό οξύ (DHA) (Engler M.M. & Engler M.B., 2006).

Το α-λινολενικό οξύ (18:3ω-3) είναι η πρόδρομη ένωση για το σχηματισμό μακράς αλύσου ω-3 PUFA, όπως είναι το εικοσαπεντανοϊκό (EPA 20:5ω-3) και δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA 22:6ω-3), τα οποία μπορούν να μειώσουν την παραγωγή προ-φλεγμονωδών εικοσανοειδών προσταγλαδίνης E2 και λευκοτριενίων B4 (Kromhout D., et al., 2012, Ghavali S.R., et al., 1998). Πλούσιες πηγές ALA, είναι τα φυτικά έλαια όπως σογιέλαιο και έλαιο λιναρόσπορου (Russo G.L., 2009). Το EPA και DHA μπορούν να προσληφθούν απευθείας από διάφορες τροφές όπως τα ψάρια (σολομός, πέστροφα, ρέγκα) και τα οστρακοειδή παρακάμπτοντας το μεταβολισμό του ALA (Engler M.M. & Engler M.B., 2006). Επίσης τα ιχθυέλαια περιέχουν περίπου 30-50% ω-3 PUFA (DHA & EPA) (βλ. Πίνακα 1.3.1.) (Russo G.L., 2009).

Το LA (18:2ω-6) το οποίο ανήκει στην οικογένεια των ω-6 PUFA μπορεί να μετατραπεί αρχικά σε γ-λινολενικό οξύ (GLA) και στη συνέχεια σε διομο-γ-λινολενικό οξύ (DGLA) και σε αραχιδονικό οξύ (AA). Το AA αποτελεί σημαντικό συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών και είναι πρόδρομος των εικοσανοειδών (Gurr M.I., 1999). Το LA αντιπροσωπεύει το 85-90% της διαιτητικής πρόσληψης ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και βρίσκεται κυρίως σε φυτικά έλαια (π.χ. καλαμπόκι, ηλιάνθος, κάρδαμο, σόγια) (βλ. Πίνακα 1.3.1.) (Harris W.S., et al., 2009).

Πίνακας 1.3.1. Διαιτητικές Πηγές των ω-6 και ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs)^{a,b,c}.**Πηγή: Russo G.L., 2009**

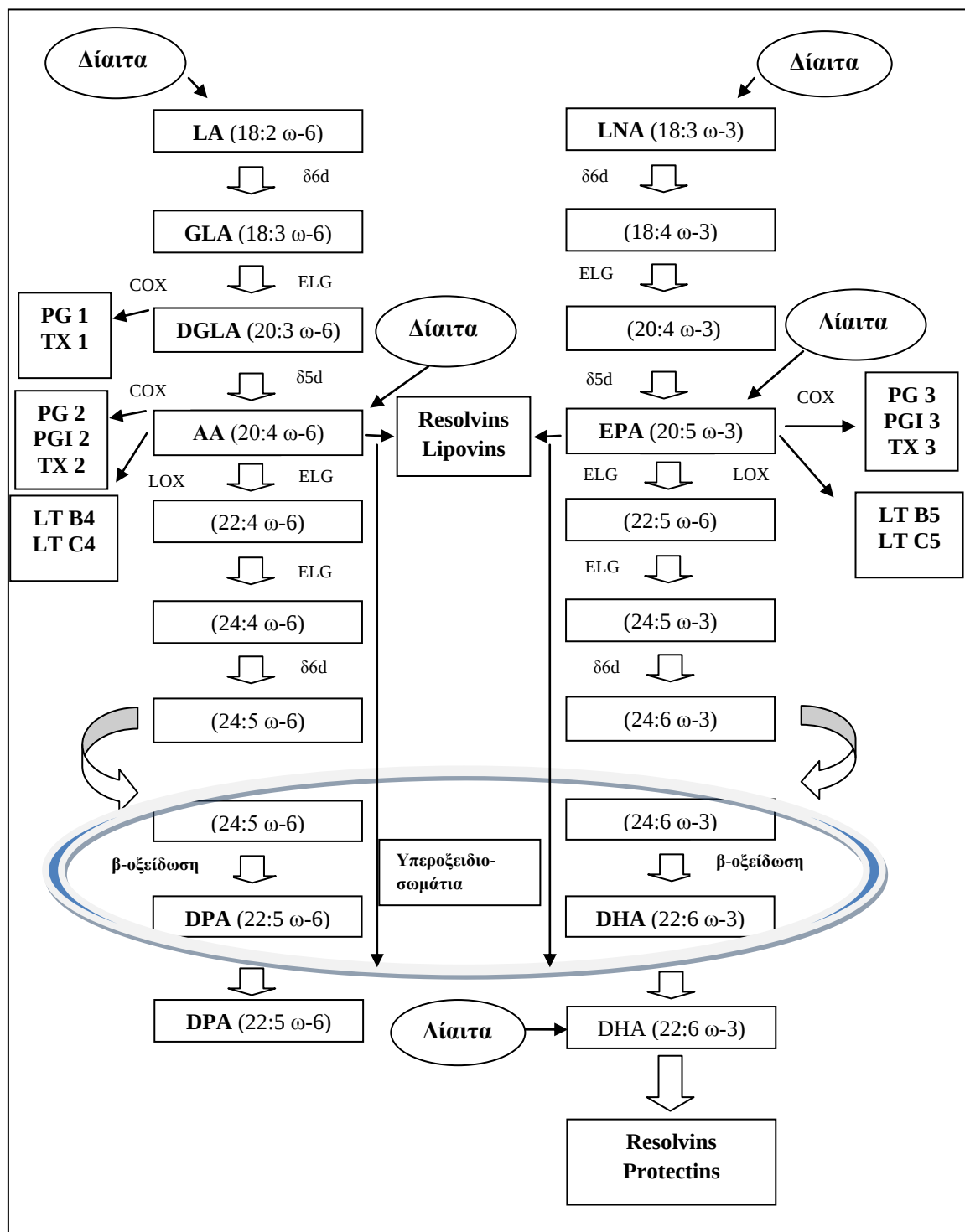
ΠΡΟΪΟΝΤΑ	LA	ALA	AA	EPA + DHA
<u>Τρόφιμα πλούσια σε ω-6</u>				
Αραβοσιτέλαιο	50000	900		
Βαμβακέλαιο	47800	1000		
Φυστικέλαιο	23900			
Σογιέλαιο	53400	7600		
Ηλιέλαιο	60200	500		
Safflower oil	74000	470		
Μαργαρίνη	17600	1900	1070	
Λαρδί	8600	1000		
Αυγό Κοτόπουλου	3800	220	250	
Μπέικον	6080	250	130	
Ζαμπόν	2480	160		
Σόγια	8650	1000		
Αραβόσιτος	1630	40		
Αμύγδαλο	9860	260		
Βραζιλιάνικο Φυστίκι	24900			
Φυστίκι	13900	530	590	
Καρύδια	34100	6800		
<u>Τρόφιμα πλούσια σε ω-3</u>				
Έλαιο Canola	19100	8600		
Λινέλαιο	13400	55300		
Ρέγγα	150	0061.66	0036.66	1700
Σολομός	440	550	300	1200
Πέστροφα	74		30	500
Τόνος	260	270	280	400
Μπακαλιάρος	4	2	3	300

a Τα δεδομένα αναφέρονται σε mg/ 100g

b Τα δεδομένα επεξεργάστηκαν σε [16,36]

c Οι ποσότητες των ω-6 και ω-3 λιπαρών οξέων μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με το είδος, την πηγή και τη μέθοδο ανάλυσης.

Εικόνα 1.3.1. Μεταβολική πορεία πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA). Πηγή: Candela C.G., et al., 2011



1.3.2 Διατροφικές συστάσεις ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων

Τα «ω-3» και «ω-6» πολυακόρεστα λιπαρά οξέα σχετίζονται με διάφορες παθολογικές καταστάσεις, με αποτέλεσμα η διασφάλιση επαρκών διαιτητικών προσλήψεων τους να είναι μείζονος σημασίας. Η αναγκαιότητα αυτή προκύπτει από το γεγονός ότι τα τελευταία χρόνια έχουν υπάρξει μεγάλες διακυμάνσεις στη διατροφή του ανθρώπου, πράγμα που έχει οδηγήσει σε αλλαγές στην αναλογία ω-6/ω-3 από 1-2/1 στο 20/1 (Simopoulos A.P., 2008).

Η κατανάλωση του ALA στις Ευρωπαϊκές χώρες κυμαίνεται από 0.6 – 2.5g ημερησίως. Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν λίγα στοιχεία σχετικά με την πρόσληψη των DHA και EPA στην Ευρώπη, αυτή φαίνεται να κυμαίνεται μεταξύ 0.1-0.5g ανά ημέρα. Στις Ηνωμένες πολιτείες Αμερικής η ημερήσια πρόσληψη των DHA και EPA αντιστοιχεί στα 0.1-0.2g ανά ημέρα, καθώς στην Ιαπωνία η πρόσληψη φαίνεται να είναι μεγαλύτερη αγγίζοντας έως και τα 2g ημερησίως (Carrero J.J., et al., 2005). Σχετικά με τις Ισπανικές προσλήψεις, μια πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε από το Υπουργείο Γεωργίας, Αλιείας και Τροφίμων έδειξε ότι παρά το γεγονός ότι ο Ισπανικός πληθυσμός προσλαμβάνει ω-3 λιπαρά οξέα κοντά στις συνιστώμενες δόσεις (1.52g ανά ημέρα), η αναλογία ω-6/ω-3 είναι πολύ υψηλή (16/1), γεγονός που αποδίδεται στην υψηλή πρόσληψη ω-6 λιπαρών οξέων (Candela C.G., et al., 2011). Γενικά η πρόσληψη των ω-3 λιπαρών οξέων στις περισσότερες χώρες φαίνεται να είναι χαμηλότερη από αυτό που ορίζουν οι συστάσεις καθώς ο λόγος ω-6/ω-3 είναι υψηλότερος από ότι θα έπρεπε να είναι.

Οι συστάσεις των EPA και DHA διαφέρουν από χώρα σε χώρα. Για παράδειγμα στη Γαλλία η συνιστώμενη πρόσληψη είναι 500mg/ημέρα ενώ στη Νορβηγία είναι 1-2g ανά ημέρα. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) η συνιστώμενη κατανάλωση κυμαίνεται μεταξύ 0.3 και 0.5mg ανά ημέρα, ενώ η Διεθνής Εταιρία για τη Μελέτη Λιπαρών Οξέων και Λιπιδίων (ISSFAL) τάσσεται υπέρ των 500mg ανά ημέρα και ο Οργανισμός Βορειοανατολικού Συμφώνου (NATO) συνιστά 800mg ανά ημέρα.

Οι πιο πρόσφατες συστάσεις για ενήλικες του American Heart Association (AHA), συνιστούν κατανάλωση ψαριών τουλάχιστον 2 φορές την εβδομάδα. Για άτομα με στεφανιαία νόσο συστήνουν 1g ανά ημέρα EPA + DHA, και για ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία 2-4 g ανά ημέρα EPA + DHA (Bagga D., et al., 2002). Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Αρχή Ασφάλειας Τροφίμων (EFSA), η ποσότητα πρόσληψης των

EPA + DHA που απαιτείται για τη μείωση των τριακυλογλυκερολών αντιστοιχεί στα 2-4 g ανά ημέρα, ενώ για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης απαιτούνται 3g ανά ημέρα (EFSA, 2009).

Οι διατροφικές συστάσεις για τα ω-6 PUFA, αρχικά είχαν εστιαστεί στην πρόληψη ανεπαρκειών σε απαραίτητα λιπαρά οξέα. Ωστόσο οι σημερινές συστάσεις επιδιώκουν να καθορίσουν τη βέλτιστη πρόσληψή τους για τη μείωση του κινδύνου χρόνιων ασθενειών και κυρίως στεφανιαίας νόσου. Σύμφωνα με το Institute of Medicine's Food and Nutrition Board, η επαρκής πρόσληψη LA για ηλικίες 19 – 50 ετών, αντιστοιχεί στα 17g/ ημέρα για άνδρες και 12g/ ημέρα για γυναίκες (5% έως 6% της ενεργειακής πρόσληψης), το μισό δηλαδή από τις Αμερικάνικες συστάσεις (IOM, 2002). Τόσο η Διαιτητική Αναφορά Πρόσληψης όσο και οι Διαιτητικές οδηγίες του 2005 για τους Αμερικάνους υποστηρίζουν ένα αποδεκτό εύρος πρόσληψης ω-6 λιπαρών οξέων στο 5% - 10% της ενεργειακής πρόσληψης (Department of Health and Human Services and the USDA, 2005).

Άλλες κυβερνητικές προτάσεις για την πρόσληψη ω-6 λιπαρών οξέων είναι οι εξής: Ευρωπαϊκή Επιτροπή: 4% - 8% (Eurodiet Core Report), Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας: 5% - 8% (WHO/FAO, 2013), British Nutrition Foundation: 6% - 6,5% (ανώτατο όριο 10%) (British Nutrition Foundation), Υπουργείο Υγείας και Γήρανσης, Αυστραλίας και Νέας Ζηλανδίας, 4% - 5% (National Health and Medical Research Council) και American Dietetic Association/ Dietetics of Canada, 3% - 10% (Kris-Etherton P.M., et al., 2007). Το American Heart Association δίνει περισσότερη έμφαση στην ολιστική προσέγγιση διατροφικών συνηθειών και όχι τόσο στη μεμονωμένη πρόσληψη θρεπτικών συστατικών. Παρόλα αυτά, συστήνεται η μειωμένη πρόσληψη ω-6 λιπαρών οξέων ώστε να επιτευχθεί χαμηλότερη αναλογία ω-6/ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA) (Sears B., 2003, Simopoulos A.P., 2008, Simopoulos A.P., et al., 1999, Hamazaki T., et al., 2003). Επίσης, συστήνεται μείωση της διαιτητικής πρόσληψης ω-6 λιπαρών οξέων, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος για ΚΑΝ (Kris-Etherton P.M., et al., 2002, Mozaffarian D., et al., 2006).

Σύμφωνα με τα παραπάνω, φαίνεται ότι η ιδανική αναλογία πολυακόρεστων λιπαρών οξέων πρέπει να προσαρμόζεται στις ανάγκες διαφόρων ασθενειών και τους γενετικούς παράγοντες, καθώς και να συμφωνεί με τα ερευνητικά ευρήματα. Όσον αφορά τη συνιστώμενη αναλογία ω-6/ω-3, παρατηρείται δυσκολία στο να εδραιωθεί

μια ισορροπία μεταξύ των απαραίτητων λιπαρών οξέων. Συνεπώς, απαραίτητη θεωρείται η αύξηση κατανάλωσης ψαριών καθώς και η εύρεση εναλλακτικών λύσεων για την διαιτητική πρόσληψη των EPA + DHA λιπαρών οξέων με σκοπό την επίτευξη και διατήρηση χαμηλής αναλογίας ω-6/ω-3 λιπαρών οξέων.

1.3.3. Πιθανός μηχανισμός δράσης του λόγου ω-6/ω-3 λιπαρών οξέων στα καρδιαγγειακά νοσήματα

Ο πιθανός μηχανισμός δράσης του λόγου ω-6/ω-3 PUFA στα καρδιαγγειακά νοσήματα, εξαρτάται από την ευεργετική ή επιβαρυντική δράση που έχουν οι δυο ομάδες PUFA στον οργανισμό. Το LA, αυξάνει την οξειδωση των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) καθώς και τη σοβαρότητα της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης. Η οξειδωτική τροποποίηση, αυξάνει την αθηρογονικότητα της LDL χοληστερόλης. Η οξειδωμένη LDL, παραλαμβάνεται από σαρωτές υποδοχείς οι οποίοι δεν αναγνωρίζουν τις τροποποιημένες LDL, με αποτέλεσμα να σχηματίζονται αφρώδη κύτταρα. Οι δίαιτες που είναι πλούσιες σε LA αυξάνουν την περιεκτικότητα του LA στις LDL λιποπρωτεΐνες, με αποτέλεσμα να είναι περισσότερο ευαίσθητες στην οξείδωση (Parthasarathy S., et al., 1990, Simopoulos A.P., 2008, Reaven P., et al., 1991).

Τα ω-3 λιπαρά οξέα ασκούν αρκετές καρδιομεταβολικές επιδράσεις, οι οποίες έχουν ερευνηθεί εκτενώς και παραμένουν ακόμη και σήμερα ενεργός τομέας έρευνας. Πληθώρα ερευνών έχουν δείξει ότι, τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορούν να αυξήσουν τα τελικά όρια αρρυθμίας, να μειώσουν την αρτηριακή πίεση, να βελτιώσουν την αρτηριακή λειτουργία του ενδοθηλίου, να μειώσουν την συσσώρευση αιμοπεταλίων καθώς και να επηρεάσουν ευνοϊκά το αυτόνομο νευρικό σύστημα (Shimokawa H., 2001, Kromhout D., et al., 2012).

Ειδικότερα, τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν την περιεκτικότητα του αραχιδονικού οξέος στα φωσφολιπίδια της μεμβράνης των αιμοπεταλίων, στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα φλεγμονώδη κύτταρα, με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής του προερχόμενου από προφλεγμονώδεις μεσολαβητές AA, συμπεριλαμβανομένων της προσταγλαδίνης (PG)-E₂, θρομβοξάνης (TX)-B₂, λευκοτριενίου (LT) – B₄, υδροξυεικοσατετρανοϊκού οξέως (5- HETE), και LT – E₄ (Calder P.C., 2003). Επίσης, μέσω των αντιφλεγμονωδών επιδράσεων τους, τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορούν να αποτρέψουν όχι μόνο την ανάπτυξη της πλάκας αλλά να συμβάλλουν και στην σταθεροποίηση της (Yasuda S. & Shimokawa H., 2010). Επιπροσθέτως, τα ω-3 λιπαρά

οξέα, μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο θρόμβωσης με αναστολή συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων (Kaminski W.E., et al., 1993, Kromhout D., et al., 2012). Ακόμη έχει φανεί, πως η πρόσληψη ιχθυελαίων μπορεί να βελτιώσει την ενδοθηλιακή λειτουργία μέσω αποτροπής της χαλάρωσης του ενδοθηλίου (Shimokawa H., et al., 1989, Shimokawa H., et al., 1988 (a), Shimokawa H., et al., 1988 (c), Kromhout D., et al., 2012). Παράλληλα, τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν την δέσμευση και έκκριση των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), με αποτέλεσμα να μειώνεται η παραγωγή τριακυλογλυκερολών, μέσω μείωσης του υποδοχέα στερόλης δεσμευτή-πρωτεΐνης-1c, το οποίο είναι το κλειδί για τον έλεγχο της λιπογένεσης. Επίσης, τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορούν να προάγουν τη β-οξείδωση των λιπαρών οξέων ταυτόχρονα στα μιτοχόνδρια και/ή στα υπεροξυσώματα, οδηγώντας στη μείωση των λιπαρών οξέων, τα οποία λειτουργούν ως υπόστρωμα για την σύνθεση τριακυλογλυκερολών (Sampath H., et al., 2005). Βέβαια, πρέπει να αναφερθεί, πως τα ω-3 λιπαρά οξέα δεν παρουσιάζουν καμία επίδραση στις τιμές νηστείας της ολικής χοληστερόλης και των επιπέδων της LDL χοληστερόλης (Nakamura N., et al., 1999).

Τέλος, όσον αφορά την αντι-αρρυθμική τους επίδραση, υπάρχουν διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί. Τα ω-3 λιπαρά οξέα, ενσωματώνονται στις κυτταρικές μεμβράνες και επηρεάζουν την λειτουργία των μυοκυτταρικών διαύλων ιόντων. Με αυτόν τον τρόπο μπορούν να αναστείλουν την τάση των ελεγχόμενων καναλιών Νατρίου – Καλίου, παρατείνοντας τη σχετική πυρίμαχη περίοδο και αυξάνοντας την τάση που απαιτείται για την αποπόλωση της μεμβράνης (Billman G.E., et al., 1999). Επίσης τα ω-3 λιπαρά οξέα ρυθμίζουν τη δράση των L-τύπων διαύλων Ca, οδηγώντας σε μείωση του κυτοσολικού ελεύθερου Ca και του ρυθμού εισροής Ca, καθώς και στην πρόληψη της κυτοσολικής υπερφόρτωσης Ca κατά την διάρκεια της ισχαιμικής προσβολής (Hallaq H., et al., 1992). Μέσω αυτών των μηχανισμών, τα ω-3 λιπαρά μπορούν να μειώσουν τον ξαφνικό καρδιακό θάνατο (Nakamura N., et al., 1999).

Συνεπώς, όσο αυξάνεται η αναλογία ω-6/ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στα φωσfolιπίδια των αιμοπεταλίων, τόσο μεγαλύτερος είναι και ο κίνδυνος θανάτου από καρδιαγγειακές παθήσεις (Simopoulos A.P., 2008, Weber P.C., 1989). Υπερβολικές ποσότητες ω-6 λιπαρών οξέων καθώς και υψηλή αναλογία ω-6/ω3 PUFA, όπως διαπιστώνεται στις Δυτικές δίαιτες σήμερα, προάγουν την παθογένεια των καρδιαγγειακών παθήσεων και άλλων ασθενειών. Αντίθετα, όπως προαναφέρθηκε

αυξημένα επίπεδα ω-3 λιπαρών οξέων (χαμηλότερη αναλογία ω-6/ω-3) έχουν κατασταλτική δράση (Simopoulos A.P., 2008, Simopoulos A.P. & Cleland L.G., 2003).

1.3.4. Ο ρόλος των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων στη καρδιαγγειακή νόσο

▪ Ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και καρδιαγγειακή νόσος

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, εμφανίζουν διάφορες δράσεις στην εξέλιξη των καρδιαγγειακών παθήσεων (Trichopoulou A., et al., 2003, Keys A., et al., 1986). Λόγω της επίδρασης που έχει το προσλαμβανόμενο λίπος και τα λιπαρά οξέα στο καρδιαγγειακό κίνδυνο, η τροποποίηση της διαίτας έχει χαρακτηριστεί ως ακρογωνιαίος λίθος για την πρόληψη της στεφανιαίας καρδιοπάθειας. Οι συστάσεις, χαρακτηρίζονται από έμφαση στην ποιότητα του διαιτητικού λίπους και από μεγαλύτερη ευελιξία στη συνολική πρόσληψη λίπους (Mann et al. 2002, Lichtenstein et al., 2006).

Πολυάριθμες προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες, καθώς και πληθυσμιακές μελέτες ασθενών - μαρτύρων υποδεικνύουν πως η κατανάλωση ψαριών και ιχθυελαίων, τα οποία είναι πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα κυρίως σε EPA και DHA, σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου (καρδιαγγειακή ανακοπή και αιφνίδιος θάνατος). Από την άλλη, η κατανάλωση προερχόμενου από φυτικά έλαια ω-3, λινολενικού οξέος, δεν εμφανίζει την ίδια αποτελεσματική επίδραση (Breslow J.L., 2006).

Τα παραπάνω αποτελέσματα, έχουν επιβεβαιώσει και αρκετές προοπτικές μελέτες που εξέτασαν όχι μόνο την κατανάλωση ψαριών αλλά και την πρόσληψη ω-3 PUFA, EPA και DHA (Ascherio A., et al., 1995, Hu F.B., et al., 2002, Iso H., et al., 2006, de Goede J., 2010). Επιπροσθέτως, αρκετές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έχουν δείξει πως όταν η λήψη EPA και DHA είναι >3g ανά ημέρα, βελτιώνονται οι παράγοντες κινδύνου για ΚΑΝ (Breslow J.L., 2006).

Από το 1985, έχουν δημοσιευτεί πολλές προοπτικές μελέτες που αφορούν τη σχέση μεταξύ κατανάλωσης ψαριών και ΚΑΝ. Κάποιες από αυτές, υποστηρίζουν την προστατευτική δράση των ω-3 λιπαρών οξέων στην πιθανότητα εμφάνισης ΚΑΝ και κάποιες άλλες όχι. Η πρώτη ποσοτική ανασκόπηση, δημοσιεύτηκε το 1999 από τους Marckmann και Gronbaek και περιλάμβανε 11 μελέτες με 116.764 άτομα. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι μόνο σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, η κατανάλωση

ψαριών σε ποσότητα 40-60g ανά ημέρα συνδέεται με μια αισθητά χαμηλή θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο (Marckmann P. & Gronbaek M. et al., 1999). Επίσης ο Kromhout et al., έδειξε ότι υπάρχει αντίστροφη σχέση δόσης – απόκρισης μεταξύ κατανάλωσης ψαριών και θνησιμότητας από ΚΑΝ, καθώς τα άτομα που κατανάλωναν ψάρια σε ποσότητα τουλάχιστον 30g ανά ημέρα, είχαν 50% χαμηλότερη πιθανότητα να καταλήξουν από ΚΑΝ σε σχέση με αυτούς που δεν κατανάλωναν (Kromhout D., et al., 2012).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασαν τα αποτελέσματα της μελέτης CARDIO 2000, στην οποία μελετήθηκε η σχέση μεταξύ κατανάλωσης ψαριού και ανάπτυξης μη θανατηφόρων οξέων στεφανιαίων συνδρόμων (ΟΣΣ) σε μεσογειακό πληθυσμό. Η μελέτη περιλάμβανε 848 νοσοκομειακούς ασθενείς (695 άνδρες ηλικίας 58 ± 10 ετών και 153 γυναίκες ηλικίας 65 ± 9 ετών) οι οποίοι είχαν μια πρώτη εκδήλωση ΟΣΣ και 1.078 άτομα χωρίς κλινικά συμπτώματα ή σημεία στεφανιαίας νόσου. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μέτρια κατανάλωση ψαριών συσχετίστηκε ανεξάρτητα με σημαντική μείωση στην πιθανότητα εμφάνισης ΟΣΣ. Αναλυτικότερα, βρέθηκε ότι η κατανάλωση ψαριών λιγότερο από 150g/ εβδομάδα, συσχετίστηκε με 38% μικρότερη πιθανότητα ανάπτυξης ΟΣΣ σε σύγκριση με καθόλου κατανάλωση (ΣΚ: 0.62, $p = 0.05$). Αντίθετα, η μέτρια (150-300g/ εβδομάδα) και υψηλή (300g/ εβδομάδα) κατανάλωση ψαριών δεν σχετίστηκε με ανάπτυξη της νόσου (ΣΚ: 1.10 και 1.01 αντίστοιχα, $p = 0.1$). Η ωφέλιμη δράση της χαμηλής κατανάλωσης ψαριών ήταν επίσης σημαντική, μεταξύ καπνιστών και διαβητικών (Panagiotakos D.B., et al., 2005). Επίσης, σε μελέτη που είχε ως στόχο να αξιολογήσει τη σχέση μεταξύ μακροπρόθεσμης κατανάλωσης ψαριών και βραχυπρόθεσμης πρόγνωσης ασθενών με ΟΣΣ, βρέθηκε ότι υπήρχε αντίστροφη σχέση μεταξύ μακροπρόθεσμης πρόσληψης ψαριών και ιχθυελαίων και βραχυπρόθεσμης πρόγνωσης ασθενών στους οποίους είχε παρατηρηθεί ΟΣΣ, ανεξάρτητα από πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Η πρόσληψη ψαριών, ω -3 και ω -6 λιπαρών οξέων πάνω από 7 μερίδες, 8.8g (άνδρες $n=214$) και 13.2g (γυναίκες $n=79$) ανά εβδομάδα, μείωσε, την πιθανότητα εμφάνισης επαναλαμβανόμενου γεγονότος σε περίοδο 30 ημερών, μετά από νοσηλεία σε νοσοκομείο, κατά, 83% και 79% αντίστοιχα (ΣΚ: 0.17, 95% ΔΕ: 0.04 – 0.81, ΣΚ: 0.21, 95% ΔΕ: 0.05 – 0.97) (Pounis G.D., et al., 2008).

Το 2004 δύο μετα-αναλύσεις που εξέτασαν τη σχέση μεταξύ θανατηφόρων ΣΚΝ και κατανάλωσης ψαριών, παρατήρησαν μια αντίστροφη σχέση δόσης- απόκρισης μεταξύ των δυο εξεταζόμενων παραγόντων. Συγκεκριμένα, οι δύο μετα-αναλύσεις βασίστηκαν σε 13 και 14 μελέτες κοορτής αντίστοιχα και συμπεριλάμβαναν περίπου 220.000 άτομα η κάθε μία τα οποία παρακολουθούνταν επί 12 χρόνια. Η μετα-ανάλυση του Whelton et. al. έδειξε 17% μικρότερη επίπτωση των θανατηφόρων ΣΚΝ (ΣΚ: 0.83, 95% ΔΕ: 0.75 – 0.92) στα άτομα που κατανάλωναν ψάρια λιγότερο από δυο φορές την εβδομάδα σε σχέση με εκείνους που έτρωγαν ελάχιστα ή καθόλου ψάρια (Whelton S.P., et al., 2004).

Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και η μετα-ανάλυση του He et al. που εξέτασε την κατανάλωση ψαριών σε συχνότητα μια φορά την εβδομάδα (ΣΚ: 0.85, 95% ΔΕ: 0.76 - 0.96). Επίσης ο He et al. παρατήρησε ότι, τα άτομα που κατανάλωναν ψάρι πέντε ή περισσότερες φορές την εβδομάδα είχαν 38% χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου από στεφανιαία νόσο σε σχέση με αυτούς που δεν κατανάλωναν στην ίδια συχνότητα (ΣΚ: 0.62, 95% ΔΕ: 0.46 – 0.82). Όσον αφορά τη σχέση μεταξύ κατανάλωσης ψαριών και μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου δεν υπάρχουν πολλές ενδείξεις που να ενισχύουν την προστατευτική του δράση. Η μετα-ανάλυση του He et al., έδειξε να υπάρχει αδύναμη σχέση μεταξύ μέτριας κατανάλωσης ψαριού και μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Όμως παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση για τα άτομα που κατανάλωναν ψάρι σε συχνότητα πέντε φορές την εβδομάδα ή και περισσότερο (He K., et al., 2004).

Την αδύναμη σχέση μεταξύ μέτριας κατανάλωσης ψαριού και μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου υποστήριξε και ο De Goede et al., όπου σε Ολλανδικό πληθυσμό διαπίστωσε ότι η κατανάλωση ψαριών λιγότερο από μια φορά τον μήνα έως και μια φορά την εβδομάδα δεν σχετίζονταν με μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου (de Goede J., 2010). Ωστόσο, μια Ιαπωνική μελέτη κοορτής έδειξε ότι η υψηλή κατανάλωση ψαριών (180g ανά ημέρα έναντι 23g ανά ημέρα) μπορεί να είναι προστατευτική έναντι των μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου με σχετικό κίνδυνο 0.43 (95% ΔΕ: 0.23 – 0.81) (Iso H., et al., 2006).

Τη σχέση μεταξύ πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων και καρδιαγγειακού θανάτου έχουν διερευνήσει και διάφορες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Ένας σημαντικός αριθμός κλινικών δοκιμών οι οποίες πραγματοποιήθηκαν πριν το 1980 κατέληξαν στο

συμπέρασμα πως κάτω από ελεγχόμενες συνθήκες, ο περιορισμός του διαιτητικού λίπους και της χοληστερόλης και η αντικατάσταση κορεσμένου λίπους από ακόρεστα λιπαρά οξέα οδηγεί σε σημαντική μείωση της θνησιμότητας από ΚΑΝ (Schaefer E.J., 2002). Για παράδειγμα η Oslo Diet-Heart Study εξέτασε την επίδραση μιας δίαιτας χαμηλής σε κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFA) (8.4% της ενέργειας) και χοληστερόλη (264mg/d) και πλούσια σε λινελαϊκό οξύ (28% της ενέργειας), σε εθελοντές που είχαν επιβιώσει μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Μετά από 5 χρόνια παρακολούθησης, η παραπάνω διαίτα μείωσε κατά 33% τον κίνδυνο εμφάνισης νέου εμφράγματος του μυοκαρδίου και κατά 26% τη θνησιμότητα από στεφανιαία καρδιοπάθεια (Schaefer E.J., 2002).

Στη Lyon Diet Heart Study, συγκρίθηκε η επίδραση μιας δίαιτας μεσογειακού τύπου εμπλουτισμένης σε ALA, με μια διαίτα παρόμοια με του προγράμματος NCEP (National Cholesterol Education Program) Step 1 (λιπαρά <30%, κορεσμένα λιπαρά <10% της προσλαμβανόμενης ενέργειας, χοληστερόλη <300mg/ ημέρα), σε επιζήσαντες από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Τα άτομα που κατανάλωναν τη διαίτα με λιγότερα SFA, λιγότερο LA και χοληστερόλη και περισσότερο ελαϊκό και ALA, είχαν μικρότερη συχνότητα θνησιμότητας μετά από 2 χρόνια, σε σχέση με τα άτομα που κατανάλωναν τη διαίτα ελέγχου. Η προστατευτική επίδραση της δίαιτας μεσογειακού τύπου, επαληθεύτηκε και μετά από 46 μήνες παρακολούθησης. Τα άτομα που κατανάλωναν τη μεσογειακού τύπου διαίτα είχαν 65% μικρότερο κίνδυνο θνησιμότητας από ΚΑΝ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (de Lorgeril M., et al. 1999).

Επιπροσθέτως, την προστατευτική επίδραση της πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων ανέφεραν και δυο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, η Diet and Reinfarction Trial (DART) και η GISSI – Prevenzione Trial. Στις δύο αυτές δοκιμές, ερευνήθηκε ο ρόλος της εμπλουτισμένης δίαιτας με ω-3 PUFA, (μέσω κατανάλωσης ψαριού και μέσω συμπληρωματικής χορήγησης αντίστοιχα), στη θνησιμότητα από ΚΑΝ. Και οι δύο δοκιμές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως ο εμπλουτισμός της δίαιτας με ω-3 λιπαρά οξέα οδηγεί σε μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε ασθενείς με πρώτο έμφραγμα του μυοκαρδίου (Burr M.L., et al., 1989, GISSI - Prevenzione Investigators, 1999) . Συγκεκριμένα, στη δοκιμή DART οι ασθενείς που αύξησαν την πρόσληψη ψαριού σε τουλάχιστον δύο μερίδες ανά εβδομάδα, παρουσίασαν 29% χαμηλότερη θνησιμότητα μετά από δύο χρόνια παρέμβασης, συγκριτικά με τους ασθενείς οι οποίοι

δεν αύξησαν την κατανάλωση ψαριών στο ίδιο επίπεδο. Η διαφορά στη θνησιμότητα αποδόθηκε σχεδόν αποκλειστικά στη μείωση των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια (Burr M.L., et al., 1989). Στη δοκιμή GISSI – Prevenzione Trial, ασθενείς με πρώτο έμφραγμα του μυοκαρδίου, έλαβαν τυχαία ένα από τα ακόλουθα: 1) 1g ω-3 PUFA/ ημέρα, 2) 300mg βιταμίνης E/ ημέρα, 3) 1g ω-3 PUFA + 300mg βιταμίνης E/ ημέρα, 4) καμία παρέμβαση. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε, ότι στην ομάδα παρέμβαση με ιχθυέλαια μειώθηκε το ποσοστό της συνολικής θνησιμότητας, της συχνότητας μη θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και των εγκεφαλικών επεισοδίων κατά 10-15 % μετά από 3.5 έτη (GISSI- Prevenzione Investigators, 1999).

Η πρώτη μετα-ανάλυση αυτών των δοκιμών δόθηκε στη δημοσιότητα το 2002 και ακολουθήθηκε από διάφορες άλλες. Η μόνη μετα-ανάλυση που εξέτασε την επίδραση των EPA και DHA σε ομογενοποιημένες ομάδες ασθενών με στεφανιαία νόσο ή έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) ήταν του Leon et al., ο οποίος χρησιμοποίησε μοιραία στεφανιαία νόσο, αιφνίδιο καρδιακό θάνατο και σοβαρές αρρυθμίες ως τελικά σημεία. Σε τρεις μελέτες, συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με εμφύτευμα καρδιακού απινιδωτή (ICD). Σε αυτές τις δοκιμές, οι κάψουλες ιχθυελαίου οι οποίες περιείχαν επιπλέον 0.9 – 2.8g ω-3 λιπαρών οξέων ανά ημέρα, μείωσαν τον κίνδυνο σοβαρών αρρυθμιών κατά 10% (ΣΚ $\frac{1}{4}$ 0.90, 95% ΔΕ: 0.55 – 1.46) (Leon H., et al., 2008).

Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα στην μετα-ανάλυση του Brouwer et al., που βασίστηκε στις ίδιες μελέτες (Brouwer I.A., et al., 2009). Επίσης, σε οκτώ μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν κάψουλες ιχθυελαίου (0.9-2.8g EPA και DHA), παρατηρήθηκε σημαντική μείωση κατά 20% του καρδιακού θανάτου στα άτομα που τις κατανάλωναν (ΣΚ $\frac{1}{4}$ 0.80, 95% ΔΕ: 0.69 – 0.93). Σε τέσσερις δοκιμές, η επιπλέον χορήγηση EPA και DHA κατά 0.9 – 2.8g/ ημέρα, μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης αιφνίδιου καρδιακού θανάτου κατά 26% (ΣΚ $\frac{1}{4}$ 0.74, 95% ΔΕ: 0.59 – 0.92) (Leon H., et al., 2008). Γενικά, τα αποτελέσματα μελετών πριν το 2000 αναδείκνυαν την προστατευτική δράση των διαιτών υψηλής περιεκτικότητας σε ω-3 λιπαρά οξέα, προερχόμενα είτε από διατροφή είτε από συμπληρωματική χορήγηση, έναντι των θανάτων από ΚΑΝ. Επίσης, οι μέχρι τότε συστάσεις του American Heart Association, έδιναν έμφαση στη λήψη 900-1000mg/ ημέρα ω-3 λιπαρών οξέων (συνδυαστικά EPA και DHA) από άτομα με τεκμηριωμένη ΣΚΝ (Krauss R.M., et al., 2000).

Ωστόσο, η σύσταση αυτή αμφισβητήθηκε σε μια ανασκόπηση και μετά-ανάλυση του Hooper et. al. το 2006, ο οποίος κατέληξε στο συμπέρασμα πως δεν υπάρχει σαφές όφελος των επιπρόσθετων ποσοτήτων ω-3 λιπαρών οξέων στα καρδιαγγειακά επεισόδια (Hooper L., et al., 2006).

Επιπλέον, στο ίδιο αποτέλεσμα κατέληξαν και τρεις κλινικές δοκιμές, Alpha Omega, OMEGA και SU.FOL.OM3, των οποίων τα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν το 2010. Ο αριθμός των ατόμων που συμμετείχε σε αυτές τις μελέτες κυμαίνονταν από 2.501 σε 11.324, ηλικίας 59 – 69 ετών. Στη μελέτη OMEGA ο επανέλεγχος πραγματοποιήθηκε στους 12 μήνες, ενώ στις άλλες μελέτες πραγματοποιήθηκε στους 41-56 μήνες. Στην Alpha Omega μελέτη, η διαιτητική πηγή πρόσληψης επιπρόσθετων EPA και DHA περίπου στα 400mg / ημέρα ήταν η μαργαρίνη, ενώ στις άλλες δύο μελέτες, οι ασθενείς λάμβαναν κάψουλες ιχθυελαίων περιεκτικότητας 600 – 900 mg/ ημέρα. Οι μελέτες αυτές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, η συμπληρωματική χορήγηση EPA και DHA σε ποσότητα που κυμαίνεται από 400-800mg/ ημέρα, δεν οδηγεί σε μείωση της ΚΑΝ. Μάλιστα, φάνηκε ότι η συμπληρωματική χορήγηση έχει κάποια επίδραση μόνο σε μεγάλα καρδιαγγειακά συμβάματα (Kromhout D., et al., 2010, Rauch B., et al., 2010, Galan P., 2010).

Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις για πιθανή προ-αρρυθμική επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων σε ορισμένες υποομάδες με καρδιαγγειακά νοσήματα. Σε τρεις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με εμφύτευμα καρδιακού απινιδωτή και με ιστορικό κοιλιακής ταχυαρρυθμίας, τα ω-3 λιπαρά οξέα από ιχθυέλαιο δεν έδειξαν σημαντικό όφελος (Leon H., et al., 2008, Brouwer I.A., et al., 2009). Επιπροσθέτως, σε μια κλινική δοκιμή σε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, χωρίς προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου, παρατηρήθηκε αρνητική επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στον αιφνίδιο θάνατο (Burr M.L., et al., 2003).

Τέλος, η μετα-ανάλυση του Chen Qi et. al., τα αποτελέσματα της οποίας δημοσιεύτηκαν το 2011, έδειξε ότι δεν υπάρχουν σαφείς επιστημονικές αποδείξεις που να υποστηρίζουν ότι η συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων πάνω από τις κατευθυντήριες γραμμές, βελτιώνει την πρόγνωση ασθενών για δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που λάμβαναν συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων σε μεγαλύτερη ποσότητα από τις συνιστώμενες

προσλήψεις δεν μείωσαν το σχετικό κίνδυνο αιφνίδιο καρδιαγγειακό θάνατο (ΣΚ 0.96, 95% ΔΕ: 0.84 -1.10), ενώ οι ασθενείς που ακολουθούσαν τις κατευθυντήριες γραμμές για τη λήψη ω-3 λιπαρών οξέων μείωσαν τον σχετικό κίνδυνο για αιφνίδιο καρδιαγγειακό θάνατο (ΣΚ 0.64, 95% ΔΕ: 0,51 – 0,80) (Chen Q., et. al., 2011).

Ωστόσο, σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές, υποστηρίζεται η δυνητική αξία της συμπληρωματικής χορήγησης των ω-3 λιπαρών οξέων, σε ασθενείς με ΣΚΝ ή σε ασθενείς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και ενδεχομένως και σε αυτούς με καρδιακή ανεπάρκεια.

▪ **Ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και καρδιαγγειακή νόσος**

Όσον αφορά τη σχέση μεταξύ ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, τα αποτελέσματα είναι διφορούμενα (Keys A., et al., 1986, Hegsted D.M., et al., 1988). Η αντίληψη πως η αυξημένη πρόσληψη LA (ως πρόδρομη ένωση του AA) οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα AA στις κυτταρικές μεμβράνες, καθώς και η αρνητική επίδρασή της στην εμφάνιση καρδιαγγειακού κινδύνου, δεν έχει υποστηριχτεί σε όλες τις μελέτες. Μάλιστα, επιδημιολογικά δεδομένα προτείνουν πως τόσο το ALA όσο και το LA, επιδρούν θετικά στην πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου (Asherio A., et al., 1996, Hu F.B., et al., 1997, Mozzaffarian D., et al. 2005). Επιπροσθέτως, σε ασθενείς με υπάρχουσα ΚΑΝ έχουν αναφερθεί χαμηλά επίπεδα αραχιδονικού οξέος σε ιστούς, ενώ παράλληλα σε άλλες μελέτες δεν έχει εντοπιστεί σχέση ανάμεσα στην πρόσληψη λινελαϊκού οξέος και στα επίπεδα αραχιδονικού οξέος των μεμβρανών σε ανθρώπους (Harris W.S., 2007, Harris W.S., et al. 2007).

Η προοπτική μελέτη KIH, διάρκειας 15 ετών, που συμπεριλάμβανε 1.551 άνδρες μέσης ηλικίας, έδειξε ότι η διαιτητική πρόσληψη PUFA σχετίζονταν με χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από ΚΑΝ. Συγκεκριμένα, αυτό που παρατηρήθηκε πολύ έντονα στη μελέτη ήταν ότι, οι άνδρες που βρίσκονταν στο υψηλότερο τριτημόριο όσον αφορά την κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και λινελαϊκού οξέος, είχαν 62% χαμηλότερο κίνδυνο να καταλήξουν από καρδιαγγειακή νόσο, σε σχέση με αυτούς που κατανάλωναν PUFA στο χαμηλότερο τριτημόριο. Επιπροσθέτως, τα άτομα που βρίσκονταν στο ανώτατο τριτημόριο πρόσληψης λινελαϊκού οξέος και PUFA, είχαν 58-75% μειωμένη πιθανότητα να καταλήξουν από ΚΑΝ. Τέλος, η διαιτητική πρόσληψη του λινελαϊκού οξέος και των PUFA, συσχετίστηκε αρνητικά με την θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία, υποδεικνύοντας πως τα παραπάνω λιπαρά οξέα έχουν σημαντικό

καρδιοπροστατευτικό όφελος το οποίο αντανακλάται στη γενικότερη θνησιμότητα (Laaksonen D.E., et al. 2005). Παράλληλα, μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 4.584 άτομα του National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study, έδειξε ότι τα άτομα που η διατροφική πρόσληψη LA αντιστοιχούσε στο 1.8% των ημερήσιων προσλήψεων, είχαν 66% υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, σε σχέση με τα άτομα που η διατροφική πρόσληψη LA αντιστοιχούσε στο 5.8% των ημερήσιων προσλήψεων (Djousse L., et al., 2001). Βέβαια, στην μελέτη αυτή αξιολογήθηκε η συνολική πρόσληψη των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων με αποτέλεσμα να μη μπορούν να φανούν οι διαφορετικές επιδράσεις των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων στην νόσο (Willett W.C., 1998).

Σε μετα-ανάλυση που περιλάμβανε 25 μελέτες ασθενών μαρτύρων, οι οποίες εξέταζαν τη σχέση μεταξύ ω-6 λιπαρών οξέων στο αίμα/ ιστούς και στεφανιαίων επεισοδίων, φάνηκε ότι το LA είχε αντίστροφη σχέση σύνδεσης με τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, ενώ το AA δεν είχε κάποια επίδραση στη νόσο (Harris W.S., et al., 2007). Επίσης, σε μια μελέτη στο Ισραήλ φάνηκε ότι ακόμη και πολύ υψηλές προσλήψεις LA, έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο για ΣΚΝ. Συγκεκριμένα, το 25% του πληθυσμού, όπου η πρόσληψη των ω-6 λιπαρών οξέων αντιστοιχούσε στο 12% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης, παρουσίασε αντίστροφη σχέση μεταξύ LA και οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (Kark J.D., et al., 2003).

Στην Health Professional Follow Up Study, τα ποσοστά στεφανιαίας νόσου ήταν χαμηλά στα άτομα που είχαν υψηλότερη πρόσληψη ω-3 και ω-6 PUFA (Mozzaffarian D., et al., 2005). Επιπροσθέτως, στις μελέτες Western Electric Study (Shekelle R.B., et al., 1981) και Kupio Heart Study (Laaksonen D.E., et al., (b), 2005), βρέθηκε ότι η υψηλή πρόσληψη LA ή τα αυξημένα επίπεδα ορού μειώνουν τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου.

Στη Nurses' Health Study, στην οποία η δίαιτα επανεξετάστηκε αρκετές φορές για πάνω από 20 χρόνια, φάνηκε ότι ο κίνδυνος για στεφανιαία νόσο ήταν 25% χαμηλότερος στα άτομα που βρίσκονταν στο 95^ο εκατοστημόριο πρόσληψης LA σε σχέση με αυτούς που βρίσκονταν στο 5^ο (7% έναντι 2,8% της προσλαμβανόμενης ενέργειας LA αντίστοιχα) (Oh K., et al., 2005).

Οι περισσότερες προοπτικές μελέτες δεν έχουν βρει σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ πρόσληψης ω-6 λιπαρών οξέων και ισχαιμικού (Iso H., et al., 2001, He K., et al., 2003, Gillman M.W., et al., 1997) ή αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου (Iso H., et al., 2001, He K., et al., 2003, Iso H., et al., 2003) ή θανάτου από εγκεφαλικό επεισόδιο (Sauvaget C., et al., 2004). Βέβαια σε μια προοπτική μελέτη, τα επίπεδα LA στον ορό, προέβλεψαν χαμηλότερο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, ιδιαίτερα ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (Iso H., et al., 2002). Ως εκ τούτου, οι περισσότερες μελέτες υποδηλώνουν ότι υπάρχει συνολικά μέτριο όφελος της πρόσληψης ω-6 PUFA στον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, καθώς δεν παρατηρείται επίδραση στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Αρκετές από τις παραπάνω μελέτες αφορούν προσλήψεις LA μέχρι 10% ή 12% της προσλαμβανόμενης ενέργειας, και έρχονται σε αντίθεση με την υπόθεση ότι η υψηλή πρόσληψη ω-6 λιπαρών οξέων αυξάνει τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο.

Σημαντική επίσης, είναι και η προσφορά των τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών στην αξιολόγηση του ρόλου των ω-6 λιπαρών οξέων στην ΚΑΝ. Μια μετα-ανάλυση που περιλάμβανε κάποιες από αυτές τις μελέτες, έδειξε ότι η αντικατάσταση κορεσμένων λιπαρών οξέων από πολυακόρεστα, μειώνει τον κίνδυνο για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου στο 24% (Gordon D.J., 1995). Επιπλέον, άλλες μελέτες υποδεικνύουν ότι, ακολουθώντας την παραπάνω αντικατάσταση λιπαρών οξέων, προκύπτει 45% μείωση του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Επίσης, έχει αναδειχθεί η ευεργετική επίδραση των ω-6 PUFA στην στεφανιαία νόσο, όταν αυτά αντικαθιστούν εκτός από κορεσμένα λίπη και εξευγενισμένους υδατάνθρακες όπως (σάκχαρα, άσπρο ψωμί, άσπρο ρύζι, πατάτες) (Miettinen M., et al., 1983, Frantz I.D. Jr., et al., 1989, Rose G.A., et al., 1965). Συνεπώς, λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, θα μπορούσε να ειπωθεί ότι η πρόσληψη ω-6 λιπαρών οξέων σε ποσοστό 10% - 21% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης, οδηγεί σε μείωση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο.

Αντίθετα διάφορες προοπτικές μελέτες δεν έχουν βρει καμία συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης LA ή ω-6 λιπαρών οξέων και κινδύνου για στεφανιαία νόσο (Pietinen P., et al., 1997, Esrey K.L., et al., 1996, McGee D.L. 1984). Επίσης άλλες προοπτικές μελέτες όπως η Irish-Boston Heart Study (Kushi L.H., et al., 1985) και Health Professional

Follow Up Study (Ascherio A., et al., 1996), βρήκαν μη στατιστικά σημαντικές αντίστροφες συσχετίσεις μεταξύ των δύο προαναφερόμενων παραγόντων.

Βέβαια είναι αρκετά έντονη η πεποίθηση πως τα ω-6 λιπαρά οξέα, με κύριο εκπρόσωπο το λινελαϊκό οξύ, ασκούν ανεπιθύμητες επιδράσεις στην καρδιαγγειακή υγεία, οι οποίες οφείλονται στο αραχιδονικό οξύ των ιστών. Αυτή η άποψη υποστηρίχτηκε από τη διαπολιτισμική μελέτη του Hibbeln et al., (2006), ο οποίος επεξεργάστηκε δεδομένα από 38 χώρες. Επίσης, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν πως οι δίαιτες που είναι πλούσιες σε ω-6 λιπαρά οξέα, δημιουργούν προθρομβωτικές συνθήκες που χαρακτηρίζονται από αυξημένο ιξώδες, αυξημένη αγγειοσυστολή και χαμηλό χρόνο αιμορραγίας. Ο χαμηλός χρόνος αιμορραγίας αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό σε άτομα με υπερχοληστεριναιμία, υπερλιποπρωτεϊναιμία, έμφραγμα του μυοκαρδίου, διάφορες μορφές αθηροσκληρωτικής νόσου και διαβήτη (Simopoulos A.P. 2006). Αυτό συμβαίνει γιατί η αυξημένη πρόσληψη ω-6 PUFA, οδηγεί στην αύξηση του σχηματισμού αραχιδονικού οξέος και EPA τα οποία αποτελούν πρόδρομες ενώσεις για την παραγωγή εικοσανοειδών. Τα εικοσανοειδή που προέρχονται από το αραχιδονικό είναι, από μεταβολικής άποψης, περισσότερο ικανά στην προώθηση της φλεγμονής, της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και το σχηματισμό θρόμβου σε σύγκριση με τα αντίστοιχα προϊόντα των μακράς αλύσου ω-3 PUFA (Calder P.C., 2003, Calder P.C., 2004).

1.3.5. Ο ρόλος της κατανομής ω-6/ω-3 λιπαρών οξέων στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου σε μη καταθλιπτικά άτομα

Τα στοιχεία που προέρχονται από επιδημιολογικές και ανθρωπολογικές μελέτες υποδηλώνουν πως ο άνθρωπος εξελίχθηκε προσλαμβάνοντας μια δίαιτα με λόγο ω-6 προς ω-3 PUFA κοντά στο 1 (Simopoulos A.P., 2002). Στις σημερινές αναπτυγμένες κοινωνίες υπολογίζεται πως ο παραπάνω λόγος κυμαίνεται μεταξύ 15/1 – 16.7/1 ή 20/1 λόγω της αυξημένης πρόσληψης ω-6 και της μειωμένης πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων. Όπως έχει αναφερθεί, θεωρείτε πως αυτή η ανισορροπία συμβάλει στην παθογένεια πολλών ασθενειών, όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο καρκίνος και οι φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες ασθένειες (Simopoulos A.P., 2006).

Σε ανασκόπηση που αφορούσε το ρόλο των ω-3 λιπαρών οξέων στον οργανισμό, φάνηκε ότι τα προσλαμβανόμενα από τα ψάρια και τα ιχθυέλαια EPA και DHA, μπορούν να αντικαταστήσουν τα ω-6 λιπαρά οξέα και κυρίως το αραχιδονικό

οξύ, στις μεμβράνες σχεδόν όλων των κυττάρων όπως των αιμοπεταλίων, ερυθροκυττάρων, ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων και των ηπατικών κυττάρων (Simopoulos A.P., 1991).

Η σχέση μεταξύ της αναλογίας ω-6 προς ω-3 PUFA και του βαθμού συσσώρευσης των αιμοπεταλίων έχει ερευνηθεί σε μια μελέτη υγιών εθελοντών, οι οποίοι ακολούθησαν δυο δίαιτες πλούσιες σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα. Οι δύο δίαιτες είχαν παρόμοιο περιεχόμενο σε κορεσμένα, μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, με μοναδική διαφορά την αναλογία λινελαϊκού προς α-λινολενικού οξέος. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν πως η μείωση του παραπάνω λόγου οδηγούσε σε μείωση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων (Freese R., et al. 1994). Επιπροσθέτως, σε μελέτη με 22 υπερχοληστερολαιμικά άτομα, τα οποία λάμβαναν δίαιτα για 6 εβδομάδες υψηλή σε α-λινολενικό οξύ: 6.5% της ενέργειας ή υψηλή σε λινολεϊκό οξύ: 12.6% της ενέργειας ή μέση Αμερικάνικη διατροφή, φάνηκε ότι τα άτομα με α-λινολενικό οξύ δίαιτα (ω-6/ω-3=2/1) είχαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις φλεγμονωδών παραγόντων όπως η IL-6, η IL-1b και ο TNF-a ($p<0.05$ και $p<0.08$ αντίστοιχα) έναντι των ατόμων που λάμβαναν λινολεϊκό οξύ (4.1/1) και μέση Αμερικάνικη δίαιτα (10/1). Η παραγωγή TNF-a από περιφερικές μονοπύρηνες κυτταρικές καλλιέργειες είχε αντίστροφη συσχέτιση με τα α-λινολενικό οξύ και εικοσαπεντανοϊκό οξύ στα λιπίδια ($p<0.05$, $r=-0.423$) (Zhao G., et al., 2007, Simopoulos A.P., 2008). Παράλληλα ο Reaven et al. και Louheranta et al. έδειξαν πως μια δίαιτα που είναι πλούσια σε λινελαϊκό οξύ είναι ικανή να αυξήσει το βαθμό στον οποίο η LDL επιδέχεται οξείδωση λόγω του ότι αυξάνει το περιεχόμενο της LDL σε λινελαϊκό οξύ (Reaven P.D et al., 1994 & Louheranta A.M., et al., 1996), κάτι που έχει συσχετισθεί ισχυρά με τη σοβαρότητα της αθηροσκλήρωσης (Regnstrom J., et al. 1992). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτών των μελετών, αναδεικνύεται η προστατευτική επίδραση των διαιτών πλούσιων σε α-λινολεϊκό οξύ, έναντι της δημιουργίας φλεγμονωδών παραγόντων με αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου για εμφάνιση KAN.

Επίσης, σε μια μελέτη υγιών εθελοντών (Ambring A., et al. 2006), όπου εξετάστηκε η επίδραση μιας συνηθισμένης σουηδικής και μιας μεσογειακού τύπου δίαιτας, στην αναλογία ω-6/ω-3 λιπαρών οξέων στα φωσφολιπίδια του ορού και στα επίπεδα λευκοκυττάρων, αιμοπεταλίων και αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα ανάπτυξης, αναδείχθηκε η προστατευτική δράση της μεσογειακής δίαιτας, έναντι της

σουηδικής, εξαιτίας του χαμηλότερου λόγου ω -6/ ω -3. Συγκεκριμένα φάνηκε πως ο λόγος ω -6/ ω -3 στα φωσφολιπίδια του ορού ήταν σχετικά χαμηλότερος στη μεσογειακού τύπου δίαιτα (2.60 ± 0.19), σε σύγκριση με τη σουηδική δίαιτα (4.72 ± 0.19). Παρατηρήθηκε επίσης, ότι στη μεσογειακού τύπου δίαιτα, υπήρχε χαμηλότερος αριθμός λευκοκυττάρων, αιμοπεταλίων και αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα ανάπτυξης σε σχέση με τη σουηδική. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και μελέτες που εξέτασαν την παραδοσιακή ελληνική δίαιτα η οποία είναι πλούσια σε α -λινολενικό οξύ EPA και DHA (Simopoulos A.P. & Sidossis L., 2000).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασαν τα αποτελέσματα της Lyon Heart Study, στην οποία πραγματοποιήθηκε διαιτητική παρέμβαση σε 302 ασθενείς και 303 μάρτυρες και σύγκριναν μια τροποποιημένη Κρητική δίαιτα (παρεμβατική δίαιτα) με τη δίαιτα I σταδίου του American Heart Association (δίαιτα ελέγχου). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αναλογία 4/1 λινολεϊκού οξέος/ α -λινολενικό οξύ, οδήγησε σε 70% μείωση της συνολικής θνησιμότητας (ΣΚ:0.30, 95% ΔΕ:0.11-0.82, $p=0.02$) στα 2 έτη παρέμβασης, σε ασθενείς με πρώτο έμφραγμα του μυοκαρδίου (de Lorgeril M., et al., 1994, Simopoulos A.P., 2008). Παράλληλα σε άλλη κλινική δοκιμή, σε 1000 άτομα με στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου ή παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (οι 499 έλαβαν οδηγίες διατροφής πλούσιας σε δημητριακά ολικής αλέσεως, φρούτα, λαχανικά, καρύδια, αμύγδαλα και οι 501 κατανάλωναν μια τοπική δίαιτα σύμφωνη με το Εθνικό Πρόγραμμα Εκπαίδευσης για χοληστερόλη), αναδείχθηκε ότι η προσκόλληση σε μια τροποποιημένη Κρητική δίαιτα ή μια Ινδο-Μεσογειακή διατροφή που είναι πλούσια σε α -λινολενικό οξύ μπορεί να είναι αποτελεσματική στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων, έναντι του συμβατικού σχήματος διαίτας χαμηλής χοληστερόλης (ΣΚ:0.33, 95% ΔΕ:0.13-0.86, $p<0.001$, προσαρμοσμένες τιμές ως προς ηλικία, φύλο, χοληστερόλη, ΔΜΣ, αρτηριακή πίεση). Διαφορά βρέθηκε και στα θανατηφόρα και μη θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου καθώς και στους συνολικούς καρδιακούς θανάτους, αλλά λιγότερο στατιστικά σημαντική (Singh R.B., et al., 2002).

Η σχέση μεταξύ του λόγου ω -6/ ω -3 και αιφνίδιου καρδιαγγειακού θανάτου ερευνήθηκε και στη μελέτη Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 1.324 άτομα με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου όπου χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, εκ των οποίων η

μια ακολουθούσε μια παραδοσιακή Ιταλική δίαιτα και η άλλη μια παραδοσιακή Ιταλική δίαιτα συν συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων (850-882mg) σε αναλογία EPA/DHA = 2/1. Αυτό που παρατηρήθηκε, ήταν ότι η ομάδα που έπαιρνε τα συμπληρώματα μείωσε την πιθανότητα εμφάνισης αιφνίδιου καρδιαγγειακού θανάτου κατά 45% (GISSI – Prevenzione Investigators, 1999). Παρόλα αυτά η σχέση του λόγου ω-6/ω-3 λιπαρά οξέα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο έχει αμφισβητηθεί ιδιαίτερα καθώς ο λόγος δεν διαχωρίζει το α-λινολενικό οξύ από τα περισσότερα μεταβολικούς ενεργά EPA και DHA (Griffin M.D., et al., 2008).

Το ερώτημα κατά πόσο ο λόγος των ω-6/ω-3 λιπαρών οξέων ή οι συνολικές ποσότητες των διατροφικών πολυακόρεστων λιπαρών οξέων είναι σημαντικοί παράγοντες της καρδιαγγειακής υγείας, εξετάστηκε και στην τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή OPTILIP. Η μελέτη αυτή εξέτασε τέσσερις διαφορετικές παρεμβάσεις με λόγο ω-6/ω-3 της τάξης 3:1 και 5:1, οι οποίες περιείχαν ALA ή EPA/DHA ή συνδυασμό και των δυο, έναντι μιας ομάδας ελέγχου με λόγο ω-6/ω-3 = 10:1. Οι συγγραφείς, κατέληξαν στο συμπέρασμα πως ο λόγος ω-6/ω-3 λιπαρών οξέων δεν έχει προγνωστική αξία ως προς την τροποποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, αλλά ταυτόχρονα τα αποτελέσματά τους επιβεβαίωσαν τις καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις της πρόσληψης EPA/DHA, σε ποσότητες μάλιστα που είναι εφικτές μέσω της διατροφής (1g/ ημέρα EPA/DHA) (Griffin M.D., et al., 2006). Στη δεύτερη αναφορά της μελέτης OPTILIP, διερευνήθηκε η επίδραση του μειωμένου λόγου ω-6/ω-3 λιπαρών οξέων στους αιμοστατικούς παράγοντες, όπως το ινωδογόνο, ο ενεργοποιημένος παράγοντας XII, και η πηκτική δράση του παράγοντα VII. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η μείωση του λόγου ω-6/ω-3 μέσω αύξησης της πρόσληψης EPA/DHA, δεν είχε καμία επίδραση στους παραπάνω αιμοστατικούς παράγοντες κινδύνου (Sanders T.A., et al., 2006).

Συμπερασματικά, θα μπορούσαμε να πούμε πως ο μικρότερος λόγος ω-6/ω-3 λιπαρών οξέων οδηγεί στη μείωση φλεγμονωδών παραγόντων που είναι με τη σειρά τους επιβαρυντικοί για την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων. Επομένως, η μείωση του λόγου, σε άγνωστη όμως ακόμη τιμή, θα μπορούσε να αποτελεί παράγοντα στη μείωση κινδύνου ΚΑΝ.

1.3.6. Ο ρόλος της κατανομής ω-6/ω-3 λιπαρών οξέων στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου σε άτομα που πάσχουν από κατάθλιψη

Η αύξηση της κατάθλιψης σε πληθυσμιακό επίπεδο τα τελευταία χρόνια ίσως επηρεάζεται από την αυξημένη κατανάλωση κορεσμένων και ω-6 λιπαρών οξέων και την αντίστοιχη μείωση της κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων. Το αραχιδονικό οξύ, προϊόν των ω-6 λιπαρών οξέων, αυξάνει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών όπου λειτουργούν ως πρόδρομες ενώσεις των προφλεγμονωδών εικοσανοειδών της προσταγλαδίνης (Maes M. & Smith R.S., 1998). Αντίθετα, τα ω-3 είναι ικανά να μειώσουν την παραγωγή του προερχόμενου από εικοσανοειδή AA (Maes M. & Smith R.S., 1998, Pischon T., et al., 2003). Έτσι, δίαιτες με υψηλότερα επίπεδα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα καθώς και χαμηλότερη αναλογία ω-6/ω-3 συνδέονται με μειωμένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών (Ferrucci L., et al., 2006).

Παράλληλα, το ψυχολογικό στρες στον άνθρωπο, επάγει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η ιντερφερόνη γάμμα, ο παράγοντας νέκρωσης – α (TNFα), η ιντερλευκίνη - 6 (IL-6) και η ιντερλευκίνη - 10 (IL-10). Υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν πως οι αλλαγές στη σύνθεση των λιπαρών οξέων εμπλέκονται στη παθοφυσιολογία της μείζονος κατάθλιψης. Μάλιστα, αλλαγές στον αριθμό και τη λειτουργία των υποδοχέων σεροτονίνης (5-HT) προκύπτουν από αλλαγές των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Αυτή η αλληλεξάρτηση, παρέχει το θεωρητικό σκεπτικό σύνδεσης των λιπαρών οξέων με τους παραπάνω υποδοχείς και τους νευροδιαβιβαστές της κατάθλιψης (Maes M., et al., 1996, Maes M., et al., 1997, Peet M., et al., 1998).

Η κατανάλωση διαιτών με υψηλή αναλογία ω-6/ω-3 ή ανισορροπία της αναλογίας αυτής, από ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη, μπορεί να σχετίζεται με την αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και εικοσανοειδών στους ασθενείς αυτούς (Maes M., et al., 1996). Ο Kiecolt – Glaser et al., ο οποίος μελέτησε τα καταθλιπτικά συμπτώματα, την αναλογία ω-6/ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και τη φλεγμονή σε ηλικιωμένους, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δίαιτες με υψηλή αναλογία ω-6/ω-3 μπορεί να ενισχύσουν τον κίνδυνο για κατάθλιψη και φλεγμονώδης ασθένειες όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Συγκεκριμένα, αυτό που παρατήρησε ήταν ότι καθώς ο λόγος ω-6/ω-3 αυξάνονταν, παρουσιάζονταν ταυτόχρονη αύξηση των

συμπτωμάτων της κατάθλιψης και των φλεγμονωδών παραγόντων (TNF-a, IL-6, IL-6 διαλυτού υποδοχέα (sIL-6R) (Kiecolt – Glaser J.K., et al., 2007)

Συνεπώς, τα υψηλά επίπεδα καταθλιπτικών συμπτωμάτων καθώς και ο αυξημένος λόγος ω-6/ω-3 δρουν συνεργειστικά, αυξάνοντας σημαντικά τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι η κάθε μεταβλητή μόνη της. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες επηρεάζουν την εμφάνιση και πορεία διαφόρων παθήσεων όπως η καρδιαγγειακή νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, η αρθρίτιδα κ.α. (Ershler W., et al., 2000, Kop W.J., et al., 2002, Marx J., 2004). Γενικά η χρόνια φλεγμονή έχει προταθεί ως βασικός βιολογικός μηχανισμός, που μπορεί να μειώσει τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού, οδηγώντας τον σε αδυναμία, αναπηρία και τελικά θάνατο (Taaffe D.R., et al., 2000, Black P.H., 2003, Colbert L.H., 2004).

1.4. Κατάθλιψη και καρδιαγγειακή νόσος

1.4.1. Ορισμός κατάθλιψης

Ως κατάθλιψη ορίζετε η χρόνια ψυχική διαταραχή, η οποία εκδηλώνεται με συνδυασμό συναισθημάτων θλίψης, μοναξιάς, ευερεθιστότητας, αναξιοότητας, απελπισίας, διέγερσης και ενοχής και συνοδεύεται από μια σειρά φυσικών συμπτωμάτων. Η κατάθλιψη θεωρείται ως η πιο κοινή χρόνια διαταραχή της πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Κατά μέσο όρο το 12% των ασθενών στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας έχουν σημαντικού βαθμού κατάθλιψη. Η κατάθλιψη είναι πιθανόν να εμφανιστεί σε παιδιά, εφήβους, ενήλικες και ηλικιωμένους (Sharp LK. & Lipsky M.S., 2002).

Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της κατάθλιψης είναι η πολυμορφία της, δηλαδή η ιδιότητά της να εκφράζεται κλινικά όχι μόνο με το χαρακτηριστικό σύμπτωμα της έντονης και παρατεταμένης θλίψης, αλλά και με ποικίλους άλλους τρόπους. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία ο όρος κατάθλιψη χρησιμοποιείτε για να δηλώσει τόσο το σύμπτωμα κατάθλιψη όσο και την διαταραχή ή νόσο κατάθλιψη (Χριστοδούλου Γ, 2000).

Η κατάθλιψη ως νόσος, έχει πολλές αρνητικές επιπτώσεις στις ζωές των ασθενών που πάσχουν από αυτήν. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι οι καταθλιπτικοί ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο αυτοκαταστροφής με αποτέλεσμα η νόσος να επιφέρει επιπτώσεις στην οικογένειά τους, στον εργασιακό τους χώρο και στο ευρύτερο

περιβάλλον τους. Επίσης μπορεί να επηρεάσει την οικονομική τους κατάσταση (πρόωρη συνταξιοδότηση, μειωμένη παραγωγικότητα του ίδιου και των οικείων του). Η κατάθλιψη αποτελεί ένα από τα τρία συχνότερα προβλήματα στον εργασιακό χώρο. Επιπροσθέτως, συμβάλει στην εγκατάσταση και διατήρηση διαφόρων εξαρτησιακών καταστάσεων (αλκοολισμός, κατάχρηση ουσιών), στην πρόκληση τροχαίων ατυχημάτων και στις καταστροφικές επιπτώσεις της οικογένειας του ασθενούς. Μείζονος σημασίας, είναι οι βιωματικές επιπτώσεις της κατάθλιψης στο ίδιο το άτομο που πάσχει. Μέτρο της οδύνης του καταθλιπτικού ασθενούς είναι ότι συχνά βλέπει το θάνατο ως λύτρωση. Συνεπώς η κατάθλιψη είναι η πάθηση που οδηγεί συνήθως σε αυτοκτονία (Judd L.L., 1995).

1.4.2. Επιδημιολογία καταθλιπτικών διαταραχών σε άτομα με καρδιαγγειακά νοσήματα

Ασθενείς με κατάθλιψη, έχουν δύο έως τέσσερις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΚΑΝ και δύο έως τέσσερις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας μετά από εμφάνιση καρδιακού επεισοδίου (Joynt K.E., et al., 2003). Περίπου 31% - 45% των ασθενών με ΣΚΝ (συμπεριλαμβανομένων και αυτών με σταθερή στεφανιαία νόσο, ασταθή στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου) υποφέρουν από κλινικά συμπτώματα κατάθλιψης (Celano C. M., et al., 2011). Επιπλέον, 15-20% των ασθενών με ΚΑΝ, πληρούν τα κριτήρια ανά πάσα στιγμή, για εμφάνιση πλήρους συνδρόμου μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (Carney R.M., et al., 2008, Lesperance F., et al., 2000, Schleifer S. J., et al., 1989, Thombs B. D., et al., 2008, Thombs B. D., et al., 2006, Hoffman J.C., et al., 2013). Μάλιστα, αυτό το ποσοστό της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής είναι τρεις φορές υψηλότερο στους καρδιαγγειακούς ασθενείς από ότι στο γενικό πληθυσμό (Kessler R. C., et al., 2003). Όσον αφορά ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, τονίζεται ότι εμφανίζουν καταθλιπτικά συμπτώματα σε ποσοστό 36% και μείζονα κατάθλιψη σε ποσοστό περίπου 20% (Kaptein K. I., et al., 2006). Επίσης, η επίπτωση των καταθλιπτικών διαταραχών σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εμφύτευση καρδιακού απινιδωτή κυμαίνεται από 11% έως 28% (Magyar-Russell G., et al., 2011). Τέλος 30-40% των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε στεφανιαία παράκαμψη με μόσχευμα, πληρούν τα κριτήρια για εμφάνιση δυσθυμίας και ελάσσονος ή μείζονος κατάθλιψης, καθώς και 15% των ασθενών αυτών πληρούν τα κριτήρια για εμφάνιση πλήρους συνδρόμου μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (Tully P. J., et al., 2012).

Συνεπώς, η κατάθλιψη είναι παρούσα σε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών με ΚΑΝ, και τα συμπτώματα είναι πιθανόν να συνεχίζονται εάν δεν ακολουθηθεί κατάλληλη θεραπεία.

1.4.3. Διαγνωστικά κριτήρια κατάθλιψης

Η διάγνωση της κατάθλιψης δεν είναι εύκολη λόγω της πολυμορφίας και της ετερογένειας που παρουσιάζουν οι καταθλιπτικές διαταραχές. Η τρέχουσα κατηγοριοποίηση της κατάθλιψης βασίζεται στα κριτήρια του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Ψυχικών Διαταραχών (DSM - IV – TR). Σύμφωνα με το (DSM - IV – TR) ο βασικός ορισμός της κατάθλιψης αφορά τα μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια.

Τα διαγνωστικά κριτήρια για μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια προϋποθέτουν (Benazzi F., 2006) :

- i. Την ύπαρξη συμπτωμάτων κατάθλιψης όπως: καταθλιπτική διάθεση, μειωμένο ενδιαφέρον ή ευχαρίστηση για δραστηριότητες, απώλεια ή αύξηση σωματικού βάρους, μειωμένη κατανάλωση ή αυξημένη λήψη τροφής, αϋπνία ή υπερυπνία, ψυχοκινητική διέγερση ή ψυχοκινητική επιβράδυνση, κόπωση, απώλεια ενέργειας, αίσθημα αναξιότητας, υπερβολική ενοχή, μειωμένη ικανότητα σκέψης και συγκέντρωσης, αναποφασιστικότητα, τάσεις και σκέψεις αυτοκτονίας.
- ii. Να υπάρχουν τουλάχιστον πέντε ή περισσότερα από τα παραπάνω συμπτώματα. Αυτά να παρουσιάζονται κατά τη διάρκεια του ίδιου δεκαπενθημέρου με συχνότητα σχεδόν κάθε μέρα & στο μεγαλύτερο μέρος της μέρας, αντιπροσωπεύοντας μια αλλαγή στο προηγούμενο επίπεδο της λειτουργίας. Επίσης, πρέπει τουλάχιστον ένα από τα συμπτώματα να είναι η καταθλιπτική διάθεση ή η απώλεια ενδιαφέροντος / ευχαρίστησης.
- iii. Τα συμπτώματα να προκαλούν κλινικά σημαντική δυσφορία ή διαταραχή της λειτουργικότητας του ασθενούς.
- iv. Τα συμπτώματα να μην σχετίζονται με λήψη ουσιών, πένθος ή ιατρικές παθήσεις.

1.4.4. Κλινικές μορφές κατάθλιψης

Η τυποποίηση της κατάθλιψης, είναι θεμελιώδους σημασίας για την σωστή θεραπεία της και βασίζεται στο Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών (DSM - IV- TR) κατηγορικής κατανομής των διπολικών και καταθλιπτικών διαταραχών. Στοιχεία ωστόσο, υποστηρίζουν την πολυδιάστατη προσέγγιση της κατάθλιψης, ως ένα συνεχές φάσμα των επικαλυπτόμενων διαταραχών, που κυμαίνονται από τη διπολική διαταραχή I έως τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (Benazzi F., 2006).

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, υπάρχουν διάφοροι τύποι κατάθλιψης όπως: Διπολική διαταραχή I & II, μονοπολική διαταραχή ή μείζον καταθλιψη, μικτή κατάθλιψη, αγχώδης κατάθλιψη, άτυπη κατάθλιψη, μελαγχολική κατάθλιψη, βραχεία διαλείπουσα κατάθλιψη, ήπια ή ελάσσων καταθλιπτική διαταραχή, εποχιακή κατάθλιψη, δυσθυμική διαταραχή, υποστροφική κατάθλιψη, γεροντική κατάθλιψη, νευρωσική κατάθλιψη, ψυχωσική (παραληρητική) κατάθλιψη, καταθλιπτική εμβροντησία, ενδογενής κατάθλιψη και κατάθλιψη με ψυχοκινητική επιβράδυνση (Benazzi F., 2006 & Χριστοδούλου Γ., 2000).

Οι βασικές και οι περισσότερο μελετημένες κλινικές μορφές της κατάθλιψης είναι (Benazzi F., 2006 & Χριστοδούλου Γ., 2000):

- Μονοπολική συναισθηματική διαταραχή (μείζον καταθλιψη) ή διπολική συναισθηματική διαταραχή (μανιοκατάθλιψη).
- Ήπια ή ελλάσσων κατάθλιψη.
- Δυσθυμική διαταραχή.
- Μεικτή κατάθλιψη.
- Άτυπη κατάθλιψη.

Μονοπολική συναισθηματική διαταραχή (μείζον καταθλιψη) ή διπολική συναισθηματική διαταραχή (μανιοκατάθλιψη)

Η κατάθλιψη που συμβαίνει στα πλαίσια μονοπολικής διαταραχής διαφέρει από αυτήν που συμβαίνει στα πλαίσια διπολικής διαταραχής ως προς την πορεία και το χρόνο. Στη μονοπολική ή μείζονα κατάθλιψη υπάρχει στερεότυπη επανάληψη της καταθλιπτικής φάσης, ενώ στη διπολική διαταραχή ή μανιοκατάθλιψη υπάρχει εναλλαγή φάσεων κατάθλιψης με φάσεις μανίας (Χριστοδούλου Γ., 2000).

Ήπια ή ελάσσων κατάθλιψη

Τα συμπτώματα αυτής της κλινικής μορφής είναι ήπια και η πορεία της στο χρόνο είναι συνεχής (Χριστοδούλου Γ., 2000). Για να συμβαίνει η ήπια κατάθλιψη, θα πρέπει να πληρούνται τουλάχιστον δύο από τα κριτήρια διάγνωσης και λιγότερα από πέντε, σχεδόν κάθε μέρα, για τουλάχιστον δύο εβδομάδες (Benazzi F., 2006).

Δυσθυμική διαταραχή

Όταν η ήπια ή ελάσσων κατάθλιψη διαρκεί περισσότερο από 2 έτη, στη συνέχεια μεταπίπτει σε δυσθυμική διαταραχή (Χριστοδούλου Γ., 2000). Συγκεκριμένα η δυσθυμική διαταραχή είναι χαμηλού βαθμού, επίμονη κατάθλιψη που προκαλεί κλινικά σημαντική δυσφορία ή διαταραχές στη λειτουργία του ασθενούς. Για να προκύπτει η διαταραχή αυτού του τύπου θα πρέπει να υπάρχουν 2 από τα ακόλουθα διαγνωστικά κριτήρια: Καταθλιπτική διάθεση για τουλάχιστον 2 χρόνια, μειωμένη κατανάλωση φαγητού ή υπερφαγία, αϋπνία ή υπερυπνία, μειωμένη ενέργεια, χαμηλή αυτοεκτίμηση, δυσκολία συγκέντρωσης ή δυσκολία στη λήψη αποφάσεων, αίσθημα απελπισίας (Angst J., et al., 2000, Judd L.L., 1998, Angst J. & Merikangas K., 1997).

Μεικτή κατάθλιψη

Η μεικτή κατάθλιψη ορίζεται ως συνδυασμός της κατάθλιψης με τα συμπτώματα μανίας/ υπομανίας. Τα συμπτώματα μανίας/ υπομανίας σε αυτή τη κλινική μορφή συνήθως εμφανίζονται σε μικρότερο βαθμό από αυτόν που απαιτείται για τη διάγνωση της μανίας/ υπομανίας και δεν περιλαμβάνει αυξημένη διάθεση εξ ορισμού (Benazzi F., 2005, Akiskal H.S., et al., 1995, Mantere O., et al., 2004, Ducrey S., et al., 2004, Bottlender R., et al., 2004, Krabbendam L., et al., 2004, Benazzi F. 2004, Benazzi F. 2005, Biondi M., et al., 2005, Sato T., et al., 2005, Serretti A., et al., 2005, Bauer M.S., et al., 2005, Henry C., et al., 2005, Suppes T., et al., 2005, Akiskal H.S., et al., 2005).

Άτυπη κατάθλιψη

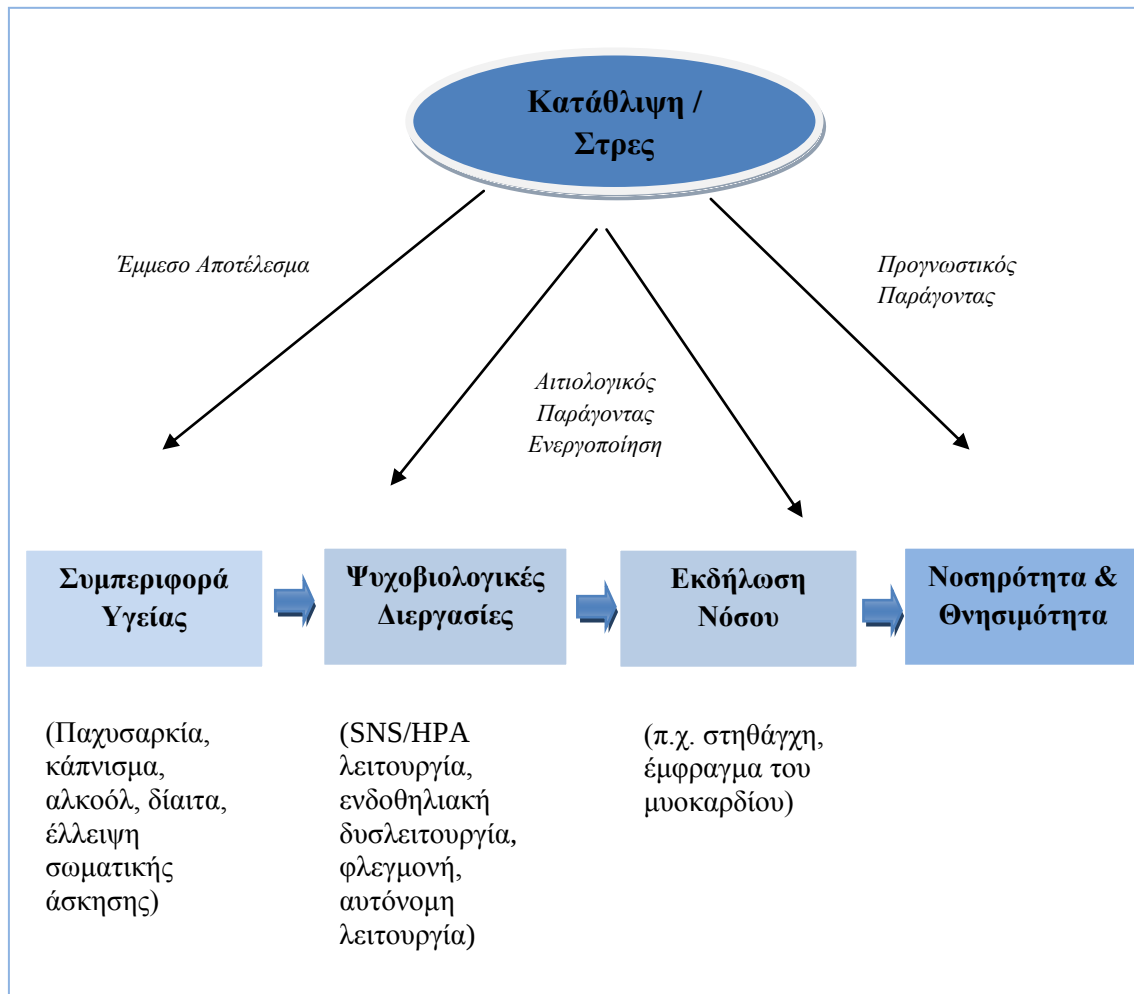
Η άτυπη κατάθλιψη είναι συνήθως παρούσα στις διπολικές διαταραχές καθώς και στην εποχιακή κατάθλιψη. Εμφανίζεται συνήθως σε νεότερα άτομα πάρα σε ηλικιωμένους καθώς έχει μικρότερη ηλικία έναρξης συγκριτικά με τις μη άτυπες

μορφές κατάθλιψης. Έχει περισσότερο διπολικό οικογενειακό ιστορικό σε σχέση με τις μη άτυπες μορφές κατάθλιψης και είναι πιο κοινή στο γυναικείο πληθυσμό. Για να υπάρχει άτυπη κατάθλιψη θα πρέπει να υπάρχουν τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω συμπτώματα: αντιδραστική διάθεση, αύξηση βάρους, αυξημένη πρόσληψη τροφής, υπερυπνία, παράλυση, αίσθημα απόρριψης (Angst J., et al., 2002, Parker G., et al., 2002, Novick J.S., et al., 2005, Angst J., et al., 2006) .

1.4.5. Μηχανισμός σύνδεσης κατάθλιψης με καρδιαγγειακά νοσήματα

Η καρδιαγγειακή νόσος και η κατάθλιψη είναι δυο από τα πιο διαδεδομένα προβλήματα υγείας (Joynt E.K., et al., 2003). Πλήθος μελετών των τελευταίων 15 ετών, επιβεβαιώνουν ότι η κατάθλιψη συνδέεται με τη δυσμενή έκβαση καρδιαγγειακών νόσων, ανεξάρτητα από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνους (Huffman J.C., et al., 2013). Για παράδειγμα, δυο χωριστές συστηματικές ποσοτικές αξιολογήσεις βρήκαν ότι, η κατάθλιψη είναι ένας σημαντικός και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης ΚΑΝ με σχετικό κίνδυνο 1.6 (ΣΚ: 1.64 [95% CI: 1.41 – 1.90] και 1.60 [95% CI: 1.34 – 1.92], αντίστοιχα) σε ασθενείς με κατάθλιψη (Wulsin L.R., et al., 2003, Vander Kooy K., et al., 2007). Επιπροσθέτως, πρόσφατη μετα-ανάλυση ανέδειξε ότι οι καταθλιπτικοί ασθενείς μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου έχουν 2.4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για οποιαδήποτε αιτία θνησιμότητας (ΣΚ 2.38 [95% CI: 1.76 – 3.22) (Van Melle J.P., et al., 2004). Επίσης, σύμφωνα με αποτελέσματα μελετών θα μπορούσαμε να πούμε ότι, τα συμπτώματα της κατάθλιψης είναι προγνωστικοί δείκτες για πρόβλεψη μελλοντικής εμφάνισης στεφανιαίων επεισοδίων σε υγιή άτομα (Joynt E.K., et al., 2003).

Παρά το γεγονός ότι οι καρδιαγγειακές παθήσεις και η κατάθλιψη συνδέονται επιδημιολογικά, ο μηχανισμός συσχέτισης μεταξύ τους δεν είναι τόσο καλά κατανοητός. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα ο μηχανισμός σύνδεσης μπορεί να χωριστεί σε δύο ομάδες (Εικόνα 1.4.5.) που περιλαμβάνουν α) τις συμπεριφορές που σχετίζονται με την κατάσταση της υγείας του ατόμου και β) τις ψυχοβιολογικές διεργασίες του οργανισμού (Hamer M., 2012, Huffman J.C., et al., 2013).

Εικόνα 1.4.5. Πιθανός μηχανισμός σύνδεσης κατάθλιψης με καρδιαγγειακή νόσο (CVD). Πηγή: Hamer M., 2012

α) Πιθανός μηχανισμός “Κατάθλιψης - Καρδιαγγειακής νόσου ” (Συμπεριφορές υγείας)

Ένα από τα μονοπάτια που πιθανόν εξηγεί τη σχέση μεταξύ κατάθλιψης και ΚΑΝ, περιλαμβάνει συμπεριφορές υγείας όπως η μείωση της φυσικής δραστηριότητας, το κάπνισμα, η υπερκατανάλωση αλκοόλ, η κατανάλωση φτωχών σε θρεπτικά συστατικά διατροφών και η έλλειψη συμμόρφωσης σε θεραπείες που σχετίζονται με την ΚΑΝ (Hamer M., 2012).

Ειδικότερα, διάφορες προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι, άτομα με κατάθλιψη επιδεικνύουν χαμηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας τα οποία εξηγούν περισσότερο από 30% του κινδύνου για ΚΑΝ σε αυτούς τους ασθενείς. Για παράδειγμα, ο Kamphuis et al. έδειξε ότι η μειωμένη φυσική δραστηριότητα σε συνδυασμό με κατάθλιψη προκαλεί 33% αύξηση του κινδύνου θνησιμότητας από ΚΑΝ

σε ηλικιωμένους άνδρες. Επίσης σε μια από τις μεγαλύτερες συμπεριφοριστικές μελέτες που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, παρατηρήθηκε ότι η συμπεριφοριστική θεραπεία από μόνη της δεν είχε καμία επίδραση στην ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση μετά από 29 μήνες παρακολούθηση. Όταν όμως, 6 μήνες μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου η συμπεριφοριστική θεραπεία, συνδυάστηκε με φυσική δραστηριότητα, παρατηρήθηκε μείωση του κίνδυνου θνησιμότητας σε ποσοστό πάνω από 50% (Blumenthal J.A., et al., 2004).

Πολύ σημαντικό να αναφερθεί είναι ότι, παράγοντες που επιταχύνουν την εκδήλωση της κατάθλιψης, όπως τα φτωχά κοινωνικά δίκτυα ή διάφορα είδη χρόνιων αντίξοων συνθηκών (άγχος εργασίας), σχετίζονται με κακές συμπεριφορές υγείας όπως η ανθυγιεινή διατροφή, η κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα (Christakis N.A. & Fowler J.H., 2008, Kouvonen A., et al., 2005, Steptoe A., et al., 1998). Το κάπνισμα, το οποίο είναι ένας ιδιαίτερα επιβαρυντικός παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων, αποτελεί μονοπάτι σύνδεσης της κατάθλιψης με τα ΚΑΝ. Αυτό συμβαίνει γιατί το κάπνισμα συχνά χρησιμοποιείται ως μια μορφή αυτοθεραπείας για την καταπολέμηση του άγχους και της κατάθλιψης σε καταθλιπτικούς ασθενείς (Kassel J.D., et al., 2003).

Σχετικά με την έλλειψη συμμόρφωσης σε Ιατρικές θεραπευτικές αγωγές, έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει την πρόγνωση της ΚΑΝ. Σύμφωνα με μελέτες, οι καρδιαγγειακοί ασθενείς με κατάθλιψη είναι πιο πιθανόν να έχουν έλλειψη συμμόρφωσης στις θεραπείες. Επιπροσθέτως, ο Carney et al. βρήκε ότι, οι καταθλιπτικοί ασθενείς με ΚΑΝ ήταν λιγότερο πιθανόν να συμμορφωθούν με σύσταση για καθημερινή λήψη ασπιρίνης συγκριτικά με τους μη καταθλιπτικούς ασθενείς (45% έναντι 69%). Επίσης, διάφορες μελέτες επισημαίνουν ότι, οι καταθλιπτικοί ασθενείς έχουν λιγότερες πιθανότητες να προσκολληθούν σε προγράμματα καρδιακής αποκατάστασης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου (Joynt E.K., et al., 2003).

β) Πιθανός μηχανισμός “Κατάθλιψης – Καρδιαγγειακής νόσου ” (Ψυχοβιολογικές διεργασίες)

Τα καταθλιπτικά συμπτώματα σχετίζονται με αρκετούς παθοφυσιολογικούς δείκτες κινδύνου όπως η δυσλειτουργία του νευροορμονικού και αυτόνομου νευρικού συστήματος (διαταραχές στη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων (HPA)), η δυσλειτουργία του ενδοθελίου, η αυξημένη δραστηριότητα των

αιμοπεταλίων και συσώρευσή τους, η χρόνια συστηματική φλεγμονή και οι επιδράσεις των προερχόμενων από τον εγκέφαλο νευροτροφικών παραγόντων (BDNF) και σχετικών παραγόντων (Joynt K.E., et al., 2003, Huffman J.C., et al., 2013, Shively C.A., et al., 2009).

Χρόνια συστηματική φλεγμονή

Η συμβολή της φλεγμονής στη συνολική ανάπτυξη ΚΑΝ και ιδιαίτερα στην ανάπτυξη οξείας μορφής καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι καλά τεκμηριωμένη (Huffman J.C., et al., 2013).

Υπάρχουν τουλάχιστον δυο πιθανοί μηχανισμοί, με τους οποίους μπορεί να συνδέονται η φλεγμονή, η κατάθλιψη και η ΚΑΝ. Ο πρώτος σχετίζεται με μια νευρωνική ανοσολογική αλληλεπίδραση που μπορεί να προκύψει. Σε ζωικά μοντέλα μετά από επαγωγή κόπωσης, αυξήθηκαν τα επίπεδα της φλεγμονώδους κυτοκίνης ιντερφερόνης άλφα, καθώς αυξήθηκαν και τα εξωκυττάρια επίπεδα της σεροτονίνης στον έσω προμετωπιαίο φλοιό. Η θεραπεία με υποδοχέα αγωνιστή σεροτονίνης (5HT-1A) μειώνει την επίδραση της κόπωσης. Όταν η κατάθλιψη έχει εδραιωθεί, η μειωμένη δράση της σεροτονίνης σε αυτούς του υποδοχείς, μπορεί να συνδέεται με αυξημένες κυτοκίνες και τις επακόλουθες συνέπειες της καρδιαγγειακής έκβασης (Katafuchi T., et al., 2006, Katafuchi T., et al., 2005). Ο δεύτερος πιθανός μηχανισμός αφορά τη σύνδεση των αυξημένων επιπέδων φλεγμονωδών κυτοκινών με την αυξημένη δραστηριότητα ενός ενζύμου που διασπά την τρυπτοφάνη (πρόδρομη ένωση σεροτονίνης) σε κινουρενίνη σε ασθενείς με ΚΑΝ. Αυτό πιθανόν οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα σεροτονίνης εξηγώντας ένα διαφορετικό μονοπάτι σύνδεσης κατάθλιψης, φλεγμονής και ΚΑΝ (Wirleitner B., et al., 2003).

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία

Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση (Skop B. P., et al., 1996). Στην φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου, απελευθερώνεται οξείδιο του αζώτου σε απόκριση της σεροτονίνης, ώστε να εξασφαλιστεί επαρκής ροή αίματος στη στεφανιαία αρτηρία. Σε αντίθεση, η αθηροσκληρωτική αρτηρία δεν μπορεί να φέρει εις πέρας αυτή τη λειτουργία με αποτέλεσμα η αγγειοσυστολή στις αρτηριοσκληρωτικές περιοχές να δημιουργεί μυοκαρδιακή ισχαιμία και στεφανιαία θρόμβωση (Miyata K., et al., 2000).

Η κατάθλιψη έχει επίσης συσχετιστεί με μειωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία σε υγιείς ασθενείς, σε ασθενείς με κίνδυνο για ΚΑΝ και σε ασθενείς με εδραιωμένη ΚΑΝ (Tomfohr L.M., et al., 2011, Cooper D.C., et al., 2010, Sherwood A., et al., 2005, Pizzi C., et al., 2008). Η θεραπευτική παρέμβαση στην κατάθλιψη με εκλεκτικού αναστολής επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) οδηγεί σε βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας σε καταθλιπτικούς ασθενείς με εγκατεστημένη ΚΑΝ. Αυτό υποστηρίζει την άποψη ότι, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να συνδέεται με την επίδραση της κατάθλιψης στις καρδιαγγειακές εκβάσεις (Pizzi C., et al., 2009).

Αυξημένη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων και συσσώρευσή τους

Η προσκόλληση, ενεργοποίηση και συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων είναι σημαντικές συνιστώσες της ΚΑΝ. Μάλιστα η αυξημένη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη στεφανιαίων επεισοδίων. Η σεροτονίνη παίζει βασικό ρόλο στην αιμοπεταλιακή βιολογία μέσω της δέσμευσής με υποδοχείς 5 – υδροξυτρυπταμίνης (5-HT) στα αιμοπετάλια. Στις αθηροσκληρωτικές αρτηρίες, η σεροτονίνη οδηγεί σε συσσωμάτωση αιμοπεταλίων με αποτέλεσμα την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου και μελλοντικών ισχαιμικών καρδιαγγειακών επεισοδίων (Skop B.P., et al., 1996, Miyata K., et al., 2000, Vikenes K., et al., 1999). Συνεπώς σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, η σεροτονίνη μέσω της δραστηριότητάς της στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων συνδέεται με μυοκαρδιακή ισχαιμία και άλλα καρδιαγγειακά συμβάματα. Οι ασθενείς που πάσχουν από μείζονα ή ελάσσονα κατάθλιψη εμφανίζουν αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία, τονίζοντας την ύπαρξη ανωμαλιών στο σύνολο του αίματος και στα αιμοπεταλιακά επίπεδα σεροτονίνης, τις αυξημένες συγκεντρώσεις αιμοπεταλιακών υποδοχέων σεροτονίνης και τα ασυνήθιστα χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλικών μεταφορέων σεροτονίνης (Schins A., et al., 2004, Arora R.C., et al., 1989). Στο σύνολο τους αυτά υποδηλώνουν ότι, τα αιμοπετάλια των καταθλιπτικών ασθενών είναι περισσότερο ευαίσθητα στη σεροτονίνη, λιγότερο ικανά να την αφαιρούν από την κυκλοφορία του αίματος και περισσότερο υπερκινητικά συγκριτικά με τους μη καταθλιπτικούς ασθενείς (Schins A., et al., 2004, Kuijpers P.M.J.C., et al., 2002, Serebruany V.L., et al., 2003). Φαίνεται συνεπώς, ότι σε αυτή τη σεροτονεργική και αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία θα μπορούσε να βασιστεί ο αυξημένος κίνδυνος για ισχαιμικά επεισόδια στους καταθλιπτικούς ασθενείς.

Δυσλειτουργία νευροορμονικού και αυτόνομου νευρικού συστήματος

Ιδιαίτερο ρόλο στη σύνδεση μεταξύ κατάθλιψης και καρδιακής ανεπάρκειας παίζει η νευροορμονική δραστηριότητα (Huffman J.C., et al., 2013). Οι διαταραχές στον άξονα του στρες «συμπαθητικό νευρικό σύστημα και άξονας υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων» είναι ένας εύλογος μηχανισμός σύνδεσης της κατάθλιψης με την ΚΑΝ. Η κατάθλιψη σχετίζεται με μεταβολές στην έκκριση ορμονών και κατεχολαμινών καθώς και με αυξημένη ενεργοποίηση των στρεσογόνων παραγόντων του συμπαθητικού (Hamer M., et al., 2012). Ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών (κυρίως νορεπινεφρίνης) στο αίμα και ίσως αυτό οδηγεί τους ασθενείς αυτούς σε αυξημένη θνησιμότητα όταν πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια (Gold P.W., et al., 2005). Ανωμαλίες στον άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων (HPA) είναι πιθανόν να διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο, καθώς τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης (και αλδοστερόνης) τα οποία παρατηρούνται σε καταθλιπτικούς ασθενείς, συνδέονται με θνησιμότητα από καρδιακή ανεπάρκεια (Kop W.J., et al., 2011). Αυτού του είδους οι υπερκορτιζολαιμίες και οι διαταραχές στον άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων που παρατηρούνται στην κατάθλιψη, μπορούν να επηρεάσουν και άλλες ασθένειες, καθώς οι εν λόγω ανωμαλίες σχετίζονται με την ανάπτυξη και εξέλιξη του μεταβολικού συνδρόμου το οποίο συνδέεται με καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Επιπροσθέτως, ανωμαλίες στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, μπορεί επίσης να συμβάλουν στη σχέση μεταξύ κατάθλιψης και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Η καρδιά είναι ένα όργανο όπου επηρεάζεται από το παρασυμπαθητικό και συμπαθητικό σύστημα. Η αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των δύο αντίθετων συστημάτων, βοηθάει τη καρδιά να ανταπεξέρχεται σε στρεσογόνους παράγοντες (Huffman J.C., et al., 2013). Άτομα με ιστορικό ισχαιμικής καρδιοπάθειας ή καρδιακής ανεπάρκειας, παρουσιάζουν δυσλειτουργία στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, καθώς έχουν εκτός των άλλων και μειωμένη μεταβλητότητα καρδιαγγειακού ρυθμού (HRV) με αποτέλεσμα την αύξηση της θνησιμότητας (Frenneaux M.P. et al., 2004). Καταθλιπτικοί ασθενείς, εμφανίζουν μειωμένη μεταβλητότητα καρδιαγγειακού ρυθμού, ενώ υποδηλώνουν και ανισορροπία μεταξύ συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος όπως και οι καρδιαγγειακοί ασθενείς. Η μείωση στη μεταβλητότητα του καρδιαγγειακού ρυθμού φαίνεται να συνδέεται γραμμικά με τη βαρύτητα της κατάθλιψης (Kemp A.H., et al., 2010,

Glassman A.H., et al., 2007, Dao T.K., et al., 2010). Επίσης μελέτες υποδηλώνουν ότι η κατάθλιψη και τα καρδιαγγειακά νοσήματα συνεπικουρούν στη μείωση της μεταβλητότητας του καρδιαγγειακού ρυθμού. Συνεπώς, η αυξημένη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε ασθενείς με κατάθλιψη και καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε χειρότερες καρδιακές εκβάσεις (Dao T.K., et al., 2010).

Επιδράσεις του προερχόμενου από τον εγκέφαλο νευροτροφικού παράγοντα (BDNF) και των σχετικών παραγόντων.

Ο προερχόμενος από τον εγκέφαλο νευροτροφικός παράγοντας (BDNF) πιθανόν παίζει, σημαντικό ρόλο στη σύνδεση μεταξύ κατάθλιψης και ΚΑΝ. Η κατάθλιψη συνδέεται έντονα με χαμηλά επίπεδα BDNF, καθώς επίσης πιστεύεται ότι η σηματοδότηση του BDNF μεσολαβεί στη νευρογένεση του ιππόκαμπου η οποία έχει συνδεθεί με ανάκτηση της κατάθλιψης (Hashimoto K. 2010, Castren E., et al., 2010). Ο BDNF εκφράζεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα οδηγώντας σε αγγειογένεση και επιβίωση των ενδοθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα την αυξημένη έκφραση του BDNF σε κατάσταση υποξίας. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι ζωτικής σημασίας για την αγγειακή υγεία και όπως σημειώνεται, η ενδοθηλιακή λειτουργία συνδέεται ανεξάρτητα με τις καρδιαγγειακές εκβάσεις (Kim H., et al., 2004). Πολύ σημαντικό ρόλο στη σύνδεση της καρδιάς με τον εγκέφαλο, παίζει ο υποδοχέας εγκεφάλου S-1 (S1R). Ο υποδοχέας αυτός φαίνεται να σχετίζεται με καταθλιπτικές διαταραχές, καθώς έλλειψη αυτού οδηγεί σε κατάθλιψη ενώ παρουσία του οδηγεί σε φυσιολογική συμπεριφορά (μελέτη σε ποντίκια) (Maurice T., et al., 2009). Επίσης, τα μειωμένα επίπεδα του υποδοχέα S1R, έχει φανεί ότι επιδεινώνουν την καρδιακή ανεπάρκεια (μελέτη σε ποντίκια) (Ito K., et al., 2012). Τέλος ο BDNF πιθανόν να είναι ένας σημαντικός μεσολαβητής του άξονα υποθαλάμου – υπόφυσης – επινεφριδίων (HPA) που συνδέει την κατάθλιψη με τα ΚΑΝ (Kunugi H., et al., 2010) .

2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση του ρόλου της κατανομής ω-6/ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου υπό την παρουσία ή όχι κατάθλιψης. Συγκεκριμένα θέλαμε να διερευνήσουμε αν ο λόγος ω-6/ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, δρα προστατευτικά ή επιβαρυντικά στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε καταθλιπτικούς ασθενείς ή μη καταθλιπτικά άτομα, στα 10 έτη παρακολούθησης των συμμετεχόντων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗΣ. Επίσης θέλαμε να διερευνήσουμε, την πιθανή τιμή στην οποία ο λόγος αυτός θα είναι προστατευτικός έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η μελέτη «ΑΤΤΙΚΗ» είναι μια επιδημιολογική μελέτη καταγραφής και παρακολούθησης της υγείας του πληθυσμού της ευρύτερης περιφέρειας των Αθηνών και Πειραιώς, καθώς και των παραγόντων που την επηρεάζουν. Πραγματοποιήθηκε τα έτη 2001-2002 από την Α' Καρδιολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών (Pitsavos C., et al 2003).

3.1. Δείγμα μελέτης Αττικής

Το δείγμα της μελέτης περιλάμβανε 3.042 άτομα από τους 4.056 που κλήθηκαν τυχαία (75% συμμετοχή), από τον Μάιο του 2001 μέχρι τον Αύγουστο του 2002, να συμμετάσχουν στη μελέτη. Το επιδιωκόμενο τελικό μέγεθος του δείγματος προέκυψε ύστερα από ανάλυση στατιστικής ισχύος, ούτως ώστε να επιτρέπεται σε προοπτική παρακολούθηση 10 ετών, η αποτίμηση διαφορών μεγαλύτερων από 10% στον εκτιμώμενο σχετικό κίνδυνο, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μικρότερης του 0,05 (τιμή p) και με στατιστική ισχύ >80%, για ελέγχους δύο κατευθύνσεων. Η δειγματοληψία ήταν τυχαία, και στρωματοποιημένη ανά πόλη (με βάση τον πληθυσμό των Δήμων και Κοινοτήτων της Υπερνομαρχίας ΑΤΤΙΚΗΣ καθώς επίσης και των νομαρχιών Ανατολικής και Δυτικής ΑΤΤΙΚΗΣ), ηλικιακή κατηγορία και φύλο. Με βάση την πληθυσμιακή στρωματοποίηση της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας της Ελλάδος (Ε.Σ.Υ.Ε.) δημιουργήθηκαν «χάρτες» ανά περιοχή μελέτης, έτσι ώστε να προσδιορίζεται επακριβώς ο πληθυσμός-στόχος. Η συνεισφορά των ευρύτερων περιοχών της ΑΤΤΙΚΗΣ στο τελικό δείγμα της μελέτης ήταν η εξής:

- Δήμος Αθηναίων (20%).
- Δήμος Πειραιώς (8%).
- Ευρύτερη περιφέρεια πρωτεύουσας (41%).
 - «Υπόλοιπο» ΑΤΤΙΚΗΣ (29%).
 - Νήσοι Σαρωνικού (2%).

Στο δείγμα συμπεριλήφθηκαν άτομα αστικών, ημιαστικών και αγροτικών περιοχών. Καθώς στην ΑΤΤΙΚΗ διαβιεί περίπου το 40% του πληθυσμού ολόκληρης της χώρας (Ε.Σ.Υ.Ε., 2001), τα αποτελέσματα και επαγόμενα συμπεράσματα από τη μελέτη -και με δεδομένη την αντιπροσώπευση στο δείγμα και ημιαστικών και αγροτικών περιοχών- δύνανται να θεωρούνται γενικεύσιμα για όλη την ηπειρωτική

Ελλάδα, το δε δείγμα ήταν αντιπροσωπευτικό αφού παρατηρήθηκαν ελάχιστονες μόνο, μη στατιστικά σημαντικές διαφορές, ως προς την κατανομή του φύλου και της ηλικίας ανάμεσα στο δείγμα και στον πληθυσμό - στόχο.

Μετά τον ορισμό των περιοχών, ο σχεδιασμός απαιτούσε την τυχαία επιλογή εργασιακών χώρων -δημόσιων και ιδιωτικών-, κέντρων συγκέντρωσης ηλικιωμένων καθώς και δημοτικών χώρων. Κατόπιν, διενεργείτο τυχαία επιλογή ατόμων (με την μέθοδο της δυαδικής ακολουθίας τυχαίων αριθμών όπου 1=ένταξη στην μελέτη, 0=μη ένταξη στην μελέτη), από τις λίστες που είχαν δημιουργηθεί για κάθε χώρο. Με τον τρόπο αυτό, επιτεύχθηκε ελαχιστοποίηση της συμμετοχής εθελοντών στην μελέτη και κατά συνέπεια, περιορισμός του συστηματικού σφάλματος κατά την επιλογή. Το πρωτόκολλο προέβλεπε ακόμα, την επιλογή ενός ατόμου ανά οικογένεια, οικοδομικό συγκρότημα και τετράγωνο.

Από το δείγμα των 3.042 ατόμων που τελικώς ανταποκρίθηκαν στο κάλεσμα της μελέτης «ΑΤΤΙΚΗ», 1.514 ήταν άνδρες (48%) και 1.528 γυναίκες (52%). Οι άνδρες είχαν ηλικία από 18 - 87 έτη ενώ οι γυναίκες 18 - 89 έτη. Τα στοιχεία συγκεντρώθηκαν μέσω συνεντεύξεων με την χρήση τυποποιημένου ερωτηματολογίου, από τους ερευνητές πεδίου (καρδιολόγους, διαιτολόγους και νοσηλευτές). Στη συνέχεια, τα στοιχεία κωδικοποιήθηκαν σε στατιστική βάση δεδομένων που σχεδιάστηκε για τον σκοπό της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ. Μετά την λήψη της συνέντευξης, αποκλείστηκαν από την μελέτη άτομα με ιστορικό καρδιαγγειακής ή άλλης αθηροσκληρωτικής νόσου καθώς και άτομα με γνωστή κακοήθεια. Οι συμμετέχοντες δεν έπασχαν από καμία οξεία νόσο, όπως απλό κοινό κρυολόγημα, οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού, οδοντικά προβλήματα επιπλεγμένα με φλεγμονή, άλλου είδους οξείες λοιμώξεις-φλεγμονές ή κακώσεις, ούτε είχαν υποστεί οποιαδήποτε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή ελάχιστονα χειρουργική πράξη, μία εβδομάδα προ της έναρξης της μελέτης .

3.2. Βιοηθική

Όλα τα άτομα ενημερώθηκαν για τους σκοπούς της μελέτης και έδωσαν την έγκριση τους για την συμμετοχή. Η μελέτη είχε επιπλέον την έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής της Α' Καρδιολογικής Κλινικής, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, πληρώνοντας τις προϋποθέσεις της διακήρυξης του Ελσίνκι (WMA Declaration of Helsinki, 2000).

3.3. Μετρήσιμα χαρακτηριστικά

Μεταξύ άλλων χαρακτηριστικών, στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ μελετήθηκαν και οι ακόλουθοι παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία:

- Δημογραφικά στοιχεία (π.χ. φύλο, ηλικία, μορφωτικό επίπεδο, εισόδημα).
- Καθημερινές ατομικές συνήθειες (φυσική δραστηριότητα και άσκηση, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ κλπ).
- Διατροφικές συνήθειες.
- Σωματομετρικά στοιχεία (π.χ. βάρος, ύψος, δείκτης μάζας σώματος, περίμετρος μέσης και ισχίων).
- Ιατρικό κληρονομικό ιστορικό (ειδικά περί καρδιαγγειακής νόσου και σχετικών παραγόντων κινδύνου).
- Ψυχολογική εκτίμηση.

Στην παρούσα διατριβή το ενδιαφέρον εστιάστηκε στη διερεύνηση του ρόλου της κατανομής ω-6/ω-3 λιπαρών οξέων στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου υπό την παρουσία ή όχι κατάθλιψης. Ακολούθως λοιπόν, εξετάζονται αναλυτικά, μόνον αυτοί οι παράγοντες που αξιοποιήθηκαν από την παρούσα διατριβή και όσοι κρίθηκαν πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες στην προαναφερόμενη σχέση.

3.3.1. Κοινωνικό – Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Ως προς το μορφωτικό τους επίπεδο, οι συμμετέχοντες κατατάχτηκαν σε

- Χαμηλό: < 9 έτη σπουδών
- Μέσο: 10-12 έτη (εκπαίδευση άνω της υποχρεωτικής, δηλαδή, Λύκειο ή τεχνικές σχολές)
- Υψηλό: >12 ετών (πανεπιστημιακές ή άλλες ανώτερες / ανώτατες σχολές).

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

- Χαμηλό: <8.000 ευρώ,
- Μεσαίο: 8.000-10.000 ευρώ,
- Υψηλό: >10.000 ευρώ

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να συζητηθεί ότι προκειμένου να αξιολογηθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια το ΚΟΕ, αναπτύχθηκε ένας σύνθετος δείκτης του ΚΟΕ συνδυάζοντας την εκπαίδευση (πρώτα) και το εισόδημα (μετά). Πολλοί επιστήμονες

έχουν προτείνει ότι η διαστρωμάτωση του ΚΟΕ μέσω του μορφωτικού επιπέδου, και κατόπιν, μέσω του εισοδήματος παρέχει μια καλύτερη κατανόηση της τρέχοντος κοινωνικοοικονομικής κατάστασης των ατόμων. Παραδείγματος χάριν, ένα ιδιαίτερα μορφωμένο άτομο μπορεί, σε μια συγκεκριμένη φάση της ζωής του, να είναι άνεργο, έχοντας κατά συνέπεια χαμηλό εισόδημα. Επιπλέον, η διαστρωμάτωση του ΚΟΕ χρησιμοποιώντας μόνο ένα δείκτη μπορεί να παράγει παραπλανητικά αποτελέσματα ή να παρέχει λιγότερες πληροφορίες (Winkleby M.A., et al, 1992).

3.3.2. Αποτίμηση του τρόπου ζωής

Ως καπνιστές ορίστηκαν αυτοί που κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο ημερησίως. Αυτοί που ορίστηκαν ως περιστασιακοί καπνιστές (λιγότερα από επτά τσιγάρα ανά εβδομάδα) καταγράφηκαν και συνδυάστηκαν με τους καπνιστές, λόγω του μικρού τους αριθμού. Ως μη καπνιστές, θεωρήθηκαν αυτοί που δεν δοκίμασαν στη ζωή τους ούτε ένα τσιγάρο και ως πρώην καπνιστές ορίστηκαν αυτοί που είχαν διακόψει το κάπνισμα, τουλάχιστον ένα χρόνο πριν την ένταξή τους στη μελέτη. Οι σχετικές πληροφορίες σχετικά με τις καπνιστικές συνήθειες συλλέχθηκαν με βάση τυποποιημένο ερωτηματολόγιο που σχεδιάστηκε ειδικά για τη μελέτη (διερευνώντας τα έτη καπνίσματος, τον ημερήσιο αριθμό τσιγάρων, τα αίτια διακοπής καθώς επίσης και την έκθεση σε παθητικό κάπνισμα). Για την πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση, ο αριθμός των τσιγάρων αποδόθηκε σε πακέτα-χρόνια (αριθμός πακέτων τσιγάρων/ημέρα επί χρόνια καπνίσματος), προσαρμοσμένα σε περιεχόμενο νικοτίνης 0.8 mg/τσιγάρο. Όσον αφορά την εκτίμηση της σωματικής δραστηριότητας, χρησιμοποιήθηκε μια συνοπτική έκδοση του Διεθνούς Ερωτηματολογίου Φυσικής Δραστηριότητας (International Physical Activity Questionnaire IPAQ). Καταρχήν, λήφθηκε υπόψη η συχνότητα (φορές ανά εβδομάδα), η διάρκεια (λεπτά ανά φορά) και η ένταση της φυσικής δραστηριότητας, κατά την τελευταία χρονική περίοδο. Η ένταση της σωματικής δραστηριότητας βαθμονομήθηκε με ποιοτικούς όρους σε ελαφρά (<4 Kcal/λεπτό, χαρακτηριστική δραστηριοτήτων όπως το αργό βάδισμα, η στατική ποδηλασία, οι ελαφρές διατάσεις κλπ), μέτρια (4-7 Kcal/ λεπτό: π.χ. γοργό περπάτημα, ποδήλατο υπαίθρου, κολύμβηση μέτριας έντασης) και έντονη (>7 Kcal/ λεπτό: έντονο βάδισμα σε ανωφέρεια, τρέξιμο μεγάλων αποστάσεων, γρήγορη ή αγωνιστική ποδηλασία, γρήγορη κολύμβηση ελεύθερου στυλ κλπ). Οι συμμετέχοντες οι οποίοι δεν δήλωσαν σωματική δραστηριότητα, ορίστηκαν ως φυσικά ανενεργοί (δηλαδή, ότι διάγουν καθιστική ζωή).

Για όλους τους υπόλοιπους, πολλαπλασιάζοντας την εβδομαδιαία συχνότητα, με τη διάρκεια και την ένταση της φυσικής δραστηριότητας, υπολογίστηκε ένας ειδικός δείκτης, το μεταβολικό ισοδύναμο ανά λεπτό άσκησης, για διάρκεια μίας εβδομάδας ή MET (όπου 1 MET αντιστοιχεί στο οξυγόνο που χρησιμοποιεί το σώμα όταν κάθεται).

Με βάση τα τριτημόρια του δείκτη, οι σωματικά δραστήριοι κατατάχθηκαν σε τρεις ομάδες,

- Χαμηλής φυσικής δραστηριότητας (1^ο τριτημόριο)
- Μεσαίας φυσικής δραστηριότητας (2^ο τριτημόριο)
- Υψηλής φυσικής δραστηριότητας (3^ο τριτημόριο).

Στην κατηγορία μεσαίας φυσικής δραστηριότητας κατατάχθηκαν όσοι ανέφεραν ένα από τα τρία ακόλουθα κριτήρια:

- I. Περισσότερες από τρεις μέρες έντονης δραστηριότητας τουλάχιστον 20 λεπτών/ημέρα ή
- II. Περισσότερες από πέντε μέρες μέτριας δραστηριότητας ή περπατήματος τουλάχιστον 30 λεπτών/ημέρα ή
- III. Περισσότερες από πέντε μέρες συνδυασμού βαδίσματος και μέτριας ή έντονης δραστηριότητας που να ξεπερνά τα 600 μεταβολικά ισοδύναμα το λεπτό ανά εβδομάδα.

Στην ομάδα υψηλής φυσικής δραστηριότητας κατατάσσονταν άτομα που αφιέρωναν τουλάχιστον τρεις ημέρες σε φυσική δραστηριότητα, συγκεντρώνοντας τουλάχιστον 1500 MET το λεπτό ανά εβδομάδα ή άτομα, τα οποία επί επτά μέρες διενεργούσαν οποιονδήποτε συνδυασμό βαδίσματος και μέτριας ή έντονης έντασης δραστηριότητα, τέτοιον ώστε να επιτυγχάνουν τουλάχιστον 3000 MET το λεπτό ανά εβδομάδα. Ελήφθη επίσης υπόψη, η ύπαρξη επαγγελματικής σωματικής δραστηριότητας αλλά και οποιαδήποτε μορφή σωματικής δραστηριότητας που δεν σχετιζόταν με το κύριο επάγγελμα (Craig C.L. et al., 2003, Guidelines for the Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire, 2006).

3.3.3. Διατροφικές συνήθειες

3.3.3.1. Διατροφική Αξιολόγηση

Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών στηρίχθηκε σε ένα έγκυρο ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο εβδομαδιαίας καταγραφής της συχνότητας κατανάλωσης των τροφίμων, που συμπληρώθηκε από τους συμμετέχοντες, με την βοήθεια εκπαιδευμένων ατόμων¹. Το ερωτηματολόγιο προερχόταν από το εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, κατόπιν ευγενικής αδειάς, και είναι το ίδιο με αυτό που χρησιμοποιείται και για το Ελληνικό τμήμα της μελέτης Ευρωπαϊκής Προοπτικής Έρευνας για τον Καρκίνο και την διατροφή (EPIC) (Gnardellis C. et al., 1995, Katsouyanni K. et al., 1997).

Ζητήθηκε από όλους τους συμμετέχοντες να αναφέρουν τη μέση ημερήσια ή εβδομαδιαία πρόσληψη διαφόρων τροφίμων που κατανάλωναν στην διάρκεια των τελευταίων δώδεκα μηνών, καθώς και το μέγεθος της μερίδας αυτών (μικρή, μεσαία και μεγάλη, σε σύγκριση με αυτής του εστιατορίου). Κατόπιν, η συχνότητα κατανάλωσης κάθε τροφίμου ποσοτικοποιήθηκε κατά προσέγγιση, αποδιδόμενη σε φορές ανά μήνα. Έτσι, η ημερήσια κατανάλωση πολλαπλασιάστηκε επί τριάντα και η εβδομαδιαία επί τέσσερα ενώ μηδενική τιμή αποδόθηκε σε τρόφιμα που καταναλώνονταν σπάνια ή ουδέποτε. Η κατανάλωση αλκοόλ μετρήθηκε με ποτήρια του κρασιού (100 ml) και ποσοτικοποιήθηκε αναλόγως της πρόσληψης αιθανόλης (γραμμάρια ανά ποτό). Ένα ποτήρι του κρασιού ισοδυναμούσε με συγκέντρωση αιθανόλης 12%.

Τα τρόφιμα -156 φαγητά και ποτά που συνηθίζεται να καταναλώνονται στην Ελλάδα-καθώς και άλλες διατροφικές ερωτήσεις που περιέχονταν στο ερωτηματολόγιο είναι τα ακόλουθα: ψωμί (λευκό ή μαύρο), παξιμάδι, ζυμαρικά, ρύζι και άλλα μη επεξεργασμένα δημητριακά, φρούτα (πορτοκάλια, μανταρίνια, μήλα, αχλάδια, καρπούζι, πεπόνι, ροδάκινο, σταφύλια, βερίκοκα, κεράσια, φράουλες, μπανάνα, σύκα, ανανάς, ακτινίδια, αβοκάντο, φρούτα κομπόστα, φρούτα αποξηραμένα κλπ), λαχανικά (σπανάκι, μαρούλι, λάχανο κλπ), όσπρια (φακές, ρεβίθια, φασόλια κλπ), πατάτες, μικρά

¹ Τα ερωτηματολόγια συχνότητας αποτελούν την συνηθέστερη μέθοδο συλλογής διατροφικών πληροφοριών σε επιδημιολογικές έρευνες διότι αντικατοπτρίζουν διανυγότερα την έκθεση του ατόμου σε διατροφικούς παράγοντες και έτσι επαρκούν για την εκτίμηση συσχετίσεων μεταξύ διατροφής και διατροφο-εξαρτώμενων νοσημάτων, όπως στην παρούσα μελέτη. Αντίθετα, οι μέθοδοι ανάκλησης 24ώρου ή τήρησης ημερολογίου προτιμώνται όταν ο στόχος της έρευνας είναι η σύγκριση της πρόσληψης τροφίμων και θρεπτικών συστατικών διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων ή η παρακολούθηση της αποδοχής διατροφικών συστάσεων από τον πληθυσμό.

ή μεγάλα ψάρια , διάφορα είδη κρέατος (βοδινό, χοιρινό, αρνί, κοτόπουλο) και προϊόντα τους (αλλαντικά κλπ), διάφορα γλυκά (σοκολάτα, κέικ κλπ), γαλακτοκομικά προϊόντα (πλήρη και χαμηλών λιπαρών), όπως τυρί, γάλα, γιαούρτι και τέλος αλκοολούχα ποτά (λικέρ, ουίσκι, βότκα/ τζιν, μπράντι/ κονιάκ, ούζο, κρασί, μπύρα, άλλα ποτά) όπως επίσης ο καφές και το τσάι. Όσον αφορά τα μη αλκοολούχα ποτά και ροφήματα, υπήρχαν ερωτήσεις σχετικά με την κατανάλωση διαφόρων ειδών καφέ και τσαγιού. Όλα τα είδη καφέ (στιγμιαίος, «ελληνικός», φίλτρου ή καπουτσίνο) προσαρμόστηκαν σε όγκο 150 mL και συγκέντρωση καφεΐνης 27,5%. Επίσης, καταγράφηκε η κατανάλωση καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ), αναψυκτικών που περιείχαν καφεΐνη και η κατανάλωση ροφήματος σοκολάτας.

3.3.3.2 Δείκτης αποτίμησης της προσήλωσης στην Μεσογειακή Διατροφή (MedDietScore)

Προκειμένου να περιγραφεί το σύνολο της διατροφής, χρησιμοποιήθηκαν σύνθετοι πίνακες βαθμολόγησης, που είναι απαραίτητοι για την εκτίμηση επιδημιολογικών συσχετίσεων. Στις διάφορες συσχετίσεις τα τρόφιμα παρουσιάζονται συχνά ομαδοποιημένα (π.χ. γαλακτοκομικά, φρούτα, λαχανικά). Ωστόσο, στο επίκεντρο της μελέτης και των διαφόρων συσχετίσεων βρέθηκε κυρίως η Μεσογειακή διατροφή. Το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο ορίστηκε σύμφωνα με την διατροφική πυραμίδα, που έχει προταθεί από το Ανώτατο Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας του Υπουργείου Υγείας και Πρόνοιας (SSHHC Ministry of Health, 1999). Στην βάση της πυραμίδας τοποθετούνται τα συχνά καταναλισκόμενα τρόφιμα και στην κορυφή τα σπανίως. Στο πρότυπο αυτό, βασική πηγή λίπους είναι το ελαιόλαδο (ίσως και άνω του 40% της ολικής ενεργειακής πρόσληψης προέρχεται από το λίπος, ενώ είναι χαρακτηριστική και η υψηλή αναλογία μονοακόρεστων προς κορεσμένα λίπη). Ειδοποιό επίσης στοιχείο του μεσογειακού προτύπου είναι και η μέτρια κατανάλωση οίνου (1-2 κρασοπότηρα ημερησίως, συνοδευτικά συνήθως των γευμάτων). Επιπλέον, παρόλο που η κατανάλωση γάλακτος είναι περιορισμένη, η κατανάλωση τυριού (κυρίως φέτας) και γιαουρτιού είναι σχετικά υψηλές.

Αναλυτικότερα, το συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο συνίσταται σε:

- Καθημερινή κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών και προϊόντων τους (ψωμί ολικής αλέσεως, ζυμαρικά, ρύζι κλπ), λαχανικών (2-3

μερίδες/ημέρα), φρούτων (6 μερίδες/ ημέρα), ελαιολάδου (ως κύριου λίπους της διατροφής) και γαλακτοκομικών προϊόντων (1-2 μερίδες / ημέρα).

- Εβδομαδιαία κατανάλωση ψαριών (4-5 μερίδες/ εβδομάδα), πουλερικών (3-4 μερίδες/ εβδομάδα), όσπριων, ελιών και ξηρών καρπών (3 μερίδες/ εβδομάδα), πατατών, αυγών και γλυκών (3-4 μερίδες / εβδομάδα).
- Μηνιαία κατανάλωση κόκκινου κρέατος και προϊόντων αυτού (4-5 μερίδες / μήνα).

Ακολουθώντας την λογική της Μεσογειακής πυραμίδας εκτιμήθηκε η κατανάλωση 11 ομάδων τροφίμων (με γνώμονα ότι οι τροφές της ίδιας ομάδας έχουν παρόμοια επίπεδα μακροθρεπτικών και ειδικών συστατικών), προκειμένου για κάθε άτομο να υπολογιστεί ο δείκτης αποτίμησης προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή (εύρος: 0-55). Όσο υψηλότερο το διατροφικό σκορ, τόσο μεγαλύτερη η προσήλωση στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο (Panagiotakos D.B. et al., 2006).

Ο δείκτης προέκυπτε ως το άθροισμα των επί μέρους βαθμολογιών για τροφές κοντά και μακριά από το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο καθώς και για το αλκοόλ. Ειδικότερα, βαθμολογήθηκαν με 0-5 καθεμιά από τις 11 ομάδες τροφίμων, ανάλογα με την θέση τους στην διατροφική πυραμίδα (Panagiotakos D.P., et al., 2006). Συγκεκριμένα, τροφές που χαρακτηρίζουν τη Μεσογειακή διατροφή (π.χ. φρούτα ή λαχανικά, όπως αναλύθηκε παραπάνω) βαθμολογήθηκαν με:

- 0, σε περίπτωση μηδενικής ή σπάνιας κατανάλωσης τους,
- 1 για κατανάλωση 1-4 φορές/μήνα,
- 2 για κατανάλωση 5-8 φορές/μήνα,
- 3 για 9-12 φορές/μήνα,
- 4 για 13-18 φορές/μήνα και
- 5 για καθημερινή κατανάλωση.

Αντιθέτως, για την κατανάλωση τροφών που δεν συνάδουν τόσο με την συγκεκριμένη παραδοσιακή διατροφή, όπως το κρέας και τα προϊόντα αυτού, η καθημερινή κατανάλωση τους χαρακτηριζόταν με 0 ενώ με 5, η σπάνια ή μηδενική κατανάλωσή τους. Όσον αφορά τη χρήση αλκοόλ, δόθηκε:

- Βαθμολογία 5, για κατανάλωση λιγότερων από 3 ποτήρια κρασιού/ημέρα (300ml).

- Βαθμολογία 0, για κατανάλωση περισσότερων από 7 ποτήρια κρασιού/ημέρα ή μηδενικής κατανάλωσης.
- Βαθμολογία 1-4, για τις ενδιάμεσες καταναλώσεις, όπως παρουσιάζονται στον πίνακα 3.3.3.2.

Πίνακας 3.3.3.2. Υπολογισμός δείκτη αποτίμησης προσήλωσης στην Μεσογειακή Διατροφή

Πόσο συχνά καταναλώνετε	Συχνότητα κατανάλωσης (μερίδες / μήνα)					
	Ποτέ	1-4	5-8	9-12	13-18	>18
Μη επεξεργασμένα σιτηρά	0	1	2	3	4	5
Πατάτες	0	1	2	3	4	5
Φρούτα	0	1	2	3	4	5
Λαχανικά	0	1	2	3	4	5
Όσπρια	0	1	2	3	4	5
Ψάρια	0	1	2	3	4	5
Κόκκινο κρέας και παράγωγα του	5	4	3	2	1	0
Πουλερικά	5	4	3	2	1	0
Πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα (τυρί, γιαούρτι, γάλα)	5	4	3	2	1	0
	Ποτέ	Σπανίως	<1	1-3	3-5	Καθ/νά
Χρήση ελαιολάδου στο μαγείρεμα (φορές/εβδομάδα)	0	1	2	3	4	5
	<300	300	400	500	600	>700 ή 0
Αλκοολούχα ποτά (ml/ημέρα, όπου 100 ml=12 g αιθανόλης)	5	4	3	2	1	0

Για την ακριβέστερη αριθμητική απεικόνιση της διατροφής των συμμετεχόντων χρησιμοποιήθηκαν σύνθετες βαθμολογίες, οι οποίες είναι απαραίτητες για την αξιολόγηση των επιδημιολογικών συσχετίσεων. Έτσι, χρησιμοποιήθηκε μια τροποποιημένη έκδοση του αρχικού MedDietScore (εύρος 0-55) (Panagiotakos D.B., et al., 2006). Στην τροποποιημένη βαθμολογία που χρησιμοποιήθηκε, στην κατανάλωση πατάτας δόθηκε βαθμολογία 5 για τη συνιστώμενη πρόσληψη των 3 -4 μερίδων την

εβδομάδα (SSHC Ministry of Health 1999), βαθμολογία 4 δόθηκε για 1-2 μερίδες την εβδομάδα, και βαθμολογίες 3-0 δόθηκαν για σπάνια, συχνή, πολύ συχνή και καθημερινή κατανάλωση, αντίστοιχα.

Προκειμένου να υπολογιστεί ο δείκτης αποτίμησης προσήλωσης στη Μεσογειακή διατροφή, η διατροφική αξιολόγηση επαναλήφθηκε στο ίδιο δείγμα. Βάσει πινάκων σύνθεσης τροφίμων, υπολογίστηκε επίσης, η ημερήσια ολική ενεργειακή πρόσληψη των συμμετεχόντων (σε kcal) και το ποσοστό συνεισφοράς κάθε μακροθρεπτικού (Trichopoulou A., 1992, Trichopoulou A., Georga K., 2003). Ειδικά για τα λίπη, υπολογίστηκε η ημερήσια πρόσληψη λίπους (σε γραμμάρια), προερχόμενη από κάθε τύπο, με βάση τον βαθμό κορεσμού του (κορεσμένα, μονοακόρεστα, πολυακόρεστα) και ο λόγος μονοακόρεστων προς κορεσμένα (Trichopoulou A., et al., 1993).

3.3.4. Ανθρωπομετρικά Χαρακτηριστικά

Το ύψος των ατόμων μετρήθηκε μια φορά, στρογγυλοποιημένο στο πλησιέστερο μισό του εκατοστού του μέτρου. Κατά την μέτρηση του αναστήματος, τα άτομα του δείγματος δεν έφεραν υποδήματα, είχαν την πλάτη ίσια και ακουμπισμένη σε μέτρο του τοίχου και τους οφθαλμούς να κοιτάζουν ίσια εμπρός. Το βάρος των ατόμων -χωρίς υποδήματα, με ελαφρά ένδυση- μετρήθηκε μια φορά, με ράβδο εξισορρόπησης. Η ζυγαριά ρυθμιζόταν και ελεγχόταν πριν και μετά από κάθε ζύγιση. Οι μετρήσεις στρογγυλοποιήθηκαν στην πλησιέστερη εκατοντάδα γραμμαρίων.

Στη συνέχεια, ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) υπολογίστηκε ως το πηλίκο του βάρους (σε χιλιόγραμμα) προς το τετράγωνο του ύψους (σε μέτρα). Σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες, ως παχυσαρκία ορίζεται δείκτης μάζας σώματος $> 29,9 \text{ Kg/m}^2$ ενώ υπέρβαρο χαρακτηρίζεται το άτομο με δείκτη μάζας σώματος $25-29,9 \text{ Kg/m}^2$ (WHO 1997).

Μετρήθηκε επίσης η περίμετρος μέσης σε εκατοστά (στο μέσο μεταξύ 12^{ου} πλευρού και λαγόνιας ακρολοφίας), καθώς και η περίμετρος ισχίων, στο πιο προεξέχον σημείο. Οι περίμετροι αυτές χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της κεντρικής παχυσαρκίας. Ως κεντρική παχυσαρκία ορίστηκε ο λόγος περίμετρος μέσης προς περίμετρο ισχίων (Π.Μ/Π.Ι.) $\geq 0,95$ στους άνδρες και $\geq 0,8$ στις γυναίκες (Dobbelsteyn C. et al., 2001).

3.3.5. Κλινικά Χαρακτηριστικά

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε στο τέλος της φυσικής εξέτασης κι αφού ο εξεταζόμενος βρισκόταν σε καθιστή θέση τουλάχιστον για 30 λεπτά. Λαμβανόταν από καρδιολόγο, τρεις φορές στο δεξί χέρι, το οποίο έπρεπε να είναι χαλαρό και καλά υποστηριζόμενο από τραπέζι- σε γωνία 45° από τον κορμό (με τη χρήση σφυγμομανομέτρου ELKA, της γερμανικής εταιρείας Von Schlieben Co). Αν για κάποιο λόγο, η μέτρηση γινόταν στο άλλο χέρι, αυτό σημειωνόταν στην κάρτα-ερωτηματολόγιο του ατόμου. Επίσης, σημειωνόταν τυχόν διαφορά στη ψηλάφηση του σφυγμού στις κερκιδικές αρτηρίες των δύο χεριών, οπότε σ' αυτήν την περίπτωση, η αρτηριακή πίεση μετριόταν και στα δύο άκρα. Ο χρόνος που μεσολαβούσε μεταξύ των μετρήσεων ήταν ακριβώς όσος απαιτείτο για την καταγραφή της προηγούμενης μέτρησης και το πλήρες ξεφούσκωμα της περιχειρίδας. Προ της μέτρησης της αρτηριακής πίεσεως ελεγχόταν ότι η στήλη υδραργύρου ήταν στο 0 mmHg της κλίμακας, όταν η περιχειρίδα ήταν εντελώς ξεφουσκωμένη. Το επίπεδο της συστολικής αρτηριακής πίεσης καθοριζόταν από τον πρώτο ήχο καλής ακουστικής ποιότητας, ενώ η διαστολική πίεση από την πλήρη εξαφάνιση των επαναλαμβανόμενων ήχων (φάση V). Αλλαγές στην ένταση των ήχων δεν αξιολογήθηκαν. Τα άτομα με μέσα επίπεδα αρτηριακής πίεσεως ίσα ή μεγαλύτερα των 140/90 mm Hg καθώς και εκείνοι υπό αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή κατατάχθηκαν στους υπερτασικούς, σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική των επιδημιολογικών μελετών (JNC, 2003).

Ως υπερχοληστερολαιμία ορίστηκαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης νηστείας >200 mg/dl ή η λήψη υπολιπιδαιμικών φαρμάκων (NCEP, 2002). Η ύπαρξη επιπέδων σακχάρου νηστείας >125 mg/dl ή αντιδιαβητικής –διαιτητικής ή φαρμακευτικής - αγωγής έθετε την διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη ενώ καθώς υπήρχαν δεδομένα μόνο για τη γλυκόζη νηστείας, ως προ-διαβήτη ορίστηκε η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) για τιμές σακχάρου 100-125 mg/dl (ADA, 2006).

Ως μεταβολικό σύνδρομο ορίστηκε η συνύπαρξη τουλάχιστον τριών χαρακτηριστικών από τα εξής: 1) Κεντρικού τύπου παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης για τους άνδρες >102 cm και για τις γυναίκες >88 cm), 2) Τριγλυκερίδια ορού >150 mg/dl (ή χρήση φαρμάκων για υπερτριγλυκεριδαιμία) 3) HDL-χοληστερόλη <40 mg/dl στους άνδρες και <50 mg/dl στις γυναίκες (ή χρήση αναλόγων φαρμάκων) 4) Συστολική αρτηριακή πίεση ≥ 130 ή διαστολική ≥ 85 mmHg (ή αντιυπερτασική αγωγή) και 5)

Επίπεδα γλυκόζης νηστείας >100 mg (ή χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων) (Grundy S.M., et al., 2005).

3.3.6. Ψυχολογική αξιολόγηση

Η ψυχολογική αξιολόγηση έγινε με βάση την κλίμακα κατάθλιψης του Zung Self-Rating Depression (ZDRS), για την κατάταξη και εκτίμηση της κατάθλιψης, η οποία αποτελείται από 20 ερωτήσεις. Οι εθελοντές κλίθηκαν να απαντήσουν πόσο συχνά (Σχεδόν ποτέ, Μερικές φορές, Συχνά, Σχεδόν πάντοτε) τους τελευταίους 3 μήνες (90 ημέρες):

1. Νιώθω αποκαρδιωμένος και κακόκεφος.
2. Το πρωί νιώθω πάντα καλύτερα.
3. Κλαίω ή συγκινούμαι.
4. Δυσκολεύομαι να κοιμηθώ το βράδυ.
5. Τρώω τις ίδιες ποσότητες με παλιά.
6. Μου αρέσει να βρίσκομαι με ελκυστικές γυναίκες.
7. Παρατηρώ ότι χάνω βάρος.
8. Αντιμετωπίζω πρόβλημα δυσκοιλιότητας.
9. Έχω πιο αυξημένους καρδιαγγειακούς παλμούς από παλιά.
10. Κουράζομαι χωρίς ιδιαίτερο λόγο.
11. Η σκέψη μου είναι καθαρή όπως παλιά.
12. Μου είναι εύκολο να κάνω τα πράγματα που έκανα και παλιά.
13. Είμαι ανήσυχος και υπερκινητικός.
14. Είμαι αισιόδοξος για το μέλλον.
15. Είμαι πιο ευερέθιστος από παλιά.
16. Παίρνω εύκολα αποφάσεις.
17. Νιώθω χρήσιμος και αναγκαίος.
18. Η ζωή μου είναι αρκετά πλήρης.
19. Νιώθω ότι αποτελώ βάρος για τους άλλους.
20. Ακόμα χαίρομαι συνήθειες όπως παλιά.

Οι ερωτήσεις βαθμολογήθηκαν με κλίμακα 1-4. Με τη βαθμολόγηση των 20 ερωτήσεων υπολογίστηκε το συνολικό ψυχολογικό σκορ.

Συνολικό σκορ: 25-49 Φυσιολογικό, 50-59 Ήπια κατάθλιψη, 60-69 Μέτρια κατάθλιψη, 70 και άνω Μείζονα Κατάθλιψη. (Fountoulakis K.N., et al., J Affect Disord 2007).

3.4. Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση, ενώ οι ποιοτικές-κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές ή συχνότητες (%). Ο έλεγχος χ^2 και ο έλεγχος t-test του Student, χρησιμοποιήθηκαν για την σύγκριση των κατηγορικών και των συνεχών μεταβλητών που ακολουθούν την κανονική κατανομή. Η κανονικότητα των συνεχών μεταβλητών αξιολογήθηκε γραφικά. Οι εκτιμήσεις σχετικά με το ρόλο της κατανομής ω -6/ ω -3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου υπό την παρουσία ή όχι κατάθλιψης, πραγματοποιήθηκαν βάσει του υπολογισμού των σχετικών λόγων και των αντίστοιχων 95% Διαστημάτων Εμπιστοσύνης (ΔΕ), μέσω ανάλυσης λογαριθμιστικής παλινδρόμησης. Για τους υπολογισμούς χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό IBM PASW STATISTIC SPSS v. 19.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατά τη διάρκεια των ετών 2012-2013 πραγματοποιήθηκε ο 10ετής επανέλεγχος της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ. Από τους 3.042 συμμετέχοντες, βρέθηκαν 2.583 στην επανεξέταση, εκ των οποίων τα 2.009 άτομα συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανάλυση (οι υπόλοιποι εξαιρέθηκαν λόγω ελλειπουσών τιμών). Από αυτά τα άτομα τα 996 ήταν άνδρες και τα 1.013 ήταν γυναίκες. Παρακάτω παρουσιάζονται τα αρχικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ σύμφωνα με το αν εμφάνισαν καρδιαγγειακά νοσήματα ή όχι στα 10 έτη.

4.1. Περιγραφικά Χαρακτηριστικά

Ο Πίνακας 4.1. παρουσιάζει την κατανομή των κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ.

Πίνακας 4.1. Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης (N = 2009).

	Εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στα 10 έτη	Χωρίς καρδιαγγειακή νόσο	P
N	299 (14.9%)	1710 (85.1%)	
Ηλικία (έτη)	58 ± 13	43 ± 13	<0.001
Φύλο			<0.001
<i>Ανδρες</i>	183 (61.2%)	813 (47.5%)	
<i>Γυναίκες</i>	116 (38.8%)	897 (52.5%)	
Έτη σπουδών	10.4 ± 4.2	12.5 ± 3.5	<0.001
Οικονομική κατάσταση			<0.001
<i>Χαμηλή εκπαίδευση, Χαμηλό εισόδημα</i>	23 (15.8%)	58 (5.5%)	
<i>Χαμηλή εκπαίδευση, Μεσαίο εισόδημα</i>	12 (8.2%)	49 (4.6%)	
<i>Χαμηλή εκπαίδευση, υψηλό εισόδημα</i>	8 (5.5%)	29 (2.7%)	
<i>Μέτρια εκπαίδευση, Χαμηλό εισόδημα</i>	11 (7.5%)	132 (12.5%)	
<i>Μέτρια εκπαίδευση, Μεσαίο εισόδημα</i>	27 (18.5%)	184 (17.4%)	
<i>Μέτρια εκπαίδευση, Υψηλό εισόδημα</i>	26 (17.8%)	174 (16.4%)	

<i>Υψηλή εκπαίδευση, χαμηλό εισόδημα</i>	2 (1.4%)	49 (4.6%)
<i>Υψηλή εκπαίδευση, Μεσαίο εισόδημα</i>	5 (3.4%)	108 (10.2%)
<i>Υψηλή εκπαίδευση, Υψηλό εισόδημα</i>	32 (21.9%)	277 (26.1%)

Η δεκαετής επίπτωση της ΚΑΝ ήταν 14.9%. Διαφορά παρατηρείται όσον αφορά την ηλικία ($p < 0.001$), τα άτομα που εμφάνισαν τη νόσο είχαν κατά την ένταξη τους στη μελέτη μέση ηλικία 58 ± 13 , ενώ τα άτομα που δεν νόσησαν είχαν μέση ηλικία 43 ± 13 . Επίσης, το φύλο φάνηκε ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου, καθώς οι άνδρες αποτελούν το 61.2% των ατόμων που νόσησαν σε σύγκριση με τις γυναίκες που αποτελούν το 38.8% ($p < 0.001$). Παράλληλα, σημαντική διαφορά βρέθηκε στο μορφωτικό επίπεδο, στα έτη σπουδών καθώς και στην οικονομική κατάσταση μεταξύ των δυο ομάδων ($p < 0.001$).

Ο Πίνακας 4.1.2 παρουσιάζει την κατανομή των χαρακτηριστικών του τρόπου ζωής και των διατροφικών συνηθειών σχετικά με την εβδομαδιαία κατανάλωση ψαριού και το λόγο ω-6/ω-3 PUFA των συμμετεχόντων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ.

Πίνακας 4.1.2. Κατανομή των χαρακτηριστικών του τρόπου ζωής και των διατροφικών συνηθειών σχετικά με την εβδομαδιαία κατανάλωση ψαριού και το λόγο ω-6/ω-3 PUFA των συμμετεχόντων (N = 2009).

	Εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στα 10 έτη (N = 299)	Χωρίς καρδιαγγειακή νόσο (N = 1710)	P
Καπνιστικές συνήθειες			0.52
<i>Καπνιστές</i>	169 (56.5%)	932 (54.5%)	
<i>Μη καπνιστές</i>	130 (43.5%)	777 (45.5%)	
Παθητικό κάπνισμα			0.09
<i>Έκθεση σε καπνό</i>	94 (69.6%)	812 (76.2%)	
<i>Μη έκθεση σε καπνό</i>	41 (30.4%)	254 (23.8%)	
Φυσική Δραστηριότητα			0.71
<i>Καθιστική Ζωή</i>	180 (60.2%)	1010 (59.1%)	
<i>Φυσικά δραστήριοι</i>	119 (39.8%)	700 (40.9%)	
Ψυχολογική Αξιολόγηση (ZDRS Score: 20-80)			0.02
<i>Μη καταθλιπτικοί (Score20-49)</i>	36 (87.8%)	457 (96.6%)	
<i>Ήπια κατάθλιψη(Score50-59)</i>	4 (9.8%)	13 (2.7%)	
<i>Μέτρια κατάθλιψη(Score60-69)</i>	1 (2.4%)	3 (0.6%)	
<i>Μείζονα Κατάθλιψη(Score>=70)</i>	0 (0%)	0 (0%)	
Κατάθλιψη (εύρος 20-80)	36.3 ± 9.8	35.2 ± 7.3	0.36
Med Diet Score (εύρος 0-55)	22.8 ± 6.5	26.3 ± 6.2	<0.001
Κατανομή ω-6/ω-3	14.0 ± 4.8	13.6 ± 3.9	0.66
Κατανάλωση Ψαριού (μερίδες ανά εβδομάδα)	2.03 ± 1.08	2.17 ± 1.32	0.36

*Φ.Δ.: Φυσική Δραστηριότητα

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης, οι δυο ομάδες διέφεραν μεταξύ τους ως προς τα επίπεδα κατάθλιψης ($p = 0.02$) και την προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή (MedDietScore) ($p < 0.001$). Αναλυτικότερα, το μεγαλύτερο ποσοστό εκ των καταθλιπτικών εμφάνισαν ΚΑΝ στα 10 έτη. Επίσης, τα άτομα που εμφάνισαν τη νόσο στα 10 έτη είχαν χαμηλότερη μέση προσκόλληση στην Μεσογειακή διατροφή, ενώ όσοι δεν εμφάνισαν είχαν υψηλότερη. Στα υπόλοιπα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων.

Ο Πίνακας 4.1.3. παρουσιάζει την κατανομή των κλινικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ.

Πίνακας 4.1.3. Κατανομή των κλινικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων (N = 2009).

	Εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στα 10 έτη (N = 299)	Χωρίς καρδιαγγειακή νόσο (N = 1710)	p
Δ.Μ.Σ. (kg/m²)	27.9 ± 4.4	26.0 ± 4.4	<0.001
Οικογενειακό Ιστορικό ΚΑΝ (Ναι/Όχι)	54 (52.4%)	230 (39.3%)	0.02
Σακχαρώδης Διαβήτης (Ναι/Όχι)	60 (20.1%)	79 (4.6%)	<0.001
Υπέρταση (Ναι/Όχι)	143 (51.4%)	452 (28.1%)	<0.001
Υπερχοληστερολαιμία (Ναι/Όχι)	171 (57.2%)	682 (39.9%)	<0.001

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα φάνηκε διαφορά μεταξύ των όσων εμφάνισαν ΚΑΝ και όσων δεν εμφάνισαν, στο Δείκτη Μάζας Σώματος ($p < 0.001$), στην ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου ($p = 0.02$), στην ύπαρξη Σακχαρώδους Διαβήτη ($p < 0.001$), Υπέρτασης ($p < 0.001$) και Υπερχοληστερολαιμίας ($p < 0.001$). Συγκεκριμένα, τα άτομα που εμφάνισαν τη νόσο στα 10 έτη είχαν υψηλότερο μέσο Δείκτη μάζας σώματος σε σχέση με αυτούς που δεν την εμφάνισαν. Επίσης, το ποσοστό των ατόμων με οικογενειακό ιστορικό ΚΑΝ που εμφάνισε τη νόσο ήταν 52.4% ενώ το

ποσοστό που δεν εμφάνισε αντιστοιχούσε στο 39.3%. Παράλληλα το ποσοστό των διαβητικών που εμφάνισαν ΚΑΝ ήταν περίπου 4 φορές μεγαλύτερο σε σχέση με αυτό των διαβητικών που δεν εμφάνισαν ΚΑΝ (20.1% έναντι 4.6%). Επιπροσθέτως, το ποσοστό των υπέρτασικών και υπερχοληστερολαιμικών ατόμων που εμφάνισαν την νόσο ήταν περίπου διπλάσιο συγκριτικά με το ποσοστό των ατόμων που δεν εμφάνισαν τη νόσο στα 10 έτη, (51.4% έναντι 28.1%) και (57.2% έναντι 39.9) αντίστοιχα.

4.2. Πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση

4.2.1. Αποτελέσματα πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την κατανομή ω -6/ ω -3.

Αποτελέσματα από την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση που αναπτύχθηκε για την αξιολόγηση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ανάλογα με την κατανομή ω -6/ ω -3 PUFA.

Πίνακας 4.2.1.1. Αποτελέσματα από την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση που αναπτύχθηκε για την αξιολόγηση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ανάλογα με την κατανομή ω -6/ ω -3 PUFA έπειτα από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (N = 2009).

	β	T.Σ.	Wald	Df	p	Σ.Λ.	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
							Κατώτερο	Ανώτερο
Κατανομή ω-6/ω-3 (για κάθε μονάδα αύξησης)	0.146	0.076	3.718	1	0.05	1.15	0.99	1.34
Ηλικία (για κάθε ένα έτος)	0.023	0.032	0.539	1	0.46	1.02	0.96	1.08
Φύλο (Ανδρες έναντι Γυναικών)	0.618	0.776	0.634	1	0.42	1.85	0.40	8.48
MedDiet Score (για κάθε μια μονάδα, εύρος 0-55)	-0.108	0.078	1.920	1	0.16	0.89	0.77	1.04
Οικογενειακό ιστορικό KAN (ναι έναντι όχι)	0.070	0.269	0.068	1	0.79	1.07	0.63	1.81

Δ.Ε.: Διάστημα Εμπιστοσύνης, T.Σ.: Τυπικό Σφάλμα, Σ.Λ.: Σχετικός Λόγος, df: βαθμοί ελευθερίας.

Λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία, το φύλο, την προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα και το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (KAN) των συμμετεχόντων, η ανάλυση έδειξε ότι η κατανομή ω -6/ ω -3 συσχετίζεται επιβαρυντικά στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (ΣΛ: 1.15, 95% ΔΕ: 0.99 – 1.34) στα 10 έτη παρακολούθησης. Συγκεκριμένα, αύξηση της κατανομής ω -6/ ω -3 κατά μια μονάδα οδηγεί σε αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά 15%. Όταν επιχειρήθηκε να συμπεριληφθεί στο μοντέλο ο δείκτης κατάθλιψης (Zung), το μοντέλο

δεν συνέκλινε λόγω περιορισμένου δείγματος. Το ίδιο συνέβη και όταν επιχειρήθηκε κατηγοριοποίηση ανά επίπεδο κατάθλιψης.

Πίνακας 4.2.1.2. Αποτελέσματα από την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση που αναπτύχθηκε για την αξιολόγηση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ανάλογα με την κατανομή του λόγου ω -6/ ω -3 PUFA έπειτα από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (N = 2009).

	β	T.Σ.	Wald	Df	p	Σ.Λ.	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
							Κατώτερο	Ανώτερο
Κατανομή ω-6/ω-3 (για κάθε μονάδα αύξησης)	0.051	0.047	1.171	1	0.27	1.05	0.96	1.15
Ηλικία (για κάθε ένα έτος)	0.067	0.018	13.403	1	0.000	1.06	1.03	1.10
Φύλο (Άνδρες έναντι Γυναικών)	0.894	0.478	3.505	1	0.06	2.44	0.95	6.23
MedDiet Score (για κάθε μια μονάδα, εύρος 0-55)	-0.053	0.038	1.893	1	0.16	0.94	0.88	1.02
Φυσική δραστηριότητα (ναι έναντι όχι)	-0.511	0.452	1.283	1	0.25	0.60	0.24	1.45

Δ.Ε.: Διάστημα Εμπιστοσύνης, T.Σ.: Τυπικό Σφάλμα, Σ.Λ.: Σχετικός Λόγος, df: βαθμοί ελευθερίας.

Έπειτα από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, την προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα και την φυσική δραστηριότητα, παρατηρήθηκε ότι η κατανομή ω -6/ ω -3 μπορεί να επιδρά επιβαρυντικά στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων (ΣΛ: 1.05, ΔΕ: 0.96 - 1.15). Απουσία του παράγοντα οικογενειακό ιστορικό ΚΑΝ από το μοντέλο, η πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, ήταν 5% για κάθε μονάδα αύξησης της κατανομής ω -6/ ω -3.

Επιπλέον από τα παραπάνω αποτελέσματα φαίνεται ξεκάθαρα η επιβαρυντική δράση της ηλικίας στην πιθανότητα εμφάνισης ΚΑΝ (ΣΛ:1.06, ΔΕ: 1.03 – 1.10) (πίνακας 4.2.1.2.). Όταν το μοντέλο προσαρμόστηκε έκτος των παραπάνω πιθανών παραγόντων κινδύνου και για κατάθλιψη (πίνακας 4.2.1.3.), δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση της κατανομής ω -6/ ω -3 στην πιθανότητα εμφάνισης ΚΑΝ. Όταν επιχειρήθηκε κατηγοριοποίηση ανά επίπεδο κατάθλιψης τα μοντέλα δεν συνέκλιναν λόγω περιορισμένου δείγματος.

Πίνακας 4.2.1.3. Αποτελέσματα από την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση που αναπτύχθηκε για την αξιολόγηση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ανάλογα με την κατανομή του λόγου ω -6/ ω -3 PUFA έπειτα από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της φυσικής δραστηριότητας και του δείκτη κατάθλιψης (Zung) (N = 2009).

	β	T.Σ.	Wald	df	p	Σ.Λ.	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
							Κατώτερο	Ανώτερο
Κατανομή ω-6/ω-3 (για κάθε μονάδα αύξησης)	-0.006	0.151	0.002	1	0.96	0.99	0.74	1.33
Ηλικία (για κάθε ένα έτος)	0.025	0.047	0.284	1	0.59	1.02	0.93	1.12
Φύλο (Άνδρες έναντι Γυναικών)	1.156	1.375	0.707	1	0.40	3.17	0.21	46.99
MedDiet Score (για κάθε μια μονάδα, εύρος 0-55)	-0.029	0.093	0.095	1	0.75	0.97	0.81	1.16
Φυσική δραστηριότητα (ναι έναντι όχι)	-0.880	1.249	0.496	1	0.48	0.41	0.03	4.79
Κατάθλιψη (για κάθε μια μονάδα, εύρος 20-80)	0.013	0.085	0.025	1	0.87	1.01	0.85	1.19

Δ.Ε.: Διάστημα Εμπιστοσύνης, T.Σ.: Τυπικό Σφάλμα, Σ.Λ.: Σχετικός Λόγος, df: βαθμοί ελευθερία.

4.2.2. Αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την εβδομαδιαία κατανάλωση ψαριού.

Πίνακας 4.2.2.1. Αποτελέσματα από την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση που αναπτύχθηκε για την αξιολόγηση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ανάλογα με την εβδομαδιαία κατανάλωση ψαριού έπειτα από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (N = 2009).

	β	T.S.	Wald	df	p	Σ.Λ.	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
							Κατώτερο	Ανώτερο
Κατανάλωση Ψαριού (μερίδες ανά εβδομάδα)	-0.172	0.194	0.786	1	0.37	0.84	0.57	1.23
Ηλικία (για κάθε ένα έτος)	0.044	0.021	4.521	1	0.03	1.04	1.00	1.08
Φύλο (Άνδρες vs Γυναϊκών)	0.309	0.415	0.553	1	0.45	1.36	0.60	3.07
MedDietScore (για κάθε μια μονάδα, εύρος 0-55)	-0.041	0.034	1.421	1	0.23	0.96	0.89	1.02
Υπερχοληστερολαιμία (ναι έναντι όχι)	0.017	0.395	0.002	1	0.96	1.01	0.46	2.20
Υπέρταση (ναι έναντι όχι)	0.177	0.403	0.193	1	0.66	1.19	0.54	2.62
Καπνιστές έναντι μη Καπνιστών	0.886	0.429	4.260	1	0.03	2.42	1.04	5.62
Φυσική Δραστηριότητα (ναι έναντι όχι)	-0.191	0.375	0.259	1	0.61	0.82	0.39	1.72
Έτη σπουδών (για κάθε ένα έτος)	-0.120	0.050	5.732	1	0.01	0.88	0.80	0.97
Οικογενειακό Ιστορικό ΚΑΝ (ναι έναντι όχι)	0.090	0.124	0.528	1	0.46	1.09	0.85	1.39

Δ.Ε.: Διάστημα Εμπιστοσύνης, T.S.: Τυπικό Σφάλμα, Σ.Λ.: Σχετικός Λόγος, df: βαθμοί ελευθερίας.

Σύμφωνα με την ανωτέρω πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, αφού ελήφθησαν υπόψη οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου: Ηλικία, φύλο, προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα, υπερχοληστερολαιμία, υπέρταση, καπνιστικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, μορφωτικό επίπεδο και οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, φάνηκε η προστατευτική επίδραση της κατανάλωσης ψαριού στην πιθανότητα εμφάνισης ΚΑΝ έπειτα από τα 10 έτη παρακολούθησης αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (ΣΛ: 0.84, ΔΕ: 0.57 – 1.23). Ως επιβαρυντικοί παράγοντες στην πιθανότητα εμφάνισης ΚΑΝ ήταν η ηλικία (ΣΛ: 1.04, ΔΕ: 1.00 – 1.08), όπου για κάθε έτος αύξησης της ηλικίας, η πιθανότητα για εμφάνιση ΚΑΝ αυξάνει κατά 4%, και το

κάπνισμα (ΣΛ: 2.42, ΔΕ: 1.04 – 5.62). Αντίθετα, προστατευτική δράση στην πιθανότητα εμφάνισης ΚΑΝ, παρατηρήθηκε να έχει το μορφωτικό επίπεδο (ΣΛ: 0.88, ΔΕ: 0.80 – 0.97).

Πίνακας 4.2.2.2. Αποτελέσματα από την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση που αναπτύχθηκε για την αξιολόγηση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ανάλογα με την εβδομαδιαία κατανάλωση ψαριού έπειτα από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένου του δείκτη κατάθλιψης (Zung) (N = 2009).

	β	T.Σ.	Wald	df	p	Σ.Λ.	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
							Κατώτερο	Ανώτερο
Κατανάλωση Ψαριού (μερίδες ανά εβδομάδα)	-0.599	0.372	2.588	1	0.10	0.54	0.26	1.14
Ηλικία (για κάθε ένα έτος)	0.036	0.031	1.356	1	0.24	1.03	0.97	1.10
Φύλο (Άνδρες vs Γυναίκων)	1.055	0.605	3.044	1	0.08	2.87	0.87	9.39
MedDietScore (για κάθε μια μονάδα, εύρος 0-55)	-0.033	0.045	0.552	1	0.45	0.96	0.88	1.05
Υπερχοληστερολαιμία (ναι έναντι όχι)	-0.097	0.563	0.029	1	0.86	0.90	0.30	2.73
Υπέρταση (ναι έναντι όχι)	0.351	0.543	0.418	1	0.51	1.42	0.49	4.11
Καπνιστές έναντι μη Καπνιστών	0.643	0.579	1.237	1	0.26	1.90	0.61	5.91
Φυσική Δραστηριότητα (ναι έναντι όχι)	-0.027	0.523	0.003	1	0.95	0.97	0.34	2.71
Έτη σπουδών (για κάθε ένα έτος)	-0.061	0.072	0.716	1	0.39	0.94	0.81	1.08
Οικογενειακό Ιστορικό ΚΑΝ (ναι έναντι όχι)	0.152	0.158	0.921	1	0.33	1.16	0.85	1.58
Κατάθλιψη (για κάθε μια μονάδα, εύρος 20-80)	0.051	0.034	2.235	1	0.13	1.05	0.98	1.12

Δ.Ε.: Διάστημα Εμπιστοσύνης, T.Σ.: Τυπικό Σφάλμα, Σ.Λ.: Σχετικός Λόγος, df: βαθμοί ελευθερίας.

Σύμφωνα με την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, αφού ελήφθησαν υπόψη οι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες: Ηλικία, φύλο, προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα, υπερχοληστερολαιμία, υπέρταση, καπνιστικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, μορφωτικό επίπεδο, οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και κατάθλιψη, παρατηρήθηκε η προστατευτική επίδραση της κατανάλωσης ψαριού στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων έπειτα από τα 10 έτη παρακολούθησης, αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (ΣΛ: 0.54, ΔΕ: 0.26 – 1.14).

Πίνακας 4.2.2.3. Αποτελέσματα από την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση που αναπτύχθηκε για την αξιολόγηση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ανάλογα με την εβδομαδιαία κατανάλωση ψαριού έπειτα από κατηγοριοποίηση των ατόμων ανά επίπεδο κατάθλιψης και κατηγοριοποίηση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

		β	T.Σ.	Wald	df	p	Σ.Λ.	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	
								Κατώτερο	Ανώτερο
Μη Καταθλιπτικοί (Zung < 35), (N = 106)	Κατανάλωση ψαριού (μερίδες ανά εβδομάδα)	-0.260	0.653	0.158	1	0.69	0.77	0.21	2.77
	Ηλικία (για κάθε ένα έτος)	-0.098	0.067	2.124	1	0.14	0.90	0.79	1.03
	Φύλο(Ανδρες vs Γυναίκες)	0.988	0.978	1.021	1	0.31	2.68	0.39	18.28
	MedDiet Score (για κάθε μια μονάδα, εύρος 0-55)	-0.028	0.121	0.054	1	0.81	0.97	0.76	1.23
	Υπερχοληστερολαιμία (ναι έναντι όχι)	2.092	1.048	3.988	1	0.04	8.10	1.03	63.11
	Υπέρταση (ναι έναντι όχι)	0.345	0.876	0.155	1	0.69	1.41	0.25	7.85
	Καπνιστές έναντι μη Καπνιστών	-0.641	0.878	0.533	1	0.46	0.52	0.09	2.94
	Φυσική δραστηριότητα (ναι έναντι όχι)	0.701	0.888	0.623	1	0.43	2.01	0.35	11.48
	Έτη σπουδών (για κάθε ένα έτος)	-0.255	0.109	5.520	1	0.01	0.77	0.62	.95
	Οικογενειακό Ιστορικό ΚΑΝ (ναι έναντι όχι)	0.056	0.285	0.038	1	0.84	1.05	0.60	1.84
Προδιάθεση για κατάθλιψη ή Καταθλιπτικοί (Zung >35), (N = 79)	Κατανάλωση Ψαριού (μερίδες ανά εβδομάδα)	-1.438	0.743	3.748	1	0.05	0.23	0.05	1.01
	Ηλικία (για κάθε ένα έτος)	0.139	0.068	4.210	1	0.04	1.14	1.00	1.31
	Φύλο (Ανδρες vs Γυναίκες)	1.602	1.286	1.551	1	0.21	4.96	0.39	61.72
	MedDietScore (για κάθε μια μονάδα, εύρος 0-55)	-0.092	0.098	0.873	1	0.35	0.91	0.75	1.10
	Υπερχοληστερολαιμία (ναι έναντι όχι)	-2.126	1.197	3.151	1	0.07	0.11	0.01	1.24
	Υπέρταση (ναι έναντι όχι)	0.392	1.074	0.133	1	0.71	1.47	0.18	12.15
	Καπνιστές έναντι μη Καπνιστών	2.428	1.411	2.960	1	0.08	11.33	0.71	180.17
	Φυσική δραστηριότητα (ναι έναντι όχι)	-1.322	1.068	1.532	1	0.21	0.26	0.03	2.16
	Έτη σπουδών (για κάθε ένα έτος)	0.324	0.220	2.166	1	0.14	1.38	0.89	2.12
	Οικογενειακό Ιστορικό ΚΑΝ (ναι έναντι όχι)	0.719	0.451	2.550	1	0.11	2.05	0.84	4.96

Δ.Ε.: Διάστημα Εμπιστοσύνης, Τ.Σ.: Τυπικό Σφάλμα, Σ.Λ.: Σχετικός Λόγος, df: βαθμοί ελευθερίας.

Έπειτα από κατηγοριοποίηση ανά επίπεδο κατάθλιψης και αφού ελήφθησαν υπόψη οι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες: Ηλικία, φύλο, προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα, υπερχοληστερολαιμία, υπέρταση, καπνιστικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, μορφωτικό επίπεδο, οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, παρατηρήθηκε ότι η εβδομαδιαία κατανάλωση ψαριού ασκεί προστατευτική δράση στην πιθανότητα εμφάνισης ΚΑΝ σε άτομα με καταθλιπτική συμπτωματολογία (ΣΛ: 0.23, ΔΕ: 0.05 – 1.01). Αναλυτικότερα, τα άτομα με προδιάθεση για εμφάνιση κατάθλιψης και οι καταθλιπτικοί ασθενείς που κατανάλωναν εβδομαδιαίως ψάρι είχαν 77% μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν ΚΑΝ στα δέκα έτη παρακολούθησης σε σχέση με αυτούς που δεν κατανάλωναν. Προστατευτική επίδραση της εβδομαδιαίας κατανάλωσης ψαριού δεν φάνηκε να υπάρχει στους μη καταθλιπτικούς. Στο μοντέλο δεν συμπεριλήφθηκε ο διαβήτης λόγω του ότι όλοι οι διαβητικοί είχαν παρόμοιο προφίλ όσον αφορά το δείκτη κατάθλιψης (Zung).

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα εργασία, έδειξε την επιβαρυντική επίδραση του υψηλού λόγου ω-6/ω-3 (14/1), στην πιθανότητα εμφάνισης ΚΑΝ, ανεξάρτητα από τους παράγοντες φύλο, ηλικία, προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα και οικογενειακό ιστορικό ΚΑΝ. Επίσης αναδείχθηκε, η προστατευτική επίδραση της εβδομαδιαίας κατανάλωσης ψαριού στην πιθανότητα εμφάνισης ΚΑΝ σε άτομα με καταθλιπτική συμπτωματολογία ανεξάρτητα από τους παράγοντες φύλο, ηλικία, προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα, οικογενειακό ιστορικό ΚΑΝ, υπερχοληστερολαιμία, υπέρταση, καπνιστικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, μορφωτικό επίπεδο.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης έδειξαν ότι, η κατανομή ω-6/ω-3 (14/1) συσχετίζεται επιβαρυντικά στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Αναλυτικότερα, αύξηση της κατανομής ω-6/ω-3 κατά μια μονάδα οδηγεί σε αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά 15%. Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, διάφορες επιδημιολογικές και ανθρωπολογικές μελέτες συμφωνούν με το εύρημα μας, καθώς επισημαίνουν την επιβαρυντική δράση του υψηλού λόγου ω-6/ω-3 (15/1 έως 16.7/1 ή 20/1) στην παθογένεια καρδιαγγειακών νοσημάτων (Simopoulos A.P., 2002, Simopoulos A.P., 2006). Επίσης, διάφορες μελέτες υποστηρίζουν πως η αυξημένη πρόσληψη ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων συμβάλλει στην παθογένεια της αθηροσκλήρωσης (Reaven P.D et al., 1994, Louheranta A.M., et al., 1996, Regnstrom J., et al. 1992). Αρκετές παρεμβατικές μελέτες με τη σειρά τους, υποστηρίζουν ότι ο χαμηλός λόγος ω-6/ω-3 (2/1), προστατεύει ενάντια της συσσώρευσης αιμοπεταλίων (Freese R., et al. 1994) και της ανάπτυξης φλεγμονωδών παραγόντων όπως η IL-6, η IL-1b και ο TNF-a (Zhao G., et al., 2007, Simopoulos A.P., 2008). Επίσης, έχει επισημανθεί ότι, η χαμηλή αναλογία ω-6/ω-3 (4/1) οδηγεί σε μείωση της συνολικής θνησιμότητας σε ασθενείς με πρώτο έμφραγμα μυοκαρδίου (de Lorgeril M., et al., 1994, Simopoulos A.P., 2008), καθώς και σε μείωση της πιθανότητας εμφάνισης αιφνίδιου καρδιαγγειακού θανάτου (GISSI – Prevenzione Investigators, 1999).

Παρόλα αυτά η σχέση του λόγου ω-6/ω-3 λιπαρά οξέα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο έχει αμφισβητηθεί. Συγκεκριμένα στην κλινική δοκιμή OPTILIP, η οποία εξέτασε τέσσερις διαφορετικές παρεμβάσεις με λόγο ω-6/ω-3 της τάξης 3:1 και 5:1, οι οποίες περιείχαν ALA ή EPA/DHA ή συνδυασμό και των δυο, έναντι μιας ομάδας

ελέγχου με λόγο $\omega-6/\omega-3 = 10:1$, φάνηκε πως ο λόγος $\omega-6/\omega-3$ λιπαρών οξέων δεν έχει προγνωστική αξία ως προς την τροποποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Griffin M.D., et al., 2008). Στο μοντέλο μας, η επιβαρυντική δράση της κατανομής $\omega-6/\omega-3$ στην πιθανότητα εμφάνισης ΚΑΝ φάνηκε να εξασθενεί (από 15% στο 5%) όταν από το μοντέλο απουσίαζε ο πιθανός παράγοντας κινδύνου οικογενειακό ιστορικό ΚΑΝ. Πιθανώς, το οικογενειακό ιστορικό έχει τροποποιητικό ρόλο στην επιβαρυντική δράση του αυξημένου λόγου $\omega-6/\omega-3$ στην πιθανότητα εμφάνισης ΚΑΝ στα δέκα έτη παρακολούθησης.

Ο πιθανός μηχανισμός με τον οποίο δρα ο λόγος $\omega-6/\omega-3$ PUFA στα καρδιαγγειακά νοσήματα εξαρτάται από την ευεργετική ή επιβαρυντική δράση που έχουν οι δυο ομάδες PUFA στον οργανισμό. Το λινολεϊκό οξύ (LA) ($\omega-6$ λιπαρό οξύ), αυξάνει την οξειδωση των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL), οι οποίες οδηγούν στο σχηματισμό αφρωδών κυττάρων, καθώς και τη σοβαρότητα της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης. Οι δίαιτες που είναι εμπλουτισμένες με LA αυξάνουν την περιεκτικότητα του LA στις LDL λιποπρωτεΐνες, με αποτέλεσμα να είναι περισσότερο ευαίσθητες στην οξειδωση (Parthasarathy S., et al., 1990, Simopoulos A.P., 2008, Reaven P., et al., 1991).

Τα $\omega-3$ λιπαρά οξέα, σύμφωνα με μελέτες μπορούν να αυξήσουν τα τελικά όρια αρρυθμίας, να μειώσουν την αρτηριακή πίεση, να βελτιώσουν την αρτηριακή λειτουργία του ενδοθηλίου, να μειώσουν την συσσώρευση αιμοπεταλίων καθώς και να επηρεάσουν ευνοϊκά το αυτόνομο νευρικό σύστημα, αποτρέποντας την ανάπτυξη και εξέλιξη ΚΑΝ (Shimokawa H., 2001, Kromhout D., et al., 2012). Συνεπώς, όσο αυξάνεται η αναλογία $\omega-6/\omega-3$ πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στα φωσφολιπίδια των αιμοπεταλίων, τόσο μεγαλύτερος είναι και ο κίνδυνος θανάτου από καρδιαγγειακές παθήσεις (Simopoulos A.P., 2008, Weber P.C., 1989).

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης δεν έδειξαν επίδραση της κατάθλιψης στην πιθανότητα εμφάνισης ΚΑΝ στα δέκα έτη παρακολούθησης. Επίσης δεν φάνηκε επιβαρυντική δράση της κατανομής $\omega-6/\omega-3$ στην πιθανότητα εμφάνισης της νόσου, ανεξαρτήτων παραγόντων φύλο, ηλικία, προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, φυσική δραστηριότητα και κατάθλιψη. Αυτό ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι η κατάθλιψη ως τροποποιητικός παράγοντας επικάλυψε την επιβαρυντική δράση της

κατανομής ω-6/ω-3 στην πιθανότητα εμφάνισης ΚΑΝ. Επίσης, πιθανώς το αποτέλεσμα επηρεάστηκε από τον περιορισμένο αριθμό ατόμων με διαγνωσμένη κατάθλιψη.

Η εβδομαδιαία κατανάλωση ψαριού, φάνηκε να επιδρά προστατευτικά έναντι της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με καταθλιπτική συμπτωματολογία. Ειδικότερα, φάνηκε ότι τα άτομα με προδιάθεση για εμφάνιση κατάθλιψης και οι καταθλιπτικοί ασθενείς που κατανάλωναν εβδομαδιαίως ψάρι, είχαν 77% μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν ΚΑΝ στα 10 έτη σε σχέση με αυτούς που δεν κατανάλωναν. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, διάφορες προοπτικές μελέτες υποστηρίζουν την αντίστροφη σχέση μεταξύ κατανάλωσης ψαριού και καρδιαγγειακών νοσημάτων στο γενικό πληθυσμό (Kromhout D., et al., 2012, Marckmann P. & Gronbaek M. et al., 1999 Gillum RF, et al., 2000, Oomen C.M., et al., 2000, Hu F.B., et al., 2002). Στη μελέτη NHANES I (8.825 συμμετέχοντες λευκής και μαύρης φυλής ηλικίας 25-74 ετών) φάνηκε ξεκάθαρα η ευεργετική επίδραση της κατανάλωσης ψαριού στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Gillum RF, et al, 2000). Επίσης η μελέτη των Επτά Χωρών (1.088 Φιλανδοί, 1.097 Ιταλοί, και 553 Γερμανοί, ηλικίας 50-69 ετών) ανέδειξε το προστατευτικό όφελος των λιπαρών ψαριών (πλούσιων σε ω-3 λιπαρά οξέα) στη στεφανιαία νόσο (Oomen C.M., et.al., 2000). Υποστηρικτικά ήταν και τα αποτελέσματα της προοπτικής μελέτης Nurses' Health Study (84.668 γυναίκες), η οποία ανέδειξε ότι η κατανάλωση ψαριού 2-4 φορές την εβδομάδα συσχετίζεται με 31% χαμηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση ΚΑΝ σε σχέση με την σπάνια κατανάλωση ψαριού (ΣΚ: 0.69, 95% ΔΕ: 0.55 – 0.88) (Hu F.B., et al., 2002).

Πέρα από τα επιδημιολογικά δεδομένα στο διεθνή χώρο τα τελευταία χρόνια υπάρχουν μελέτες στο Ελληνικό πληθυσμό που υποστηρίζουν το όφελος της κατανάλωσης ψαριού έναντι της στεφανιαίας νόσου (Panagiotakos D.B., et al., 2005, Zampelas A., et al., 2005, He K., et. al, 2004). Συγκεκριμένα στη μελέτη CARDIO 2000 φάνηκε ότι η κατανάλωση 150g ψαριού εβδομαδιαίως σχετίζεται με 38% χαμηλότερη πιθανότητα ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου σε σχέση με τη σπάνια κατανάλωση ψαριού (Σ.Λ.: 0.62, $p < 0,05$) (Panagiotakos D.B., et al, 2005). Επίσης, στα πέντε έτη παρακολούθησης της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ που αφορούσε το γενικό πληθυσμό φάνηκε ότι τα άτομα τα οποία κατανάλωναν >300g ψαριού εβδομαδιαίως είχαν χαμηλότερους δείκτες φλεγμονής (CRP, TNF-α, IL-6, συσχετίζονται ισχυρά με την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου) σε σχέση με τα άτομα που δεν κατανάλωναν ψάρι

(Zampelas A., et al., 2005). Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται και από μια μετα-ανάλυση 13 επιδημιολογικών μελετών, η οποία έδειξε ότι τα άτομα τα οποία καταναλώνουν ψάρι περισσότερο από 1 φορά το μήνα έχουν χαμηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο (He K., et al., 2004). Η όλη προστατευτική δράση του ψαριού έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων αποδίδεται στην υψηλή περιεκτικότητα του σε ω -3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Πιθανώς, οι προαναφερόμενοι μηχανισμοί δράσης (Shimokawa H., 2001, Kromhout D., et al., 2012) των ω -3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων έναντι των καρδιαγγειακών παθήσεων, μπορούν να εξηγήσουν το σημαντικό προστατευτικό όφελος της κατανάλωσης ιχθυελαίων και κατ' επέκταση ψαριού, έναντι της ανάπτυξης και εξέλιξης τους. Στη παρούσα εργασία παρότι ο λόγος ω -6/ ω -3 έπαιξε ρόλο στη πιθανότητα εμφάνισης ΚΑΝ στα άτομα χωρίς κατάθλιψη, η κατανάλωση ψαριού δεν έδειξε σημαντική επίδραση. Αυτό πιθανώς να οφείλετε στο ότι το ψάρι, δεν αποτελούσε την κύρια διατροφική πηγή πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Ενδεχόμενες άλλες τροφές πλούσιες σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και κυρίως ω -6 λιπαρά οξέα ήταν η κύρια πηγή διατροφικής πρόσληψης (βλ. πίνακα 1.3.1).

Όσον αφορά την κατάθλιψη, έχει ενοχοποιηθεί αρκετά ως παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων σύμφωνα με αρκετές μελέτες (Huffman J.C., et al., 2013, Van Melle J.P., et al., 2004, Wulsin L.R., et al., 2003, Vander Kooy K., et al., 2007). Ο μηχανισμός δράσης διαμέσου του οποίου η κατάθλιψη προάγει την ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων παρότι δεν είναι αρκετά κατανοητός, μπορεί να αποδοθεί στην επίδραση των συμπεριφορών υγείας που σχετίζονται με την κατάθλιψη (παχυσαρκία, έλλειψη σωματικής άσκησης, κατανάλωση αλκοόλ), αλλά και σε ψυχοβιολογικές διεργασίες που απαντώνται στα καταθλιπτικά άτομα όπως η χρόνια συστηματική φλεγμονή, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η αυξημένη δραστηριότητα των αιμοπεταλίων και συσώρευσή τους, η δυσλειτουργία του νευροορμονικού και αυτόνομου νευρικού συστήματος και οι επιδράσεις του προερχόμενου από τον εγκέφαλο νευροτροφικού παράγοντα (BDNF) και των σχετικών παραγόντων. Σύμφωνα με μετα-ανάλυση που αφορούσε το ρόλο των ω -3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην κατάθλιψη, φάνηκε πως οι καταθλιπτικοί ασθενείς έχουν χαμηλότερα επίπεδα EPA, DHA και ολικών ω -3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, υπονοώντας ότι τα ω -3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα παίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεια της κατάθλιψης (Lin P. et al., 2010). Ενδεχομένως, η κατανάλωση ψαριών και κατ' επέκταση ω -3 λιπαρών

οξέων αποτρέπει την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων στα 10 έτη, μέσα από τη διόρθωση/ βελτίωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας ή την αποτροπή εγκατάστασής της κατάθλιψης. Πιθανώς, η κατανάλωση ψαριού από αυτήν την ομάδα ατόμων, βοηθάει στο να ενισχυθούν τα επίπεδα του οργανισμού σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα αποτρέποντας την εγκατάσταση ή βελτιώνοντας τη συμπτωματολογία της κατάθλιψης η οποία είναι παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ίσως αυτή η σχέση μεταξύ ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και κατάθλιψης μπορεί να εξηγήσει το εύρημα μας, δηλαδή ότι τα άτομα με κατάθλιψη ή προδιάθεση για κατάθλιψη που κατανάλωναν εβδομαδιαίως ψάρι, προστατεύονταν έναντι της εμφάνισης ΚΑΝ.

5.1. Περιορισμοί

Η παρούσα έρευνα είχε ορισμένους περιορισμούς. Η αρχική εξέταση και η εξέταση 10ετους παρακολούθησης πραγματοποιήθηκαν μια φορά στην αρχή και στο τέλος της δεκαετίας, και θα μπορούσαν να είναι επιρρεπείς σε σφάλματα μέτρησης. Επιπλέον, ανακρίβειες στις αναφορές για το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας και καπνιστικών συνηθειών, λόγω της αυτό-αναφοράς, μπορεί να έχουν ταξινομήσει εσφαλμένα τους συμμετέχοντες και να είναι επηρεασμένη, τουλάχιστον εν μέρει, η δύναμη των παρατηρούμενων σχέσεων. Στην πολυπαραγοντική λογαριθμιστική ανάλυση για την κατανομή ω-6/ω-3, δεν ήταν δυνατή η κατηγοριοποίηση ανά επίπεδο κατάθλιψης λόγω περιορισμένου δείγματος. Ένας άλλος περιορισμός που παρατηρήθηκε ήταν ότι, οι αναλύσεις που περιλαμβάνονταν στην παρούσα εργασία βασίζονταν στην εβδομαδιαία κατανάλωση ψαριού. Αναλυτικές πληροφορίες όσον αφορά το είδος του ψαριού ή περιγραφή του τρόπου μαγειρέματος του ψαριού δεν αναλύθηκαν στην παρούσα εργασία. Επίσης στην πολλαπλή λογαριθμιστική ανάλυση στην οποία πραγματοποιήθηκε κατηγοριοποίηση ανά επίπεδο κατάθλιψης δεν συμπεριλήφθηκε ως πιθανός παράγοντας κινδύνου ο διαβήτης λόγω του ότι όλοι οι διαβητικοί είχαν παρόμοιες τιμές στο δείκτη κατάθλιψης (Zung). Ακόμη, δεν ήταν δυνατό να βρεθεί η ακριβής τιμή στην οποία ο λόγος ω-6/ω-3 δρα προστατευτικά έναντι των καρδιαγγειακών παθήσεων, λόγω περιορισμένου δείγματος. Τέλος το δείγμα που ερευνήθηκε, ήταν από μια συγκεκριμένη περιοχή, δηλαδή την περιοχή της Αττικής, η οποία δεν αντιπροσωπεύει το σύνολο της χώρας. Τα συμπεράσματα ως εκ τούτου δεν πρέπει να γενικεύονται για το σύνολο του Ελληνικού πληθυσμού.

5.2. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά τα ευρήματα που παρουσιάστηκαν στην παρούσα εργασία, ενισχύουν την υπόθεση ότι υπάρχει επιβαρυντική δράση της υψηλής κατανομής ω -6/ ω -3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην πιθανότητα εμφάνισης ΚΑΝ στα 10 έτη παρακολούθησης και ότι ενδεχομένως το οικογενειακό ιστορικό ΚΑΝ έχει κάποιο τροποποιητικό ρόλο σε αυτή την επιβαρυντική δράση. Επιπροσθέτως, φάνηκε η ευεργετική συσχέτιση μεταξύ εβδομαδιαίας κατανάλωσης ψαριού και μικρότερης πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε άτομα με καταθλιπτική συμπτωματολογία.

Θα πρέπει να σημειωθεί, ότι είναι αναγκαίο να διεξαχθούν μελέτες που να εξετάζουν περαιτέρω τη σχέση μεταξύ εμφάνισης ΚΑΝ και υψηλής κατανομής ω -6/ ω -3 και κατανάλωσης ψαριού. Αυτό θα βοηθήσει τόσο στην πλήρη κατανόηση της σχέσης μεταξύ τους όσο και στην κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων ασκεί η ευεργετική ή επιβαρυντική δράση τους. Επίσης η περαιτέρω διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του λόγου ω -6/ ω -3 και των καρδιαγγειακών νοσημάτων, ίσως βοηθήσει στην συλλογή πληροφοριών που να ορίζουν την τιμή που πρέπει να βρίσκεται ο παραπάνω λόγος ώστε να είναι προστατευτικός έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Αυτό θα βοηθήσει στην δημιουργία διατροφικών συστάσεων για την πρόληψη ή αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Akiskal H.S., Benazzi F. Toward a clinical delineation of dysphoric hypomania - operational and conceptual dilemmas. *Bipolar Disord.* 2005; 7: 456-464.
- Akiskal H.S., Maser J.D., Zeller P.J., et al. Switching from 'unipolar' to bipolar II. An 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52:114-123.
- American Diabetes Association diagnostic criteria. *Diabetes Care* 2006; **29**:S43-S48.
- American Heart Association (AHA). Retrieved 20/9/2012. http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/MyHeartandStrokeNews/Alcohol-and-Heart-Disease_UCM_305173_Article.jsp
- American Heart Association (AHA). Retrieved 23/01/2013 http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartAttack/UnderstandYourRiskofHeartAttack/Understand-Your-Risk-of-Heart-Attack_UCM_002040_Article.jsp
- American Heart Association (AHA). Retrieved 31/05/2013 from http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/LifeAfterStroke/HealthyLivingAfterStroke/UnderstandingRiskyConditions/Converging-RiskFactors_UCM_310319_Article.jsp
- Angst J., Gamma A., Benazzi F., et al. Atypical depressive syndromes in varying definitions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006; **256**:44-54.
- Angst J., Gamma A., Sellaro R., Zhang H., Merikangas K.. Toward validation of atypical depression in the community: results of the Zurich cohort study. *J Affect Disord.* 2002; **72**: 125-138.
- Angst J., Merikangas K. The depressive spectrum: diagnostic classification and course. *J Affect Disord.* 1997;**45**:31-39.
- Angst J., Sellaro R., Merikangas K.R. Depressive spectrum diagnoses. *Compr Psychiatry.* 2000; **41**: 39-47.
- Arora R.C., Meltzer H.Y. Increased serotonin₂ (5-HT₂) receptor binding as measured by 3H-lysergic acid diethylamide (3H-LSD) in the blood platelets of depressed patients. *Life Sciences* 1989; **11**: 725–734.

- Ascherio A., Rimm E.B., Giovannucci E.L., Spiegelman D., Stampfer M., Willett W.C. Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. *BMJ*. 1996; **313**: 84 –90.
- Ascherio A., Rimm E.B., Stampfer M.J., Giovannucci E.L., Willett W.C. Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995; **332**: 977–982.
- Bagga D., Anders K.H., Wang H.J., Glaspy J.A. Long-chain ω -3 to- ω -6 polyunsaturated fatty acid ratios in breast adipose tissue from women with and without breast cancer. *Nutr Cancer* 2002; **42** (2): 180-5.
- Bauer M.S., Simon G.E., Ludman E., Unutzer J. “Bipolarity” in bipolar disorder: distribution of manic and depressive symptoms in a treated population. *Br J Psychiatry*. 2005; **187**: 87-88.
- Benazzi F. Family history validation of a definition of mixed depression. *Compr Psychiatry*. 2005; **46**: 159-166.
- Benazzi F. Mixed depression: a clinical marker of bipolar-II disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005; **29**: 267-274.
- Benazzi F. Mixed states in bipolar II disorder: should full hypomania always be required? *Psychiatry Res*. 2004; **127**: 247-257.
- Benazzi F. Various Forms of depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; **8**: 151-161.
- Billman G.E., Kang J.X., Leaf A. Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 1999; **99**: 2452–2457.
- Biondi M., Picardi A., Pasquini M., Gaetano P., Pancheri P. Dimensional psychopathology of depression: detection of an 'activation' dimension in unipolar depressed outpatients. *J Affect Disord*. 2005; **84**: 133-139.
- Black P.H. The inflammatory response is an integral part of the stress response: Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain. Behav Immun* 2003; **17**: 350–64.

- Blumenthal J.A., Babyak M.A., Carney R.M., et al. *Exercise, depression, and mortality after myocardial infarction in the ENRICHD trial. Med Sci Sports Exerc.* 2004; **36**:746-755.
- Bottlender R., Sato T., Kleindienst N., Strausz A., Moller H-J. Mixed depressive features predict maniform switch during treatment of depression in bipolar I disorder. *J Affect Disord.* 2004; **78**: 149-152.
- Breslow J.L. n-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2006; **83**: 1477S-1482S.
- British Nutrition Foundation. Nutrient requirements and recommendations. Available at:[http://www.nutrition.org.uk/upload/Nutritient%20Requirements%20and%20recommendations%20pdf\(1\).pdf](http://www.nutrition.org.uk/upload/Nutritient%20Requirements%20and%20recommendations%20pdf(1).pdf). Accessed 20/11/2013.
- Brouwer I.A., Raitt M.H., Dullemeijer C., Kraemer D.F., Zock P.L., Morris C., Katan M.B., Connor W.E., Camm J.A., Schouten E.G., McAnulty J. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia in three studies in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur Heart J* 2009; **30**: 820–826.
- Burr M.L., Ashfield-Watt P.A., Dunstan F.D., Fehily A.M., Breay P., Ashton T., Zotos P.C., Haboubi N.A., Elwood P.C. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003; **57**:193–200.
- Burr M.L., Fehily A.M., Gilbert J.F., et al., Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; **2**: 757-761.
- Calder P.C. n-3 fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. *Clin Sci (Lond)* 2004; **107**: 1-11.
- Calder P.C. N-3 polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids* 2003; **38**: 343–352.
- Candela C.G., Lopez B.L.M., Kohen L.V. Importance of a balanced omega 6/ omega 3 ratio for the maintenance of health. Nutritional recommendations. *Nutr Hosp.* 2011; **26** (2): 323-329.

- Carney R.M., Freedland K. E. Depression in patients with coronary heart disease. *The American Journal of Medicine* 2008; **11**: S20–S27
- Carrero J.J., Martín-Bautista E., Baró L. et al. Efectos cardiovasculares de los ácidos grasos omega-3 y alternativas para incrementar su ingesta. *Nutr Hosp* 2005; 20 (1): 63-69.
- Castren E., Rantamaki T. The role of BDNF and its receptors in depression and antidepressant drug action: reactivation of developmental plasticity. *Developmental Neurobiology* 2010; **5**: 289–297.
- Celano C. M., Huffman J. C. Depression and cardiac disease: a review. *Cardiology in Review* 2011; **3**: 130– 142.
- Chavali S.R, Zhong W.W., Forse R.A.. Dietary - linolenic acid increases TNF-a, and decreases IL-6, IL-10 in response to LPS: effects of sesamin on the Δ -5 desaturation of ω 6 and ω 3 fatty acids in mice. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1998; **58**: 185–91.
- Chen Q., Cheng L.Q., Xiao T.H., Zhang Y.H., Zhu M., Zhang R., Li K., Wang Y., Li Y. Effect of Omega-3 Fatty Acid for Sudden Cardiac Death Prevention in Patients with Cardiovascular Disease: A Contemporary Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Cardiovascular Drugs Ther* 2011; **25**: 259-265.
- Christakis N.A., Fowler J.H. *The collective dynamics of smoking in a large social network*. *N Engl J Med*. 2008; **358**: 2249-2258.
- Colbert L.H., Visser M., Simonsick E.M., Tracy R.P., Newman A.B., Kritchevsky S.B., Pahor M., Taaffe D.R., Brach J., Rubin S., Harris T.B. Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2004; **52**: 1098–104.
- Cooper D.C., Milic M.S., Tafur J.R. et al. Adverse impact of mood on flow-mediated dilation. *Psychosomatic Medicine* 2010; **2**: 122–127.
- Craig C.L., Marshall A.L., Sjostrom M., Bauman A.E., Booth M.L., Ainsworth B.E. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003; **35**:1381-1395.

- Daholf B. MD. Cardiovascular Disease Risk Factors: Epidemiology and Risk Assessment. *Am J Cardiol* 2010; **105** [suppl]: 3A–9A.
- Dao T.K., Youssef N.A., Gopaldas R.R. et al. Autonomic cardiovascular dysregulation as a potential mechanism underlying depression and coronary artery bypass grafting surgery outcomes. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2010; 1.
- De Goede J., Geleijnse J.M., Boer J.M., Kromhout D., Verschuren W.M.. Marine (n-3) fatty acids, fish consumption, and the 10-year risk of fatal and nonfatal coronary heart disease in a large population of Dutch adults with low fish intake. *J Nutr* 2010; **140**: 1023–1028.
- De Lorgeril M., Renaud S., Mamelle N., Salen P., Martin J-L., Monjaud I., Guidollet J., Touboul P., Delaye J. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; **343**:1454–1459.
- De Lorgeril M., Salen P., Martin J-L., et al., Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infraction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-785.
- Department of Health and Human Services and the USDA. Dietary guidelines for Americans: The report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on Dietary Guidelines for Americans, 2005. Available at: <http://www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/report/default.htm>. Accessed 20/11/2013.
- Djousse L., Pankow J.S., Eckfeldt J.H., Folsom A.R., Hopkins P.N., Province M.A., Hong Y., Ellison R.C. Relation between dietary linolenic acid and coronary artery disease in the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 2001; **74**: 612– 619.
- Dobbelsteyn C., Joffres M., MacLean D., et al. A comparative evaluation of waist circumference, waist-to hip ratio and body mass index as indicators of cardiovascular risk factors: The Canadian Heart Health Surveys. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; **25**: 652-661.
- Ducrey S., Gex-Fabry M., Dayer A., et al. A retrospective comparison of inpatients

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to EPA, DHA, DPA and maintenance of normal blood pressure (ID 502), maintenance of normal HDL-cholesterol concentrations (ID 515), maintenance of normal (fasting) blood concentrations of triglycerides (ID 517), maintenance of normal LDL-cholesterol concentrations (ID 528, 698) and maintenance of joints (ID 503, 505, 507, 511, 518, 524, 526, 535, 537) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission. *EFSA Journal* 2009; **7** (9): 1263.

Engler M.M., Engler M.B. Omega-3 Fatty Acids in Cardiovascular Health and Disease. *J Cardio Nurs* 2006; **21** (1): 17-24.

Ershler W., Keller E. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 2000; **51**: 245–70.

Esrey K.L., Joseph L., Grover S.A. Relationship between dietary intake and coronary heart disease mortality: Lipid Research Clinics Prevalence Follow-Up Study. *J Clin Epidemiol.* 1996; **49**: 211–216.

Eurodiet Core Report. Available at: <http://eurodiet.med.uoc.gr/eurodietcorereport.pdf>. Accessed 20/11/2013.

Ferrucci L., Cherubini A., Bandinelli S., Bartali B., Corsi A., Lauretani F., Martin A., Andres-Lacueva C., Senin U., Guralnik J.M. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**:439–46.

Fountoulakis K.N., et al. Scale of ZDRS. *J Affect Disord* 2007.

Frantz I.D. Jr., Dawson E.A., Ashman P.L., Gatewood L.C., Bartsch G.E., Kuba K., Brewer E.R. Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk: the Minnesota Coronary Survey. *Arteriosclerosis.* 1989; **9**: 129 –135.

Freese R., Mutanen M., Valtsa L.M., et al. Comparison of the effects of two diets rich in monounsaturated fatty acids differing in their linoleic/alpha-linolenic acid ratio on platelet aggregation. *Thromb Haemost* 1994; **71**: 73-77.

Frenneaux M.P. Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients. *Heart* 2004; **11**: 1248–1255.

- Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S.. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; **18** (6) :499-502.
- Galan P., Kesse-Guyot E., Czernichow S., Briancon S., Blacher J., Hercberg S. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2010; **341**: c6273.
- Gillman M.W., Cupples L.A., Millen B.E., Ellison R.C., Wolf P.A. Inverse association of dietary fat with development of ischemic stroke in men. *JAMA*. 1997; **278**: 2145–2150.
- Gillum R.F., Mussolino M., Madans J.H. The relation between fish consumption, death from all causes, and incidence of coronary heart disease: the NHANES I Epidemiologic Follow up Study. *J Clin Epidemiol* 2000; **53**: 237-244.
- GISSI – Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n₃ polyunsaturated fatty acids and Vitamin E after myocardial infraction: results of the GISSI – Prevenzione trial. *Lancet* 1999; **354**: 447-455.
- Glassman A.H., Bigger J.T., Gaffney M., Van Zyl L. T. Heart rate variability in acute coronary syndrome patients with major depression: influence of sertraline and mood improvement. *Archives of General Psychiatry* 2007; **9**: 1025–1031.
- Gnardellis C., Trichopoulou A., Katsouyianni K., Polychronopoulos E., Rimm E.B., Trichopoulos D. Reproducibility and validity of an extensive semi-quantitative Food Frequency Questionnaire among Greek school teachers. *Epidemiology* 1995; **6**: 74-77.
- Gold P.W., Wong M.L., Goldstein D.S., et al. Cardiac implications of increased arterial entry and reversible 24-h central and peripheral norepinephrine levels in melancholia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005; **23**: 8303–8308.
- González-Ortiz M., Martínez-Abundis E. Comparison of several formulas to assess insulin action in the fasting state with the hyperglycemic-hyperinsulinemic clamp technique in healthy individuals. *Rev Invest Clin* 2003; **5**: 419-22.

- Gordon D.J. Lowering cholesterol and total mortality. In: Rifkin BM, ed. Lowering Cholesterol in High-Risk Individuals and Populations. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 1995: 33– 48.
- Grasner J.T., Bossaert L., Board ERC. Epidemiology and management of cardiac arrest: What registries are revealing. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2013; **27**: 293-306.
- Griffin B.A. How relevant is the ratio of dietary n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acids to cardiovascular disease risk? Evidence from the OPTILIP Study. *Current Opinion in Lipidology* 2008; **19**: 57-62.
- Griffin M.D., Sanders T.A.B., Davies I.G., et al. Effects of the ratio of dietary n-3 to n-3 fatty acids on insulin sensitivity, lipoprotein size, and postprandial lipemia in men and postmenopausal women aged 45-70 y: the OPTILIP Study. *Am J Clin Nutr* 2006; **84**: 1290-1298.
- Grundey S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., Donato K.A., Eckel R.H., Franklin B.A., Gordon D.J., Krauss R.M., Savage P.J., Smith S.C. Jr., Spertus J.A., Costa F. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112 (17): 2735-52.
- Guidelines for the Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire.
- Gurr MI. Lipids in nutrition and health: a reappraisal. PJ Barnes & Associates, The Oily Press 1999; 18-59.
- Hallaq H., Smith T.W., Leaf A. Modulation of dihydropyridine-sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; **89**: 1760–1764.
- Hamazaki T., Okuyama H. The Japan Society for Lipid Nutrition recommends to reduce the intake of linoleic acid: a review and critique of the scientific evidence. *World Rev Nutr Diet.* 2003; **92**: 109 –132.

- Hamer M. What are the mechanisms underlying the association between depression and cardiovascular disease? *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 2012; **2**.
- Harris W.S., Mozaffarian D., Rimm E., Etherton P.K., Rudel L.L., Appel I.J., Engler M.M., Engler M.B., Sacks F. Omega-6 Fatty Acids and Risk for Cardiovascular disease. A Science Advisory From the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009; **119**: 902-907.
- Harris W.S., Omega – 3 fatty acids and cardiovascular disease: A case for omega-3 index as a new risk factor. *Pharmacol Res* 2007; **55**: 217-223.
- Harris W.S., Poston W.S., Haddock C.K. Tissue n-3 and n-6 fatty acids and risk of coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2007; **193**: 1-10.
- Hashimoto K. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2010; **4**: 341–357.
- He K., Merchant A., Rimm E.B., Rosner B.A., Stampfer M.J., Willett W.C., Ascherio A. Dietary fat intake and risk of stroke in male US healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *BMJ*. 2003;327:777–782.
- He K., Song Y., Daviglius M.L., Liu K., Van Horn L., Dyer A.R., Greenland P. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004; **109**: 2705–2711.
- Hegsted D.M., Ausman L.M. Diet, alcohol and coronary heart disease in men. *J Nutr*. 1988; **118**: 1184 –1189.
- Henry C., M'bailara K., Casteret A.A., Desage A., Antoniol B. Is there a need to define 2 types of bipolar depression? *Bipolar Disord*. 2005; **7** :65 .
- Hoffman J.C., Celano C.M., Beach S.R., Motiwala S.R., Januzzi J.L. Depression and Cardiac disease: Epidemiology, Mechanisms, and Diagnosis (review article). *Cardiovascular Psychiatric and Neurology* 2013; p14.

- Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A., Summerbell C.D., Ness A.R., Moore H.J., Worthington H.V., Durrington P.N., Higgins J.P., Capps N.E., Riemersma R.A., Ebrahim S.B., Davey Smith G. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ* 2006; **332**: 752–760.
- Hu F.B., Bronner L., Willett W.C., Stampfer M.J., Rexrode K.M., Albert C.M., Hunter D., Manson JE. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002; **287**: 1815–1821.
- Hu F.B., Stampfer M.J., Manson J.E., et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *New Engl J Med* 1997; **337**: 1491-1499.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. Washington, DC: *National Academies Press*; 2002. Available at: http://books.nap.edu/catalog.php?record_id_10490. Accessed 20/11/2013.
- Iso H., Kobayashi M., Ishihara J., Sasaki S., Okada K., Kita Y., Kokubo Y., Tsugane S. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-Based (JPHC) Study Cohort I. *Circulation* 2006; **113**: 195–202.
- Iso H., Sato S., Kitamura A., Naito Y., Shimamoto T., Komachi Y. Fat and protein intakes and risk of intraparenchymal hemorrhage among middle-aged Japanese. *Am J Epidemiol.* 2003; **157**: 32–39.
- Iso H., Sato S., Umemura U., Kudo M., Koike K., Kitamura A., Imano H., Okamura T., Naito Y., Shimamoto T. Linoleic acid, other fatty acids, and the risk of stroke. *Stroke.* 2002; **33**: 2086 –2093.
- Iso H., Stampfer M.J., Manson J.E., Rexrode K., Hu F., Hennekens C.H., Colditz G.A., Speizer F.E., Willett W.C. Prospective study of fat and protein intake and risk of intraparenchymal hemorrhage in women. *Circulation.* 2001; **103**: 856–863.
- Ito K., Hirooka Y., Matsukawa R., Nakano M., Sunagawa K. Decreased brain sigma-1 receptor contributes to the relationship between heart failure and depression. *Cardiovascular Research* 2012; **1**: 33–40.
- Jin Cho J. Stress and cardiovascular disease. *J Korean Med Assoc* 2013; **56** (6): 462-470

- Joint National Committee. The seventh report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC-7 express). *JAMA* 2003; **289**: 2560
- Joint WHO/FAO Expert Consultation. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva, Switzerland: *World Health Organization*; 2003. Available at: http://www.who.int/hpr/NPH/docs/who_fao_expert_report.pdf. Accessed 20/11/2013.
- Joynt K.E., Whellan D.J., O'Connor C.M. *Depression and cardiovascular disease: mechanisms of interaction. Biol Psychiatry*. 2003;54:248-261.
- Judd L.L. Mood disorders in the general population represent an important and worldwide public health problem. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; **10**: 5-10.
- Judd L.L., Akiskal H.S., Maser J.D., et al. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; **55**: 694-700.
- Kaminski W.E., Jendraschak E., Kiefl R., Von Schacky C. Dietary omega-3 fatty acids lower levels of platelet-derived growth factor mRNA in human mononuclear cells. *Blood* 1993; **81**: 1871–1879.
- Kaptein K. I., de Jonge P., van den Brink R. H. S., Korf J.. Course of depressive symptoms after myocardial infarction and cardiac prognosis: a latent class analysis. *Psychosomatic Medicine* 2006; **5**: 662–668.
- Kark J.D., Kaufmann N.A., Binka F., Goldberger N., Berry E.M. Adipose tissue n-6 fatty acids and acute myocardial infarction in a population consuming a diet high in polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2003; **77**: 796–802.
- Kassel J.D., Stroud L.R., Paronis C.A. *Smoking, stress, and negative affect: correlation, causation, and context across stage of smoking. Psychol Bull*. 2003; **129**: 270-304.
- Katafuchi T., Kondo T., Take S., Yoshimura M. Brain cytokines and the 5-HT system during poly I:C-induced fatigue. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006; 230–237.

- Katafuchi T., Kondo T., Take S., Yoshimura M. Enhanced expression of brain interferon- α and serotonin transporter in immunologically induced fatigue in rats. *European Journal of Neuroscience* 2005; **11**: 2817–2826.
- Katsouyanni K., Rimm E.B., Gnardellis C., Trichopoulos D., Polychronopoulos E., Trichopoulou A. Reproducibility and relative validity of an extensive semi-quantitative food frequency questionnaire using dietary records and biochemical markers among Greek schoolteachers. *Int J Epidemiol* 1997; **26**: S118-S127.
- Kemp A.H., Quintana D.S., Gray M.A., Felmingham K. L., Brown K., Gatt J.M. Impact of depression and antidepressant treatment on heart rate variability: a review and meta-analysis. *Biological Psychiatry* 2010; **11**: 1067–1074.
- Kessler R. C., Berglund P., Demler O. et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the national comorbidity survey replication (NCS-R). *The Journal of the American Medical Association* 2003; **23**: 3095–3105.
- Keys A., Menotti A., Karvonen M.J., Aravanis C., Blackburn H., Buzina R., Djordjevic B.S., Dontas A.S., Fidanza F., Keys M.H. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol.* 1986; **124**: 903–915.
- Khor G.L.. Cardiovascular Epidemiology in the Asia – Pacific region. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2001; **10** (2): 76 – 80.
- Kiecolt-Glaser J.K., Belury M A., Porter K., Beversdorf D.Q., Lemeshow S., Glaser R. Depressive Symptoms, omega-6:omega-3 Fatty Acids, and Inflammation in Older Adults. *Psychosomatic Medicine* 2007; **69**: 217-224.
- Kim H., Li Q., Hempstead B. L., Madri J.A. Paracrine and autocrine functions of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in brain-derived endothelial cells. *The Journal of Biological Chemistry* 2004; **32**: 33538–33546.
- Kop W.J., Gottdiener J.S., Tangen C.M., Fried L.P., McBurnie M.A., Walston J., Newman A., Hirsch C., Tracy R.P. Inflammation and coagulation factors in persons $\geq$ 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2002; **89**: 419 –24.
- Kop W.J., Synowski S.J., Gottlieb S.S. Depression in heart failure: biobehavioral mechanisms. *Heart Failure Clinics* 2011; **1**: 23–38.

- Kouvonen A., Kivimaki M., Virtanen M., Pentti J., Vahtera J. *Work stress, smoking status, and smoking intensity: an observational study of 46,190 employees. J Epidemiol Comm Health.* 2005; **59**: 63-69.
- Krabbendam L., Myin-Germeys I., De Graaf R., et al. Dimensions of depression, mania and psychosis in the general population. *Psychol Med.* 2004; **34**: 110.
- Krauss R.M., Eckel R.H., Howard B., Appel L.J., Daniels S.R., Deckelbaum R.J., Erdman J.W.Jr., Kris-Etherton P., Goldberg I.J., Kotchen T.A., Lichtenstein A.H., Mitch W.E., Mullis R., Robinson K., Wylie-Rosett J., St Jeor S., Suttie J., Tribble D.L., Bazzarre T.L. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; **102**: 2284–2299.
- Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J., for the American Heart Association Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation.* 2002; **106**: 2747–2757.
- Kris-Etherton P.M., Innis S., for the American Dietetic Association, Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: dietary fatty acids. *J Am Diet Assoc.* 2007; **107**: 1599–1611.
- Kromhout D., Giltay E.J., Geleijnse J.M. n-3 Fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; **363**: 2015–2026.
- Kromhout D., Yasuda S., Geleijnse J.M., Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? (review). *European Heart Journal* 2012; **33**: 436-443.
- Kuijpers P.M.J.C., Hamulyak K., Strik J.J.M.H., Wellens H.J.J., Honig A. β -thromboglobulin and platelet factor 4 levels in post-myocardial infarction patients with major depression. *Psychiatry Research* 2002; 207–210,
- Kunugi H., Hori H., Adachi N., Numakawa T. Interface between hypothalamic-pituitary-adrenal axis and brain-derived neurotrophic factor in depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2010; **5**: 447–459.

- Kushi L.H., Lew R.A., Stare F.J., Ellison C.R., el Lozy M., Bourke G., Daly L., Graham I., Hickey N., Mulcahy R. Diet and 20-year mortality from coronary heart disease: the Ireland-Boston Diet-Heart Study. *N Engl J Med*. 1985; **312**: 811–818.
- Laaksonen D.E., Nyyssonen K, Niskanen L., et al. Dietary and serum linoleic and polyunsaturated fatty acids predict cardiovascular mortality in middle –aged men. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 193-199.
- Laaksonen D.E., Nyyssonen K., Niskanen L., Rissanen T.H., Salonen J.T. (b) Prediction of cardiovascular mortality in middle-aged men by dietary and serum linoleic and polyunsaturated fatty acids. *Arch Intern Med*. 2005; **165**: 193–199.
- Leon H., Shibata M.C., Sivakumaran S., Dorgan M., Chatterley T., Tsuyuki R.T. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ* 2008; **337**: a2931.
- Lesperance F., Frasure-Smith N., Juneau M., Theroux P. Depression and 1-year prognosis in unstable angina. *Archives of Internal Medicine* 2000; **9**: 1354–1360.
- Lichtenstein A.H., Appel L.J., Brands M., Carnethon M., Daniels S., Franch H.A., et al., Summary of American Heart Association diet and lifestyle recommendations revision 2006. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; **26**: 2186-2191.
- Lin P.Y., Huang S.Y., Su K.P. A Meta-Analytic Review of Polyunsaturated Fatty Acid Composition in Patients with Depression. *Biological Psychiatry* 2010; **68**: 140-147.
- Louheranta A.M., Porkkala-Sarataho E.K., Nyyssonen M.K., et al. Linoleic acid intake and susceptibility of very-low-density and low-density lipoproteins to oxidations in men. *Am J Clin Nutr* 1996; **63**: 698-703.
- Maes M., Smith R., Christophe A., Cosyns P., Desnyder R., Meltzer H. Fatty acid composition in major depression: decreased omega 3 fractions in cholesteryl esters and increased C20:4 omega 6/C20:5 omega 3 ratio in cholesteryl esters and phospholipids. *J. Affect Disord* 1996; **38** (1): 35–46.
- Maes M., Smith R., Christophe A., Vandoolaeghe E., Van Gastel A., Neels H., Demedts P., Wauters A., Meltzer H. Y. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. *Acta Psychiat. Scand* 1997; **95** (3): 212–221.

- Maes M., Smith R.S. Fatty acids, cytokines, and major depression. *Biol Psychiatry* 1998; **43**: 313– 4.
- Magyar-Russell G., Thombs B.D., Cai J. X., et al. The prevalence of anxiety and depression in adults with implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. *Journal of Psychosomatic Research* 2011; 4: 223–231.
- Mallika V., Goswami B., Rajappa M. Atherosclerosis Pathophysiology and the Role of Novel Risk Factors: A Clinicobiochemical Perspective. *Angiology* 2007; **58**: 513-522.
- Mann J., Hermansen K., Vessby B., et al. Evidence-based nutritional recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications: a European perspective. *Diabetes Care* 2002; **25**: 1256- 8.
- Mantere O., Suominen K., Leppamaki S., Valtonen A., Arvilommi P., Isometsa E. The clinical characteristics of DSM-IV bipolar I and II disorders: baseline findings from the Jorvi Bipolar Study (JoBS). *Bipolar Disord.* 2004; **6**: 395-405.
- 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.
- Marx J. Inflammation and cancer: The link grows stronger. *Science* 2004; **306**: 966–8.
- Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and [beta]-cell function from fasting glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; **28**: 412-419.
- Maurice T., Su T.P. The pharmacology of sigma-1 receptors. *Pharmacology and Therapeutics* 2009; 2: 195– 206.
- McGee D.L., Reed D.M., Yano K., Kagan A., Tillotson J. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program: relationship to nutrient intake. *Am J Epidemiol.* 1984; **119**: 667– 676.
- Mendis S., Puska P., Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva. *Published by World Health Organization, World Heart Federation World Stroke Organization* 2011.

- Miettinen M., Turpeinen O., Karvonen M.J., Pekkarinen M., Paavilainen E., Elosuo R. Dietary prevention of coronary heart disease in women: the Finnish Mental Hospital Study. *Int J Epidemiol.* 1983; **12**: 17–25.
- Miyata K., Shimokawa H., Higo T. et al. Sarpogrelate, a selective 5-HT_{2A} serotonergic receptor antagonist, inhibits serotonin-induced coronary artery spasm in a porcine model. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2000; **2**: 294–301.
- Moran A., Forouzanfar M., Sampson U., Chung S., Feigin V., Mensay G. The Epidemiology of Cardiovascular Disease in Sub-Saharan Africa: The Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors 2010 Study. *Prog Cardiovascular Dis* 2013.
- Mozaffarian D., Rimm E.B. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA.* 2006; **296**: 1885–1899.
- Mozaffarian D., Asherio A., Hu F.B., et al. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005; **111**: 157-164.
- Nakamura N., Hamazaki T., Ohta M., Okuda K., Urakaze M., Sawazaki S., Yamazaki K., Satoh A., Temaru R., Ishikura Y., Takata M., Kishida M., Kobayashi M. Joint effects of HMG-CoA reductase inhibitors and eicosapentaenoic acids on serum lipid profile and plasma fatty acid concentrations in patients with hyperlipidemia. *Int J Clin Lab Res* 1999; **29**: 22–25.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): 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) final report. *Circulation* 2002; **106** (25): 3143-421.
- National Health and Medical Research Council. Nutrient reference values for Australia and New Zealand Including Recommended Dietary Intakes. Available at: <http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/n35syn.htm>. Accessed 20/11/2013.

- Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. (a) Trends in age – specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980 – 2009. *European Heart Journal* 2013; **34**: 3017 – 3027.
- Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. (b) Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *European Heart Journal* 2013; **34**: 3028 – 3034.
- Novick J.S., Stewart J.W., Wisniewski S.R., et al; for the STAR*D Investigators. Clinical and demographic features of atypical depression in outpatients with major depressive disorder: preliminary findings from STAR*D. *J Clin Psychiatry*. 2005; **66**:1002-1011.
- Oh K., Hu F.B., Manson J.E., Stampfer J.M., Willett W.C. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. 2005; **161**: 672– 679.
- Oomen C.M., Feskens E.J., Rasanen L., Fidanza F., Nissinen A.M., Menotti A., Kok F., Kromhout D. Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy, and the Netherlands. *Am J Epidemiol* 2000; **151**: 999-1006.
- Ohira T., Iso H. Cardiovascular disease epidemiology in Asia: an overview. *Circ Journ: Official Journal of the Japanese Circulation Society* 2013; **77** (7): 1646 – 1652.
- Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;**16**.(8):559-568.
- Panagiotakos D.B., Kinlaw M., Papaerakleous N., Papoutsou S., Toutouzas P., Polychronopoulos E. Depressive symptomatology and the prevalence of cardiovascular risk factors among older men and women from Cyprus; the MEDIS (Mediterranean Islands Elderly) epidemiological study. *Journal of Clinical Nursing* 2008; **17**: 688-695.
- Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Zampelas A., Chryschoou C., Griffin B.A., Stefanadis C., Toutouzas P. Fish consumption and the risk of developing acute coronary syndromes: the CARDIO2000 study. *International Journal of Cardiology* 2005; **102**: 403-409.

- Panagiotakos DB., Pitsavos C., Chryschoou C., Skoumas I., Stefanadis C. Prevalence and five – Year Incidence (2001-2006) of Cardiovascular Disease Risk Factor in a Greek Sample: The Attica Study. *Hellenic J Cardiol* 2009; **50**: 388-395
- Parker G., Roy K., Mitchell P., Wilhelm K., Malhi G., Hadzi-Pavlovic D. Atypical depression: a reappraisal. *Am J Psychiatry*. 2002; **159**:1470-1479.
- Parthasarathy S., Khoo J.C., Miller E., Barnett J., Witztum J.L., Steinberg D. Low density lipoprotein rich in oleic acid is protected against oxidative modification: implications for dietary prevention of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; **87**: 3894–3898.
- Peet M., Murphy B., Shay J., Horrobin D. Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry* 1998; **43** (5): 315–319.
- Pietinen P., Ascherio A., Korhonen P., Hartman A.M., Willett W.C., Albanes D., Virtamo J. Intake of fatty acids and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men: the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Epidemiol*. 1997; **145**: 876–887.
- Pischon T., Hankinson S.E., Hotamisligil G.S., Rifai N., Willett W.C., Rimm E.B. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation* 2003; **108**: 155–60.
- Pizzi C., Mancini S., Angeloni L., Fontana F., Manzoli L., Costa G.M. Effects of selective serotonin reuptake inhibitor therapy on endothelial function and inflammatory markers in patients with coronary heart disease. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2009; **5**: 527–532.
- Pizzi C., Manzoli L., Mancini S., Costa G.M. Analysis of potential predictors of depression among coronary heart disease risk factors including heart rate variability, markers of inflammation, and endothelial function. *European Heart Journal* 2008; **9**: 1110–1117.
- Pounis G.D., Panagiotakos D.B., Chryschoou C., Aggelopoulos P., Tsiamis E., Pitsavos C., Stefanadis C. Long term-fish consumption is associated with lower risk of 30-day cardiovascular disease events in survivors from an acute coronary syndrome. *Elsevier Ireland Ltd* 2008.

- Raitt M.H., Dullemeijer C., Kraemer D.F., Zock P.L., Morris C., Katan M.B., Connor W.E., Camm J.A., Schouten E.G., McAnulty J. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia in three studies in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur Heart J* 2009; **30**: 820–826.
- Rauch B., Schiele R., Schneider S., Diller F., Victor N., Gohlke H., Gottwik M., Steinbeck G., Del Castillo U., Sack R., Worth H., Katus H., Spitzer W., Sabin G., Senges J. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010; **122**: 2152–2159.
- Reaven P., Parthasarathy S., Grasse B.J., Miller E., Almazan F., Mattson F.H., Khoo J.C., Steinberg D., Witztum J.L. Feasibility of using an oleate-rich diet to reduce the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in humans. *Am J Clin Nutr* 1991; **54**: 701–706, 1991.
- Reaven P.D., Grasse B.J., Tribble D.L. Effects of linoleate-enriched and oleate-enriched diets in combination with α -tocopherol on the susceptibility of LDL and LDL subfractions to oxidative modification in humans. *Arterioscler Thromb* 1994; **14**: 557–566.
- Regnstrom J., Nilsson J., Tornvall P., et al. Susceptibility to low-density lipoprotein oxidation and coronary atherosclerosis in man. *Lancet* 1992; **339**: 1183–1186.
- Rose G.A., Thomson W.B., Williams R.T. Corn oil in the treatment of ischemic heart disease. *BMJ*. 1965; **1**: 1531–1533.
- Russo G.L. Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: From Biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochemical pharmacology* 2009; **77**: 937–946.
- Sampath H., Ntambi J.M.. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annu Rev Nutr* 2005; **25**: 317–340.
- Sanders T.A., Lewis F., Slaughter S., et al. Effect of varying the ratio of n-6 to n-3 fatty acids by increasing the dietary intake of α -linolenic acid, eicosapentanoic acid and docosahexaenoic acid, or both on fibrinogen and clotting factors VII and XII in persons aged 40–70 y: the OPTILIP Study. *Am J Clin Nutr* 2006; **84**: 513–522.

- Sato T, Bottlender R, Schroter A, Moller H-J. Frequency of manic symptoms during a depressive episode and unipolar 'depressive mixed state' as bipolar spectrum. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;107:268-274.
- Sato T., Bottlender R., Kleindienst N., Moller H.J. Irritable psychomotor elation in depressed inpatients: a factor validation of mixed depression. *J Affect Disord*. 2005; **84**: 187-196.
- Sauvaget C., Nagano J., Hayashi M., Yamada M. Animal protein, animal fat, and cholesterol intakes and risk of cerebral infarction mortality in the Adult Health Study. *Stroke*. 2004; **35**: 1531–1537.
- Schaefer E.J., Lipoproteins, nutrition, and heart disease. *Am J Clin Nutr* 2002; **75**: 191-212.
- Schins A., Hamulyak K., Scharpe S., et al. Whole blood serotonin and platelet activation in depressed post-myocardial infarction patients. *Life Sciences* 2004; **6**: 637–650.
- Schleifer S. J., Macari-Hinson M. M., Coyle et al. D. A. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Archives of Internal Medicine* 1989; **8**: 1785–1789.
- Sears B. The Omega Rx Zone: The Miracle of the New High-Dose Fish Oil. *New York, NY: HarperCollins*; 2003.
- Serebruany V.L., Glassman A.H., Malinin A.I. et al. Enhanced platelet/endothelial activation in depressed patients with acute coronary syndromes: evidence from recent clinical trials. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2003; **6**: 563–567.
- Serretti A., Olgiati P. Profiles of "manic" symptoms in bipolar I, bipolar II and major depressive disorders. *J Affect Disord*. 2005; **84**: 159-166.
- Sharp L.K., Lipsky M.S. Screening for Depression Across the Lifespan: A Review of Measures for Use in Primary Care Settings. *American Family Physician* 2002; **66**: 952.

- Shekelle R.B., Shryock A.M., Paul O., Lepper M., Stamler J., Liu S., Raynor W.J. Jr. Diet, serum cholesterol and death from coronary heart disease: the Western Electric Study. *N Engl J Med.* 1981; **304**: 65–70.
- Sherwood A., Hinderliter A. L., Watkins L. L., Waugh R. A., Blumenthal J. A., Impaired endothelial function in coronary heart disease patients with depressive symptomatology. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; **4**: 656–659, 2005.
- Shimokawa H. Beneficial effects of eicosapentaenoic acid on endothelial vasodilator functions in animals and humans. In: Hamazaki T, Okuyama H, eds. *Fatty Acids and Lipids - New Findings, World Review of Nutrition and Dietetics. Basel, Switzerland: Karger* 2001; **88**: 100–108.
- Shimokawa H., Aarhus L.L., Vanhoutte P.M. (a) Dietary ν -3 polyunsaturated fatty acids augment endothelium-dependent relaxation to bradykinin in coronary microvessels of the pig. *Br J Pharmacol* 1988; **95**: 1197–1203.
- Shimokawa H., Vanhoutte P.M. (c) Dietary cod-liver oil improves endotheliumdependent responses in hypercholesterolemic and atherosclerotic porcine coronary arteries. *Circulation* 1988; **78**: 1421–1430.
- Shimokawa H., Vanhoutte P.M. Dietary n-3 fatty acids and endothelium-dependent relaxations in porcine coronary arteries. *Am J Physiol* 1989; **256**: H968–H973.
- Shively C.A., Musselman D.L., Willard S.L. *Stress, depression, and coronary artery disease: modeling comorbidity in female primates. Neurosci Biobehav Rev.* 2009; **33**: 133-144.
- Simopoulos A.P. Evolutionary aspects of diet, the omega6/omega3 ratio and genetic variation: nutritional implications for chronic disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2006; **60**: 502-507.
- Simopoulos A.P. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991; **54**: 438-463.
- Simopoulos A.P. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 2008; **233**:674–688.

- Simopoulos A.P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 2002; **56**: 365-379.
- Simopoulos A.P., Cleland L.G. (Eds.). Omega-6/Omega-3 Essential Fatty Acid Ratio: The scientific evidence. *World Rev Nutr Diet. Basel: Karger* 2003; **92**.
- Simopoulos A.P., Leaf A., Salem N. Jr. Essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *Ann Nutr Metab.* 1999; **43**: 127–130.
- Simopoulos A.P., Sidossis L., What is so special about the traditional diet of Greece: the scientific evidence. In: Simopoulos A.P., Visioli F., editors. Mediterranean diets. *World Rev Nutr Diet* 2000; **87**: 24-42.
- Singh R.B., Dubnov G., Niaz M., et al.. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high-risk patients (Indo- Mediterranean Diet Heart Study): a randomized single-blind trial. *Lancet* 2002; **360**:1455–1461.
- Skop B.P., Brown T.M. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics* 1996; **1**: 12–16.
- Stephoe A., Wardle J., Lipsey Z., et al. A longitudinal study of work load and variations in psychological well-being, cortisol, smoking, and alcohol consumption. *Ann Behav Med.* 1998; **20**: 84-91.
- Suppes T., McElroy S.L., Altshuler L.L., et al. Mixed hypomania in 908 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Bipolar Treatment Network: a sex-specific phenomenon. *Arch Gen Psychiatry.* 2005; **62**: 1089-1096.
- Supreme Scientific Health Council, Ministry of Health and Welfare of Greece. Dietary guidelines for adults in Greece. *Archives of Hellenic Medicine* 1999; **16**: 516-524
- Taaffe D.R., Harris T.B., Ferrucci L., Rowe J., Seeman T.E. Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons: MacArthur studies of successful aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; **55**: M709–15.
- Thombs B. D., Bass E. B., Ford D. E. et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction: review of the evidence. *Journal of General Internal Medicine* 2006; **1**: 30–38.

- Thombs B. D., de Jonge P., Coyne J. C. et al. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. *The Journal of the American Medical Association* 2008; 18: 2161–2171.
- Tomfohr L.M., Murphy M.L.M., Miller G.E., Puterman E. Multiwave associations between depressive symptoms and endothelial function in adolescent and young adult females. *Psychosomatic Medicine* 2011; 6: 456–461.
- Trichopoulou A. Composition of Greek Foods and Dishes. Athens School of Public Health: Athens, 1992
- Trichopoulou A., Costacou T., Bamia C., Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599–608
- Trichopoulou A., Georga K. Composition tables of simple and composite foods, *Parisianos Pub* 2003; Athens, Greece.
- Trichopoulou A., Toupadaki N., Tzonou A., Katsouyanni K., Manousos O., Kada .E, Trichopoulos D. The macronutrient composition of the Greek diet: estimates derived from six case-control studies. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47: 549-558.
- Tully P. J., Baker R. A. Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review. *Journal of Geriatric Cardiology*, 2012; 2: 197–208.
- Van Melle J.P., de Jonge P., Spijkermanetal T.A. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosomatic Medicine* 2004; 6: 814–822.
- Vander Kooy K., Van Hout H., Marwijk H., Marten H., Stehouwer C., Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2007; 7; 613–626.
- Vikenes K., Farstad M., Nordrehaug J.E. Serotonin is associated with coronary artery disease and cardiac events. *Circulation* 1999; 5: 483–489.
- Volek J.S., Sharman M.J., Forsyte C.E., Modification of lipoproteins by very low-carbohydrate diets. *J Nutr* 2005; 135: 1339-1342

- Weber P.C. Are we what we eat? Fatty acids in nutrition and in cell membranes: cell functions and disorders induced by dietary conditions. *Svanoybukt, Norway: Svanoy Foundation* 1989; **4**: 9–18.
- Whelton S.P., He J., Whelton P.K., Muntner P. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2004; **93**: 1119–1123.
- WHO (2013) (a). World Health Organization. 2013. Updated March 2013 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>
- WHO (2013) (b). World Health Organization. WHO Mortality Database: Updated 1/5/2013. World Health Organization, Department of Health Statistics and Information Systems, Geneva, Switzerland. http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/index.html
- WHO (2013) (c). World Health Organization. Updated 30/8/2013. Global Health Observatory Data Repository, Mortality and global health estimates: Life expectancy. <http://apps.who.int/gho/data/node.main.687?Lang=en>
- Willett W.C. Nutritional Epidemiology. 2nd ed. New York, NY: *Oxford University Press* 1998.
- Willett W.C., Sacks F., Trichopoulou A., Drescher G., Ferro-Luzzi A., Helsing E., Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr.* 1995; **6**: 1402S–1406S.
- Winkleby M.A., Jatulis D.E., Frank E., Fortmann S.P. Socioeconomic status and health: how education, income, and occupation contribute to risk factors for cardiovascular disease. *Am J Public Health.* 1992; **82**: 816–820.
- Wirleitner B., Rudzite V., Neurauter G. et al. Immune activation and degradation of tryptophan in coronary heart disease. *European Journal of Clinical Investigation* 2003; **7**: 550–554. with mixed and pure depression. *Psychopathology.* 2004; **36**: 292–298.
- World Heart Federation. Modified 1/7/2013. <http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/>

- World Heart Federation. Modified 7/06/2013. <http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/family-history/>
- World Heart Federation. Modified 7/2/2013 <http://www.world-heart-federation.org/press/fact-sheets/cardiovascular-disease-risk-factors/quick-facts-on-cholesterolipids/>
- World Heart Federation. Modified 7/2/2013 <http://www.world-heart-federation.org/press/fact-sheets/cardiovascular-disease-risk-factors/quick-facts-on-raised-blood-glucose-diabetes/>
- World Heart Federation. Modified 7/2/2013 <http://www.world-heart-federation.org/press/fact-sheets/cardiovascular-disease-risk-factors/quick-facts-on-physical-inactivity/>
- World Heart Federation. Modified 7/2/2013. <http://www.world-heart-federation.org/press/fact-sheets/cardiovascular-disease-risk-factors/>
- World Medical Association Declaration of Helsinki (2000) [<http://www.wma.net/e/policy.b3.htm>].
- World Heart Federation. Modified 7/2/2013 <http://www.world-heart-federation.org/press/fact-sheets/cardiovascular-disease-risk-factors/quick-facts-on-unhealthy-diet/>
- Wulsin L.R., Singal B.M. Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantitative review. *Psychosomatic Medicine* 2003; **2**: 201–210.
- Yasuda S., Shimokawa H. Potential usefulness of fish oil in the primary prevention of acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2010; **31**: 15–16.
- Zampelas A., Panagiwtakos D.B., Pitsavos C., Das U.N., Crysohoou C., Skoumas Y., Stefanadis C. Fish consumption among healthy adults is associated with decreased levels of inflammatory markers related to cardiovascular disease: the ATTCA study. *J Am Coll Cardiol.* 2005; **46**: 120-4.

Zhao G., Etherton T.D., Martin K.R., Gillies P.J., West S.G., Kris-Etherton P.M. Dietary a-linolenic acid inhibits proinflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2007; **85**:385–391.

ΕΛ.ΣΤΑΤ (2012). Retrieved 20/03/2012.
http://www.statistics.gr/portal/page/portal/ESYE/BUCKET/A2103/PressReleases/A2103_SHE22_DT_5Y_00_2009_01_F_GR.pdf.

Πίτσαβος Χ.Η., Παναγιωτάκος Δ.Β., Στεφανάδης Χ.Ι. Η Επιδημιολογία της στεφανιαίας νόσου στην Ελλάδα. *Εκδόσεις «Κωστάκη»* Αθήνα 2004.

Χριστοδούλου Γ. Ψυχιατρική Α Τόμος. Εκδόσεις Βήτα Αθήνα, 2000.