ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ω-3/ω-6 ΛΙΠΑΡΩΝ ΣΤΟ 1ΟΕΤΗ ΚΙΝΔΥΝΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ GREECS

ΜΙΧΑΛΟΠΟΥΛΟΥ ΜΟΣΧΩ

Α.Μ. 21026

ΚΑΛΛΙΘΕΑ, 2014

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Παναγιωτάκος Δημοσθένης,

Καθηγητής Βιοστατιστικής- Επιδημιολογίας της Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Πολυχρονόπουλος Ευάγγελος,

Αναπληρωτής Καθηγητής Προληπτικής Ιατρικής, Διαιτολογίας- Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Καλογερόπουλος Νικόλαος,

Αναπληρωτής Καθηγητής Χημείας Τροφίμων και Περιβάλλοντος, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Στους γονείς μου και στη Φωτεινή

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Δημοσθένη Παναγιωτάκο, Καθηγητή Βιοαστατιστικής-Επιδημιολογίας της Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών για τη συμπαράστασή του, το ενδιαφέρον του και τη διόρθωση της παρούσας εργασίας.

Για την αξιολόγηση της πτυχιακής μου εργασίας θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τον κ. Πολυχρονόπουλο Ευάγγελο, Αναπληρωτή Καθηγητή Προληπτικής Ιατρικής, Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών και τον κ. Καλογερόπουλο Νικόλαο, Επίκουρο Καθηγητή Χημείας Τροφίμων και Περιβάλλοντος, του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στη κ. Νοταρά Βενετία, Καθηγήτρια Εφαρμογών του ΤΕΙ Αθηνών και υποψήφια Διδάκτωρ του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου για την καθοδήγηση και συμβολή της στη διεξαγωγή της μελέτης και τη συλλογή των δεδομένων. Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Πίτσαβο Χρήστο, Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών, για το συντονισμό της έρευνας. Τις θερμές μου ευχαριστίες για τη συλλογή των δεδομένων θα ήθελα να απευθύνω στους διευθυντές των Καρδιολογικών Κλινικών των νοσοκομείων, Ιπποκράτειο ΓΝΑ, και γενικών νοσοκομείων της Λαμίας, Καρδίτσας, Χαλκίδας, Καλαμάτας, Ζακύνθου, κ. Στεφανάδη Χριστόδουλο, κ. Αντωνούλα Αντώνη, κ. Παπανάγνου Γιώργο, κ. Μαντά Ιωάννη, κ. Ζόμπολο Σπύρο και κ. Στραβοπόδη Πέτρο.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους συναδέλφους Διαιτολόγους-Διατροφολόγους που βοήθησαν στη συλλογή των δεδομένων, κα Κάλλη Ελένη, κ. Βασιλείου Νικόλαο, κα Κουρούπη Σεμίνα, κα Τζανόγλου Δέσποινα, κ. Παπαταξιάρχη Ευάγγελο και κα Κούλη Γεωργία-Μαρία.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τις συναδέλφους Διαιτολόγους-Διατροφολόγους, κα Τσομπανάκη Ελένη και κα Βέρδη Μαργαρίτα που εκτός της βοήθειας στη συλλογή των δεδομένων, προσέφεραν και ψυχολογική στήριξη στην προσπάθειά μου, καθώς και τη συνάδελφο Διαιτολόγο-Διατροφολόγο κα Καραβασίλογλου Παρθένα-Ζωή, η βοήθεια της οποίας στη διεκπεραίωση της εργασίας ήταν πολύτιμη και η στήριξή της αμέριστη.

Όλους εσάς που με οποιονδήποτε τρόπο βοηθήσατε να πραγματοποιηθεί αυτή η εργασία, σας ευχαριστώ θερμά.

Μόσχω Μιχαλοπούλου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνηθεί η επίδραση της κατανάλωσης ψαριού και των ω-3 και ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στο 10ετή κίνδυνο καρδιαγγειακού επεισοδίου σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ). **Υλικό-Μέθοδος:** Κατά τα έτη 2003-2004 έγινε καταγραφή σχεδόν όλων των ασθενών που εισήχθησαν στις καρδιολογικές κλινικές ή στα τμήματα επειγόντων περιστατικών 6 μεγάλων γενικών νοσοκομείων της Ελλάδας και εισήχθησαν στη μελέτη 2172 ασθενείς, οι οποίοι διεγνώσθησαν με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ). Έγινε λεπτομερής καταγραφή σχετικά με ανθρωπομετρικά, κοινωνικο-δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά καθώς και με τα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής (καπνιστικές και διατροφικές συνήθειες, σωματική δραστηριότητα). Η αποτίμηση της κατανάλωσης ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων έγινε με τη χρήση ημι-ποσοτικού ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, έμμεσα, μέσω της κατανάλωσης ψαριού και σπορελαίου. Οι πληροφορίες σχετικά με την εμφάνιση ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία έγινε με διαπροσωπική συνέντευξη μέσω τηλεφωνικών προσκλήσεων. **Αποτελέσματα:** σύμφωνα με την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, αφού ελήφθησαν υπόψη οι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες: ηλικία, φύλο, σωματική δραστηριότητα, καπνιστικές συνήθειες, οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία και σακχαρώδης διαβήτης, φάνηκε ότι: η κατανάλωση ψαριού 3-5 φορές/εβδομάδα και περισσότερο από 5 φορές/εβδομάδα, μείωσε περίπου στο μισό την πιθανότητα (95% ΔΕ=0,241-0,948 και 95% ΔΕ= 0,217-0,943, αντίστοιχα) επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία, σε σχέση με τη μη κατανάλωση ψαριού. Επιπλέον, φάνηκε ότι τα άτομα χωρίς υπερτριγλυκεριδαιμία που κατανάλωναν ψάρι 3-5 φορές/εβδομάδα και περισσότερο από 5 φορές/εβδομάδα είχαν 65,4% (95% ΔΕ=0,150-0,798) και 71,7% (95% ΔΕ= 0,116-0,692) αντίστοιχα, σημαντικά μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν καρδιαγγειακό επεισόδιο (θανατηφόρο ή μη) στη 10ετία, σε σχέση με τη μη κατανάλωση ψαριού, ενώ η αντίστοιχη πιθανότητα για τα άτομα με υπερχοληστερολαιμία ήταν μικρότερη κατά 80,4% (95% ΔΕ=0,054-0,709) για την κατανάλωση ψαριού 3-5 φορές/εβδομάδα και 82,9% (95% ΔΕ= 0,045-0,650) για την κατανάλωση ψαριού περισσότερο από 5 φορές/εβδομάδα. Επιπρόσθετα, η κατανάλωση ψαριού περισσότερο από 5 φορές/εβδομάδα φάνηκε να μειώνει κατά 65,8% (95% ΔΕ= 0,118-0,994) την πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου στη 10ετία, σε σχέση με τη μη κατανάλωση ψαριού, στους υπερτασικούς ασθενείς. Αναφορικά με τους υπερτριγλυκεριδαιμικούς ασθενείς, τους ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης και υπέρτασης και τους διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις. Η κατανάλωση σπορελαίου εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών στη δίαιτα, συσχετίστηκε με μικρότερη κατά 34,4% πιθανότητα (95% ΔΕ=0,456-0,945) επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία σε σύγκριση με τη μη κατανάλωση. Η αντίστοιχη πιθανότητα ήταν μικρότερη κατά 44,2% (95% ΔΕ=0,324-0,962) σε άτομα με φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης και υποδιπλασιάστηκε στους υπερτασικούς ασθενείς (95% ΔΕ=0,279-0,851). Τέλος, όταν στην πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση προστέθηκε η μεταβλητή MedDietScore, η πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) παρέμεινε μειωμένη για την κατανάλωση σπορελαίου (34,6% μικρότερη πιθανότητα, 95% ΔΕ=0,454-0,942). Αναφορικά με τα υπερχοληστερολαιμικά άτομα, τα άτομα με φυσιολογικά επίπεδα αρτηριακής πίεσης και γλυκόζης καθώς και με τα διαβητικά άτομα, οι συσχετίσεις δεν ήταν σημαντικές. **Συμπεράσματα:** τα ευρήματα της παρούσας εργασίας υποστηρίζουν ότι η μέτρια (3-5 φορές/εβδομάδα) και υψηλή (>5 φορές/εβδομάδα) κατανάλωση ψαριού, δρουν ευεργετικά ως προς την αποφυγή επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία. Ιδιαίτερη προστασία επιτυγχάνεται με τη μέτρια και υψηλή κατανάλωση σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων και ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, ενώ σε ασθενείς με υπέρταση, η προστασία επιτυγχάνεται μόνο μέσω υψηλής συχνότητας κατανάλωσης ψαριού. Τέλος, αναδεικνύεται η προστατευτική επίδραση της κατανάλωσης σπορελαίου στην επανεμφάνιση καρδιαγγειακού επεισοδίου, με ιδιαίτερη προστασία να

παρατηρείται σε ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης και σε ασθενείς με υπέρταση.

Λέξεις- Κλειδιά: Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο, ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, ψάρι, σπορέλαιο, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης

SUMMARY

Aim: The aim of the present work was to investigate the effect of fish consumption and of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on the 10year risk of developing cardiovascular incident in patients with Acute Coronary Syndrome (ACS). **Methodology:** during 2003-2004 almost all patients who were admitted to the cardiology or emergency departments of 6 general hospitals of Greece were recorded and 2127 patients that were diagnosed with Acute Coronary Syndrome (ACS) were included in the study. Detailed information regarding their anthropometric data, socio-demographic characteristics, medical records and lifestyle parameters (smoking and dietary habits, physical activity) was recorded. A semi-quantitative food frequency questionnaire was used in order to evaluate the consumption of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids, indirectly through the consumption of fish and seed oil. Information regarding the incidence of cardiovascular event (fatal or non-fatal) during the 10-year period was collected through interviews. **Results:** after adjusting for: age, sex, physical activity, smoking habits, family history of coronary heart disease, hypertension, hypercholesterolemia and diabetes mellitus, multiple logistic regression analysis revealed that: consuming fish 3-5 times/week and more than 5 times/week, reduced almost in half the likelihood (95% CI=0.241-0.948 and 95% CI= 0.217-0.943, respectively) of developing cardiovascular event (fatal or non-fatal) during the 10year period, compared to no consumption of fish. In addition, patients with hypertriglyceridemia, who consumed fish 3-5 times/week and more than 5 times a week, had 65,4% (95% CI=0.150-0/798) and 71,7% (95% CI= 0.116-0.692) lower likelihood of developing cardiovascular event in the 10 year period, respectively, compared to no consumption of fish; whereas the same likelihood for patients with hypercholesterolemia was 80,4% (95% CI=0.054-0.709) lower for fish consumption 3-5 times/week and 82,9% (95% CI= 0.045-0.650) lower for fish consumption more than 5 times/week. Fish consumption more than 5 times/week was associated with 65,8% (95% CI= 0.118-0.994) lower likelihood of developing a cardiovascular event in 10 years, compared to no fish consumption, in hypertensive patients. Seed oil consumption, at the expense of consumption of other dietary fats, was associated with 34,4% (95% CI=0.456-0.945) lower likelihood of developing a cardiovascular event (fatal or non fatal) during the 10year period, compared to no seed oil consumption. The respective likelihood was 44,2% (95% CI=0.324-0.962) lower in patients with normal levels of cholesterol and halved in hypertensive patients (95% CI=0.279-0.851). Finally, when adding in the multiple logistic regression model the variable MedDiet Score, the likelihood of reoccurrence of a cardiovascular event remained reduced (34,6% lower, 95% CI=0.454-0.942) for seed oil consumption. Regarding hypercholesterolemic patients, patients with normal levels of blood pressure and glucose, as well as diabetic patients, insignificant associations were observed. **Conclusions:** the findings of this work put forward the hypothesis that moderate (3-5 times/week) and high (>5 times/week) fish consumption, is protective against developing cardiovascular event (fatal or non-fatal) during a 10year period. Protection is especially observed with moderate and high frequency of fish consumption in patients with normal levels of triglycerides and in hypercholesterolemic patients, while in hypertensive patients, protection is accomplished only through high frequency of fish consumption. Finally, we demonstrated the protective effect of seed oil consumption against reoccurrence of a cardiovascular event, especially in patients with normal levels of blood cholesterol and in hypertensive patients.

Key words: Acute Coronary Syndrome, n-3 polyunsaturated fatty acids, n-6 polyunsaturated fatty acids, fish, seed oil, hypertension, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, diabetes mellitus

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ΟΣΣ: Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο

ΟΕΜ: Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

LDL: Low Density Lipoprotein-Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη

HDL: High Density Lipoprotein-Υψηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος

CABG: Coronary Artery Bypass Grafting-Αορτοστεφανιαία Παράκαμψη

PCI: Percutaneous Coronary Intervention-Διαδερμική Στεφανιαία Παρέμβαση

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ 11

1.1 Επιδημιολογία των Καρδιαγγειακών Νοσημάτων 11

1.1.1 Καρδιαγγειακά Νοσήματα (Cardiovascular Diseases-CVDs)..... 11

1.1.2 Στεφανιαία Νόσος (Coronary Heart Disease, CHD) 12

1.1.3 Επιδημιολογία Καρδιαγγειακών Νοσημάτων και Στεφανιαίας Νόσου στην Ελλάδα 15

1.2 Παθοφυσιολογία της Στεφανιαίας Νόσου 19

1.3 Παράγοντες Κινδύνου Στεφανιαίας Νόσου 22

1.3.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες..... 23

1.3.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες 24

1.4 Παράγοντες Κινδύνου επανεμφάνισης Στεφανιαίας Νόσου 41

1.4.1 Μη τροποποιήσιμοι 41

1.4.2 Τροποποιήσιμοι 41

Διατροφικές συνήθειες 59

1.5 Λιπαρά Οξέα 61

1.5.1 Γενικά 61

1.5.2 ω-3 και ω-6 Λιπαρά Οξέα 62

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΚΟΠΟΣ..... 85

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ- ΥΛΙΚΟ 86

3.1 Δείγμα της μελέτης..... 86

3.2 Κριτήρια διάγνωσης του Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου..... 86

3.3 Μετρήσιμα Χαρακτηριστικά..... 87

3.3.1 Κλινικά Χαρακτηριστικά 87

3.3.2 Ανθρωπομετρικά Χαρακτηριστικά..... 87

3.3.3 Κοινωνικο-δημογραφικά Χαρακτηριστικά 87

3.3.4 Καπνιστικές Συνήθειες 87

3.3.5 Διατροφικές Συνήθειες 87

3.3.6 Σωματική δραστηριότητα..... 88

3.3.7 10ετής επανέλεγχος 88

3.4 Βιοηθική 92

3.5 Στατιστική Ανάλυση 92

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 94

4.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά 94
4.2 Λογαριθμιστική Παλινδρόμηση 97
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ 117
Σχολιασμός 117
Περιορισμοί 121
Συμπεράσματα 121
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 123

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Επιδημιολογία των Καρδιαγγειακών Νοσημάτων

1.1.1 Καρδιαγγειακά Νοσήματα

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization–WHO), τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως και μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικού βαθμού αναπηρία. Το 2008, το 30% όλων των θανάτων παγκοσμίως οφειλόταν σε καρδιαγγειακά νοσήματα (17,3 εκατομμύρια θάνατοι) (εικόνα 1). Από αυτούς 7,3 εκατομμύρια θάνατοι ή αλλιώς το 42%, οφείλονταν στη στεφανιαία νόσο και 6,3 εκατομμύρια θάνατοι ή αλλιώς το 36%, σε εγκεφαλικό επεισόδιο. Περισσότεροι από 3 εκατομμύρια θάνατοι συνέβησαν πριν την ηλικία των 60 ετών, ενώ θα μπορούσαν να έχουν προληφθεί (εικόνα 2). Επίσης, το 2008, τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτέλεσαν το 48% των θανάτων από μη μεταδιδόμενες ασθένειες (εικόνα 3). Το μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων από μη μεταδιδόμενες ασθένειες για τις ηλικίες κάτω των 70 ετών το 2008 (39%) οφειλόταν στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ακολουθεί ο καρκίνος με 27%, ενώ τα χρόνια αναπνευστικά νοσήματα, τα νοσήματα του πεπτικού και άλλες μη μεταδιδόμενες ασθένειες κατέχουν το 30%. Τέλος, ο σακχαρώδης διαβήτης ευθυνόταν για το 4% των θανάτων από μη μεταδιδόμενες ασθένειες (εικόνα 4) (WHO).

Τα τελευταία χρόνια οι θάνατοι από καρδιαγγειακά νοσήματα μειώνονται στις χώρες με υψηλό εισόδημα, ενώ αυξάνονται με εκπληκτικό ρυθμό στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (Mendis et al., 2011). Εκτιμάται ότι περισσότερο από το 80% των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα συμβαίνουν στις αναπτυσσόμενες χώρες (Perk et al., 2012). Μάλιστα, οι ρυθμοί καρδιαγγειακών νοσημάτων έχουν διπλασιαστεί στις χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα, με τα ποσοστά εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιακής προσβολής να ξεπερνούν αυτά των χωρών με υψηλό εισόδημα. Το ποσοστό των πρόωρων θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα κυμαίνεται από 4% στις χώρες με υψηλό εισόδημα έως 42% στις χώρες με χαμηλό εισόδημα (Mendis et al., 2011).

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα ευθύνονται για περισσότερους θανάτους απ' ότι όλοι οι καρκίνοι μαζί, με υψηλότερο ποσοστό στις γυναίκες (55% όλων των θανάτων), παρά στους άνδρες (43% όλων των θανάτων). Το 2004, τα καρδιαγγειακά νοσήματα προκάλεσαν το 32% όλων των θανάτων παγκοσμίως στις γυναίκες, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τους άνδρες ήταν 27% (Mendis et al., 2011). Τα καρδιαγγειακά νοσήματα ευθύνονται και για σωματική αναπηρία/ανικανότητα καθώς συνεισφέρουν στα χρόνια υγιούς ζωής που χάνονται λόγω ασθένειας, αναπηρίας ή πρόωρου θανάτου (Disability Adjusted Life Years -DALY's) και μάλιστα αναμένεται πως ο δείκτης αυτός θα αυξηθεί από 85 εκατομμύρια που ήταν το 1990, σε 150 εκατομμύρια το 2020 (Perk et al., 2012). Στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος τα καρδιαγγειακά νοσήματα ευθύνονται για το 10% των DALY's και για το 18% αυτών στις χώρες με υψηλό εισόδημα (WHO).

Κάθε χρόνο τα καρδιαγγειακά νοσήματα προκαλούν πάνω από 4 εκατομμύρια θανάτους (47% όλων των θανάτων) στην Ευρώπη και πάνω από 1,9 εκατομμύρια θανάτους (40% όλων των θανάτων) στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Ανά φύλο τα ποσοστά είναι 52% για τις γυναίκες και 42% για τους άνδρες. Η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα και κυρίως λόγω εγκεφαλικού επεισοδίου είναι υψηλότερη στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη σε σχέση με τη Βόρεια, Νότια και Δυτική Ευρώπη, ωστόσο τις τελευταίες δεκαετίες μειώνεται στις περισσότερες χώρες της Ευρώπης, συμπεριλαμβανομένων και των χωρών της Κεντρικής και Ανατολικής (ESC).

Σύμφωνα με στοιχεία της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας περίπου κάθε 34 δευτερόλεπτα 1 Αμερικανός παθαίνει καρδιακό επεισόδιο και περίπου κάθε 1 λεπτό 1 Αμερικανός θα πεθάνει από ένα τέτοιο επεισόδιο (Go et al., 2014).

Κατά το έτος 2012, ανάμεσα στους Αμερικανούς ηλικίας ≥18 ετών ο επιπολασμός του καπνίσματος ήταν 20,5% στους άνδρες και 15,9% στις γυναίκες. Επιπλέον, ο επιπολασμός της σωματικής αδράνειας για την ίδια ηλικιακή ομάδα ήταν 29,9% (31,8% στις γυναίκες και 28,6% στους άνδρες). Σύμφωνα με στοιχεία της μελέτης NHANES για την περίοδο 2007-2010, 68% των ενηλίκων Αμερικανών ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι με τα αντίστοιχα ποσοστά σε άνδρες και γυναίκες να είναι 73% και 64%. Ο εκτιμώμενος επιπολασμός της υπερχοληστερολαιμίας ανερχόταν στο 13,8% των ενηλίκων Αμερικανών για το έτος 2010 ενώ το εκτιμώμενο ποσοστό των ενηλίκων ≥20 ετών με υπερτριγλυκεριδαιμία ήταν 27% κατά την περίοδο 2007-2010. Τέλος, το 28,6% των ατόμων ≥18 ετών είχαν υπέρταση σύμφωνα με τη μελέτη NHANES για την περίοδο 2009-2010 ενώ για την περίοδο 2007-2010 19,7 εκατομμύρια Αμερικανοί ηλικίας ≥20 ετών είχαν διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη (Go et al., 2014).

Το 2030 τα καρδιαγγειακά νοσήματα αναμένεται να διατηρηθούν ως η κυριότερη αιτία θανάτου και οι θάνατοι θα φτάσουν τα 23,3 εκατομμύρια (WHO).

1.1.2 Στεφανιαία Νόσος

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί το 12% όλων των θανάτων παγκοσμίως και το 45% των θανάτων από καρδιαγγειακά (WHO). Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, οι θάνατοι από στεφανιαία νόσο αποτέλεσαν το 50% των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα το έτος 2008 (NIH). Στην Ευρώπη η στεφανιαία νόσος αποτελεί την πιο συχνή αιτία θανάτου (22% όλων των θανάτων στις γυναίκες και 20% όλων των θανάτων στους άνδρες). Αποτελεί όμως και την κυριότερη αιτία θανάτου στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (15% όλων των θανάτων στους άνδρες και 13% όλων των θανάτων στις γυναίκες). Επιπλέον η στεφανιαία νόσος είναι η πρώτη αιτία θανάτου πριν την ηλικία των 75 ετών στην Ευρώπη (19% όλων των θανάτων στους άνδρες και 17% όλων των θανάτων στις γυναίκες, πριν τα 75 έτη), αλλά και στην Ευρωπαϊκή Ένωση (13% όλων των θανάτων στους άνδρες και 9% όλων των θανάτων στις γυναίκες, πριν τα 75 έτη). Επιπρόσθετα, η στεφανιαία νόσος φαίνεται να αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου πριν την ηλικία των 65 ετών στην Ευρώπη. Συγκεκριμένα, υπολογίζεται ότι το 16% των ανδρών και το 10% των γυναικών πριν τα 65 έτη, πεθαίνουν από την ασθένεια αυτή. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση ευθύνεται για το 12% όλων των θανάτων στους άνδρες πριν τα 65 έτη και για το 6% των όλων θανάτων στις γυναίκες πριν τα 65 έτη (ESC).

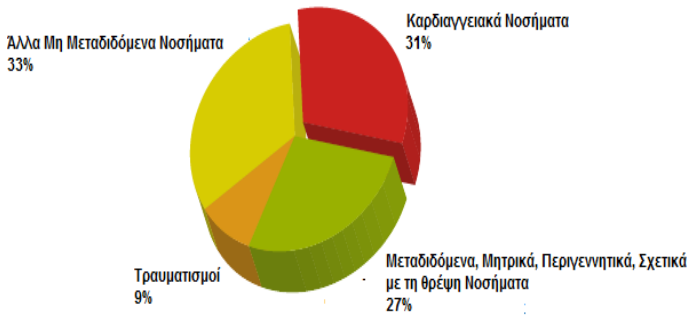
Τα τελευταία 30 χρόνια παρατηρήθηκαν οι εξής μεταβολές στη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο: στις ανεπτυγμένες χώρες παρατηρήθηκε αρχικά αύξηση και στη συνέχεια πτώση της θνησιμότητας, ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες παρατηρήθηκε κυρίως αύξησή της. Η θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο κορυφώθηκε το 1950 στις ανεπτυγμένες χώρες και ακολουθήθηκε από προοδευτική μείωση από το 1960 και μετά. Σύμφωνα με τη μελέτη του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας, MONICA (MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular disease), υπήρξε ετήσια μείωση της τάξης του 4% στη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο από το 1980 σε 21 χώρες. Η μείωση υπήρξε πιο εμφανής σε χώρες όπως η Δανία, η Αυστραλία, η Σουηδία, η Ολλανδία και ο Καναδάς, με το ρυθμό πτώσης να αγγίζει πάνω από το 60%. Κατά την περίοδο 1990 έως 2000 στις περισσότερες χώρες η θνησιμότητα ακολούθησε πτωτική πορεία, ωστόσο σε κάποιες χώρες, κυρίως της πρώην Σοβιετικής Ένωσης, υπήρξε αύξηση (Beltrame et al., 2012).

Ειδικότερα για την Ευρώπη αναφέρεται πως από το 1970 έως το 1990 παρατηρήθηκε μείωση για την τυποποιημένη για την ηλικία θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο και καρδιαγγειακά νοσήματα σε πολλές ευρωπαικές χώρες και κυρίως στις πλουσιότερες.

Ωστόσο σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες, κυρίως μικρού και μεσαίου εισοδήματος, η θνησιμότητα παρέμεινε υψηλή. Αποτελέσματα από τη μελέτη MONICA, δείχνουν ετερογένεια στην τάση της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο από το 1980 έως το 1990 στην Ευρώπη. Παρά ταύτα, πρόσφατες έρευνες δείχνουν ότι τόσο η νοσηρότητα όσο και η θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο, αυξάνοται προοδευτικά και η αύξηση εντοπίζεται κυρίως σε νεαρές ηλικιακές κατηγορίες (Ford and Capewell, 2007, Vander et al., 2008). Επισημαίνεται, πως εξαιτίας της γήρανσης του πληθυσμού, αλλά και της βελτίωσης της ιατροφαρμακευτικής αγωγής, ο συνολικός αριθμός των ανθρώπων που ζουν με τη στεφανιαία νόσο αυξάνεται. Οι περισσότεροι από αυτούς τους ασθενείς εμφανίζουν τη νόσο σε προχωρημένη ηλικία και έτσι επιμηκύνονται τα χρόνια ζωής με καλή υγεία (Perk et al., 2012).

Όπως προαναφέρθηκε, οι αναπτυσσόμενες χώρες, παρουσιάζουν αυξημένο ρυθμό θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο και αναμένεται να παρατηρηθεί αύξηση της θνησιμότητας σε ποσοστό 82%, με αντίστοιχη αύξηση του καρδιαγγειακού νοσολογικού φορτίου κατά 60% παγκοσμίως (WHO).

Συμπερασματικά, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ιδιαίτερα η στεφανιαία νόσος, είναι δυναμικά φαινόμενα και επηρεάζονται από αλλαγές στους παράγοντες κινδύνου και από παρεμβάσεις που κατά καιρούς γίνονται. Ως αποτέλεσμα, παρατηρούνται προσωρινές αυξήσεις και μειώσεις στη νοσηρότητα και θνησιμότητα για ορισμένα χρονικά διαστήματα. Τέλος, σε διαφορετικά μέρη του κόσμου, οι μεταβολές ποικίλουν σε μέγεθος και χρονική στιγμή (Mirzaei et al., 2009).



<u>Εικόνα 1:</u> Κατανομή των κυριότερων αιτιών θανάτου παγκοσμίως, 2008 (WHO)

<u>Εικόνα 2:</u> Κατανομή των Μη Μεταδιδόμενων Νοσημάτων, ανά αιτία θανάτου, για άτομα ηλικίας <60 ετών και για τα δυο φύλα, 2008 (WHO)

<u>Εικόνα 3:</u> Κατανομή των Μη Μεταδιδόμενων Νοσημάτων παγκοσμίως, ανά αιτία θανάτου και στα δυο φύλα, 2008 (WHO)

<u>Εικόνα 4</u>: Ποσοστά θανάτων από Μη Μεταδιδόμενες Ασθένειες παγκοσμίως, ανά αιτία θανάτου για τα άτομα ηλικίας <70 ετών και για τα δυο φύλα, 2010 (WHO)

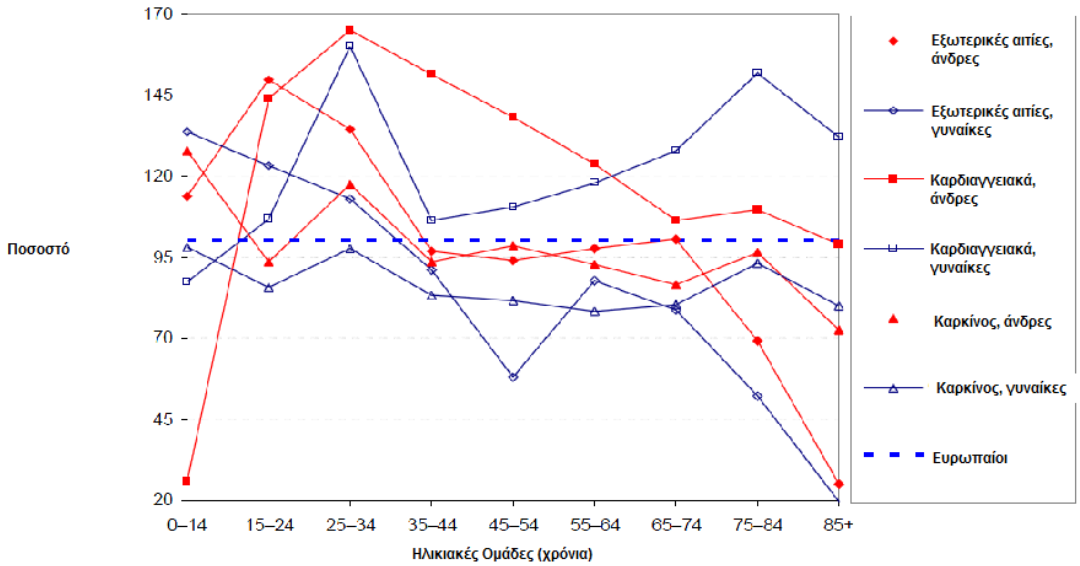
1.1.3 Επιδημιολογία Καρδιαγγειακών Νοσημάτων και Στεφανιαίας Νόσου στην Ελλάδα

<u>-Καρδιαγγειακά Νοσήματα:</u>

Το 1960, η Ελλάδα είχε τη χαμηλότερη τυποποιημένη για την ηλικία θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα στην Ευρώπη. Όμως, από το 1956 έως το 1988 ο ετήσιος ρυθμός θανάτου από τα καρδιαγγειακά νοσήματα στην Ελλάδα αυξήθηκε και στα δυο φύλα. Μετά το 1988 έως και το 1999 παρατηρήθηκε μείωση του ρυθμού και στα δύο φύλα (Υγειονομικός Χάρτης).

Σε αναφορά του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας (1998), φάνηκε ότι οι άνδρες ηλικίας 15-34 ετών, είχαν το δεύτερο μεγαλύτερο ρυθμό θανάτου από καρδιαγγειακά νοσήματα στην Ευρωπαϊκή Ένωση και οι γυναίκες βρίσκονταν πάνω από το μέσο όρο της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Σε ηλικία 35-64 ετών, η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα άγγιζε το μέσο όρο της Ευρωπαϊκής Ένωσης και στα δυο φύλα. Σε ηλικία 65 ετών και άνω μόνο ο τυποποιημένος ρυθμός θανάτου των γυναικών υπερέβαινε το μέσο όρο της Ευρωπαϊκής Ένωσης (WHO).

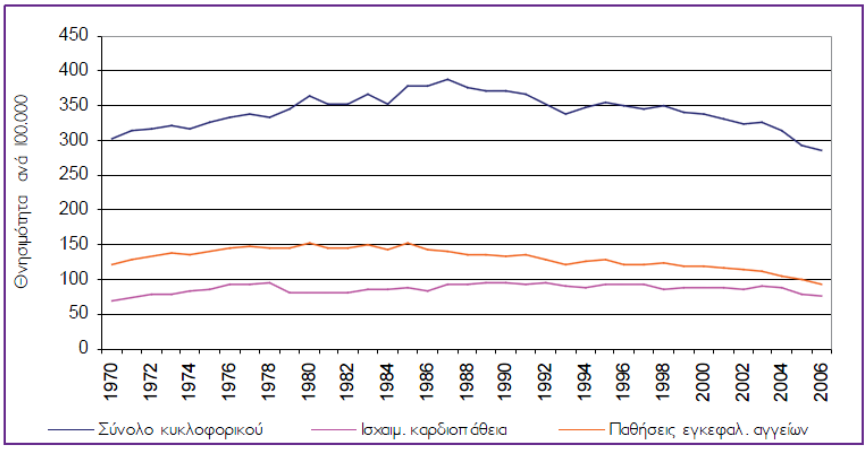
Το 2001, το 56% του συνόλου των θανάτων των γυναικών και το 45% του συνόλου των θανάτων των ανδρών οφειλόταν στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Μάλιστα, η πιο συχνή αιτία θανάτου από καρδιαγγειακό νόσημα στις γυναίκες ήταν το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ στους άνδρες η στεφανιαία νόσος (Κουρλαμπά, 2005). Στην εικόνα 5 παρουσιάζονται οι κύριες αιτίες θανάτου ανά φύλο και ηλικία στην Ελλάδα, συγκριτικά με τους Ευρωπαίους, για το έτος 2000, όπου είναι φανερό πως, συγκριτικά με άλλες αιτίες θανάτου, οι Έλληνες έχουν αυξημένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα και στα δυο φύλα (WHO).



<u>Εικόνα 5:</u> Κύριες αιτίες θνησιμότητας ανά φύλο και ηλικιακή ομάδα στην Ελλάδα σε σχέση με την Ευρώπη (=100), 2001 (WHO)

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα κατέχουν την πρώτη θέση στις αιτίες θανάτου, και στα δυο φύλα, με δεύτερα κατά σειρά τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, καθώς επίσης και την πρώτη θέση όσον αφορά τα DALY's (WHO).

Συνολικά, την περίοδο 1970-2004, η αύξηση της θνησιμότητας στη χώρα μας έφτασε 27,8%, έναντι μείωσης μεταξύ 42% και 69,3% των άλλων ευρωπαϊκών χωρών. Στην εικόνα 6 παρατηρείται η πορεία της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά γενικότερα, αλλά και ειδικότερα από την ισχαιμική καρδιοπάθεια και τις παθήσεις των εγκεφαλικών αγγείων. Όπως είναι φανερό, έχει σημειωθεί μεγαλύτερη μείωση όσον αφορά τη θνησιμότητα από παθήσεις των εγκεφαλικών αγγείων, ενώ η αντίστοιχη θνησιμότητα από ισχαιμική καρδιοπάθεια, ήταν διαχρονικά περισσότερο σταθερή, με τάσεις μείωσης μόλις από το 2004 και μετά (WHO).



<u>Εικόνα 6:</u> Τυποποιημένη θνησιμότητα από νοσήματα του κυκλοφορικού στην Ελλάδα, 1970-2006 (Υγειονομικός Χάρτης).

-Στεφανιαία Νόσος:

Κατά την περίοδο 1970-1990 η Ελλάδα ήταν η μόνη χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης στην οποία παρατηρήθηκε αύξηση των θανάτων από στεφανιαία νόσο (Panagiotakos et al., 2009).

Επιπολασμός:

Τη δεκαετία του 1970 ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου βρέθηκε 8,3% σε άνδρες και 10% σε γυναίκες άνω των 20 ετών, σύμφωνα με μια μελέτη που διεξήχθη από την Καρδιολογική Κλινική του Λαϊκού Νοσοκομείου στην περιοχή της Κορινθίας (Κατσαβοχρήστος και συν, 1977).

Η μελέτη ATTICA αποτελεί μια από τις σημαντικότερες μελέτες για τα καρδιαγγειακά νοσήματα αφού αξιολόγησε τον επιπολασμό καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στον Ελληνικό πληθυσμό. Από το Μάιο του 2001 έως και το Δεκέμβριο του 2002 επιλέχθηκαν τυχαία 1514 άνδρες και 1528 γυναίκες που ζούσαν στην ευρύτερη περιοχή της Αττικής και καταγράφηκαν πληροφορίες για τα κοινωνικοδημογραφικά τους χαρακτηριστικά, το ιστορικό υπέρτασης, την υπερχοληστερολαιμία, την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων, την ψυχολογική κατάσταση, τη διατροφή και τον τρόπο ζωής όπως για παράδειγμα για το κάπνισμα και τη σωματική δραστηριότητα. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως ο επιπολασμός των κυριότερων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου είναι ιδιαίτερα αυξημένος στον Ελληνικό πληθυσμό και συνεπώς οι Έλληνες βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου (Panagiotakos et al., 2009). Συγκεκριμένα, η μελέτη αυτή ανέδειξε έναν επιπολασμό ιστορικού στεφανιαίας νόσου της τάξης του 5% στους άνδρες και 3% στις γυναίκες του νομού Αττικής κατά την εγγραφή τους στη μελέτη το έτος 2001 (Panagiotakos et al., 2009).

Ακολουθούν στοιχεία για τον επιπολασμό ορισμένων τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, επομένως και για τη στεφανιαία νόσο, για τους κατοίκους του νομού Αττικής κατά το έτος 2001 στην έναρξη της μελέτης καθώς και 5 χρόνια αργότερα το έτος 2006 (Panagiotakos et al., 2009, Pitsavos et al., 2003).

- **Κάπνισμα:** Ο επιπολασμός του καπνίσματος ήταν περίπου 47% στους άνδρες και 40% στις γυναίκες το 2001, ενώ κατά τη χρονική περίοδο 2001-2006, περίπου το 22% των ανδρών και το 25% των γυναικών ξεκίνησαν το κάπνισμα.

- **Διατροφικές συνήθειες:** Στην έναρξη της μελέτης οι γυναίκες του νομού Αττικής ακολουθούσαν σε μεγαλύτερο βαθμό (43%) από τους άνδρες (33%) μια Μεσογειακή Διατροφή. Οι άνδρες κατανάλωναν μεγαλύτερη ποσότητα αλκοόλ, τσαγιού και καφέ καθώς και «πρόχειρου φαγητού».

- **Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά:** Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας ανερχόταν σε 20,8% στους άνδρες και 15,9% στις γυναίκες, ενώ έως και το 2006 η 5ετής επίπτωση της παχυσαρκίας ήταν 21,8% στους άνδρες και 11,9% στις γυναίκες.

- **Καθιστική ζωή:** Κατά την έναρξη της μελέτης, το 59% των ανδρών και το 62% περίπου των γυναικών δήλωσαν απουσία σωματικής δραστηριότητας ενώ μέσα σε μια 5ετία ακόμα τα άτομα που αρχικά ήταν σωματικά δραστήρια, κατέληξαν να ακολουθούν έναν καθιστικό τρόπο ζωής.

- **Υπερλιπιδαιμία:** Αρχικά το 40% των ανδρών και το 35% των γυναικών ήταν υπερχοληστερολαιμικοί και αυτός ο επιπολασμός αυξήθηκε σε 57,2% και 48,3% αντίστοιχα το έτος 2006.

- **Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2:** Το έτος 2001 το 8% των ανδρών και το 5,8% των γυναικών έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, με τα ποσοστά να φτάνουν το 12,8% και 10,4% αντίστοιχα το έτος 2006.

- **Υπέρταση:** Το έτος 2001 βρέθηκε ότι το 37% των ανδρών και το 24% των γυναικών είχαν υπέρταση και τα ποσοστά αυξήθηκαν σε 46,5% και 34% το 2006.

Η μελέτη CARDIO2000 ήταν μια μελέτη ασθενών μαρτύρων που ξεκίνησε το 2000 και έως και το 2002 είχε συλλέξει με τυχαία δειγματοληψία από τις καρδιολογικές κλινικές της Ελλάδας, δείγμα 848 ατόμων (700 άνδρες και 148 γυναίκες) με στεφανιαία νόσο και 1078 υγιείς μάρτυρες από τα ίδια νοσοκομεία, που εξομοιώθηκαν για το φύλο και την ηλικία των ασθενών. Σκοπός της έρευνας ήταν να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ διαφόρων δημογραφικών, διατροφικών, κλινικών, βιοχημικών παραγόντων κινδύνου και παραγόντων του τρόπου ζωής με την πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας όσου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το κάπνισμα, η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα, και η κατάθλιψη συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, καθώς και ότι η συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και του στεφανιαίου κινδύνου έχει τη μορφή «J» (Panagiotakos et al., 2002)

Επίπτωση:

Το 1981 η επίπτωση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) ήταν 195 ανά 100.000, ενώ το 1988 αυξήθηκε σε 297 ανά 100.000. Στις γυναίκες τα αντίστοιχα νούμερα ήταν 35 ανά 100.000 το 1981 και 52 ανά 100.000 το 1988 (Chimonas, 2001). Η μελέτη GREECS η οποία ξεκίνησε τον Οκτώβριο του 2003 και συγκέντρωσε έως το Σεπτέμβριο του 2004 2172 ασθενείς που έπασχαν από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ), έδειξε πως η ετήσια επίπτωση του ΟΣΣ ήταν 34 ανά 10.000 για τους άνδρες και 11 ανά 10.000 για τις γυναίκες. Τα δεδομένα αυτά αποτελούν τα πιο πρόσφατα διαθέσιμα δεδομένα για την επίπτωση του ΟΣΣ στην Ελλάδα (Pitsavos et al., 2005).

Νοσηρότητα και θνησιμότητα:

Κατά την περίοδο 1973-2003 παρατηρήθηκε αύξηση της νοσηρότητας από στεφανιαία νόσο καθώς και αυξημένη συχνότητα νοσηλείας για στεφανιαία νόσο (Chimonas et al., 2009).

Σύμφωνα με τη Μελέτη των 7 Χωρών στις αρχές του 1960, η Ελλάδα παρουσίαζε χαμηλή θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα, κυρίως λόγω της χαμηλής επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου (Keys, 1970). Η μελέτη αυτή ήταν η πρώτη που μελέτησε τη νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα σε επίπεδο παγκόσμιο (Chimonas, 2001). Σκοπός ήταν να εξεταστεί η σχέση μεταξύ θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο και παραγόντων του τρόπου ζωής. Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 11.579 υγιείς άνδρες ηλικίας 40-59 ετών προερχόμενοι από τη Φιλανδία, την Ελλάδα τις ΗΠΑ, την Ιταλία, τη Γιουγκοσλαβία, την Ολλανδία και την Ιαπωνία, που χωρίστηκαν σε 16 ομάδες (Keys et al., 1986). Μέσα σε μια 15ετία ο αριθμός των θανάτων έφτασε τους 2.288 (Keys et al., 1986) με τον επιπολασμό των θανάτων να είναι χαμηλότερος στην περιοχή της Μεσογείου σε σχέση με τη Βόρεια Ευρώπη, τις ΗΠΑ και την Ιαπωνία. Είναι αξιοσημείωτο ότι ο Ελληνικός πληθυσμός είχε τη χαμηλότερη συχνότητα στεφανιαίας νόσου και ιδιαίτερα ο πληθυσμός της Κρήτης (Papandreou and Tuomilehto, 2014). Ο ρυθμός των θανάτων συσχετίστηκε αρνητικά με το λόγο μονοακόρεστα/κορεσμένα λιπαρά οξέα και η ολική καθώς και η θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο ήταν χαμηλότερη στις ομάδες που κατανάλωναν ελαιόλαδο ως κύρια πηγή λίπους. Έτσι, μέσα από τη Μελέτη των Επτά Χωρών αναδείχθηκε η αξία της παραδοσιακής Κρητικής διατροφής και μάλιστα ονομάστηκε Μεσογειακή δίαιτα και χαρακτηρίζεται από την κατανάλωση μεγάλης ποικιλίας λαχανικών, φρούτων, οσπρίων και ξηρών καρπών,

σπόρων και ακατέργαστων δημητριακών. Επίσης περιελάμβανε υψηλά επίπεδα αντιοξειδωτικών και είχε το ελαιόλαδο ως κύρια πηγή λίπους, ενώ η πρόσληψη κρέατος και γαλακτοκομικών προϊόντων ήταν χαμηλή και περιελάμβανε την κατανάλωση ψαριού. Τέλος, χαρακτηριζόταν από χαμηλά επίπεδα κορεσμένων λιπαρών οξέων και υψηλά επίπεδα μονοακόρεστων και ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (Keys et al., 1986).

Από το 1970 όμως έως το 1990, η Ελλάδα ήταν η μόνη χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης που παρουσίασε αύξηση στη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο, παρόλο που η συνολική θνησιμότητα από και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο μειώθηκε και το προσδόκιμο επιβίωσης αυξήθηκε. Η αύξηση στην επίπτωση της στεφανιαίας νόσου και του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου από τη δεκαετία του 70’ στην Ελλάδα, αποδίδεται σε αυξημένο επιπολασμό παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Από το 1990 και μετά στη χώρα μας παρατηρήθηκε μείωση στη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο. Μάλιστα, από το 1998 έως το 2008 η θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο μειώθηκε πάνω από 20% και στα δύο φύλα. Η πρόσφατη μείωση στη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο αποδίδεται πιθανώς σε σύγχρονες ιατρικές καινοτομίες που προλαμβάνουν το θάνατο, και όχι στη μείωση της επίπτωσης της ίδιας της νόσου (Chimonas et al., 2009). Η θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο για τις ηλικίες <45 ετών μειώθηκε από το 1980 έως το 2009 στην Ευρώπη με εξαίρεση την Ελλάδα, όπου τόσο για τους άντρες όσο και για τις γυναίκες ήταν η μόνη χώρα που παρουσίασε αύξηση στη τυποποιημένη για την ηλικία θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο για τις ηλικίες <45 ετών.

Σύμφωνα με τα πρώτα αποτελέσματα της μελέτης GREECS, το 4,3% των ασθενών με ΟΣΣ (3,6% των ανδρών και 6,3% των γυναικών) απεβίωσαν εντός του νοσοκομείου. Με βάση τα αποτελέσματα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος, κατά την εισαγωγή των ασθενών, η ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα ήταν 7% σε ασθενείς με ανάσπαση του διαστήματος ST, 3% στους ασθενείς χωρίς ανάσπαση του ST και τέλος, 2% στους ασθενείς με αδιευκρίνιστες ανωμαλίες του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (Pitsavos et al., 2005).

Εποχικότητα:

Στη μελέτη GREECS αναδεικνύεται και η εποχικότητα της στεφανιαίας νόσου. Πιο συγκεκριμένα, ο μεγαλύτερος αριθμός εισαγωγών στο νοσοκομείο από στεφανιαία νόσο παρατηρήθηκε το χειμώνα, ενώ ο μικρότερος το καλοκαίρι. Η συχνότητα των εισαγωγών μειώνεται μετά το χειμώνα όσο μεταβαίνουμε στην άνοιξη και το καλοκαίρι και αρχίζει να αυξάνεται ξανά από το φθινόπωρο. Η τάση αυτή ισχύει τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες, αλλά μόνο στις μεγαλύτερες ηλικιακά κατηγορίες. Όσον αφορά τα άτομα ηλικίας κάτω των 35 ετών, η μεγαλύτερη συχνότητα εισαγωγών παρατηρήθηκε το φθινόπωρο και η μικρότερη το καλοκαίρι. Τέλος, στην ηλικιακή ομάδα 35-65 ετών, η μεγαλύτερη συχνότητα εισαγωγών παρατηρήθηκε το χειμώνα και η μικρότερη το φθινόπωρο (Κουρλαμπά, 2005).

1.2 Παθοφυσιολογία της Στεφανιαίας Νόσου

Η κύρια αιτία ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου είναι η παρουσία αθηροσκλήρωσης στις στεφανιαίες αρτηρίες, δηλαδή τις αρτηρίες που παρέχουν αίμα στο μυοκάρδιο (Vander A., 2011). Η στεφανιαία αθηροσκληρωτική νόσος μπορεί να εκδηλώνεται είτε ως ένα οξύ είτε ως ένα χρόνιο στεφανιαίο σύνδρομο. Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα προκύπτουν από ρήξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας με επακόλουθη θρόμβωση ή/και σπασμό. Το αποτέλεσμα της απόφραξης των στεφανιαίων αρτηριών είναι η ισχαιμία του μυοκαρδίου ή η νέκρωσή του προκαλώντας ως εκ τούτου ασταθή στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου αντίστοιχα. Σε κάποιες περιπτώσεις η ισχαιμία ή το έμφραγμα μπορεί να οδηγήσουν σε αιφνίδιο θάνατο από αρρυθμίες ή οξύ πνευμονικό οίδημα στη δυσλειτουργική αριστερή κοιλία. Τα χρόνια στεφανιαία σύνδρομα προκύπτουν και αυτά από την αθηροσκληρωτική νόσο και εκδηλώνονται κυρίως ως στηθάγχη μετά από σωματική δραστηριότητα (exertional angina), δηλαδή επηρεάζεται η ροή αίματος στο μυοκάρδιο όταν αυξάνονται οι απαιτήσεις σε οξυγόνο

κατά την άσκηση. Εάν δεν υπάρχει απόφραξη, η παροχή οξυγόνου επανέρχεται με τη διακοπή της άσκησης. Επομένως η κύρια εκδήλωση του χρόνιου στεφανιαίου συνδρόμου είναι η ασταθής στηθάγχη (Beltrame et al., 2012)

Είναι άγνωστο το πώς ακριβώς ξεκινά η αθηροσκλήρωση και τι την προκαλεί (Libby and Theroux, 2005). Παλαιότερα υπήρχε η άποψη πως η αθηροσκλήρωση είναι μια διαταραχή που σχετίζεται μόνο με τα λιπίδια. Αυτή η άποψη ωστόσο έχει αναθεωρηθεί μετά την ανακάλυψη της πολυπαραγοντικής αιτιολογίας της νόσου (Lamon, 2008). Η διαταραχή αυτή ξεκινά ήδη από την παιδική ηλικία και η εξέλιξή της είναι αργή σε απουσία επιβαρυντικών παραγόντων και φτάνει μέχρι και τη γεροντική ηλικία οπότε είναι και πιο εκτεταμένη. Αυτό που στην ουσία συμβαίνει είναι βλάβη στο εσώτερο στρώμα των αιμοφόρων αγγείων, το ενδοθήλιο (Libby and Theroux, 2005). Η βλάβη αυτή είναι πιο πιθανή σε σημεία στα οποία αναπτύσσονται υψηλές διατμητικές τάσεις, για παράδειγμα στα σημεία όπου διχάζονται οι αρτηρίες (McPhee and Μουτσοπουλος, 2009). Κάποιοι από τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη βλάβη του ενδοθηλίου είναι η υπερχοληστερολαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία, η υπέρταση (αγγειοσυσταλτικές ορμόνες), το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης (προϊόντα οξείδωσης της γλυκόζης), η παχυσαρκία (προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που προέρχονται από το λιπώδη ιστό), η καθιστική ζωή, η ψυχική ένταση (Libby and Theroux, 2005). Επιπλέον, έχει προταθεί ο αθηρογόνος ρόλος των Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, hepatitis, Trymanosome cruzi και περιοδοντικών μολύνσεων. Παρόλο που η προκαλούμενη από τους παθογόνους μικροοργανισμούς αθηρογένεση φαίνεται μηχανιστικά να ποικίλει, το ενδοθήλιο μπορεί να είναι σημαντικός στόχος της μόλυνσης (Lamon, 2008).

Η αθηροσκλήρωση προσβάλλει τις μεσαίου και μεγάλου μεγέθους αρτηρίες και χαρακτηρίζεται από ινώδη πάχυνση του τοιχώματος των αρτηριών που συνοδεύεται από εναποθέσεις λιπιδίων των οποίων οι σχηματιζόμενες πλάκες μπορεί να ασβεστοποιηθούν (McPhee and Μουτσοπουλος, 2009). Όπως ήδη αναφέρθηκε, ο σχηματισμός της αθηροσκληρωτικής πλάκας μπορεί να οδηγήσει στην προοδευτική απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων. Σε συνδυασμό με γενετικούς, περιβαλλοντικούς και συμπεριφοριστικούς παράγοντες η απόφραξη αυτή μπορεί να οδηγήσει σε οξέα στεφανιαία σύνδρομα με έμφραγμα του μυοκαρδίου και αιφνίδιο θάνατο (Wong et al., 2012).

Κύρια συστατικά της αθηροσκληρωτικής πλάκας αποτελούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων, τα λεία μυϊκά κύτταρα του μέσου χιτώνα, τα αιμοπετάλια, τα λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα. Όλα αυτά τα κύτταρα απελευθερώνουν μία ευρεία γκάμα μορίων όπως κυτταροκίνες, αυξητικούς παράγοντες, εικοσανοειδή, πρωτεάσες και ελεύθερες ρίζες, που προκαλούν χρόνια φλεγμονή στο τοίχωμα των αγγείων. Πολλά από αυτά τα μόρια παράγονται από περισσότερους από έναν τύπους κυττάρων (Lamon, 2008). Η χρόνια φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας. Η φλεγμονή αποτελεί στην ουσία έναν μηχανισμό μέσω του οποίου το σώμα μας ανιχνεύει και αντιμετωπίζει τοξίνες και μικροβιακά παθογόνα. Έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση πολλών χρόνιων νοσημάτων και η αθηροσκληρωτική πλάκα αποτελεί μια από αυτές τις καταστάσεις που επάγονται από τη φλεγμονή. Ωστόσο, η φλεγμονή δε συνεισφέρει μόνο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης αλλά διαδραματίζει κεντρικό ρόλο καθ' όλη τη διάρκεια του κύκλου της (Wong et al., 2012).

Αναλυτικότερα η διαδικασία σχηματισμού της αθηρωματικής πλάκας έχει ως εξής:

Η αθηροσκλήρωση ξεκινά εξαιτίας κάποιας βλάβης στο ενδοθήλιο. Η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων οδηγεί στην έκφραση μορίων πρόσφυσης των αγγειακών κυττάρων (πχ ενδοκυτταρικό μόριο πρόσφυσης-intracellular adhesion molecule: ICAM, μόριο προσκόλλησης στα αγγειακά κύτταρα- vascular cell adhesion molecule: VCAM), σελεκτινών, ιντεγκρινών και προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών (πχ παράγοντας νέκρωσης του όγκου, Tumor Necrosis Factor, TNF-a), ιντερφερονών και

χημειοπροσελκυστικής πρωτεΐνης των μονοκυττάρων (MCP-1), που οδηγεί σε περεταίρω συσσώρευση λευκοκυττάρων (Wong et al., 2012). Επιπλέον, εφόσον έχει διαταραχθεί η συνέχεια του ενδοθηλίου αυτό εκτίθεται στις χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (Low Density Lipoproteins, LDLs) και σε άλλα μόρια όπως οι ελεύθερες ρίζες. Το ενδοθήλιο καθίσταται διαπερατό σε μονοκύτταρα και Τ-λεμφοκύτταρα και αυτά εισέρχονται στην υποενδοθηλιακή περιοχή (WHO). Αφού εισέλθουν, βοηθούν την οξείδωση και γλυκοζυλίωση και επομένως και τη συνεχή συσσώρευση λιπιδίων οδηγώντας σε περεταίρω άφιξη φλεγμονωδών μεσολαβητών (Lamon, 2008). Τα μονοκύτταρα μετατρέπονται σε μακροφάγα και φαγοκυτταρώνουν τις χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες LDL οι οποίες έχουν οξειδωθεί. Τα μόρια LDL εισέρχονται στα μακροφάγα μέσω υποδοχέων εκκαθαριστών (CD36, SR-A). Οι υποδοχείς αυτοί εκφράζονται ως αποτέλεσμα της διέγερσης των μονοκυττάρων από τον παράγοντα που διεγείρει τις αποικίες των μακροφάγων και που εκκρίνεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα του μέσου χιτώνα. Τα Τ-λεμφοκύτταρα εκκρίνουν τουλάχιστον έναν από τους παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για τη μετατροπή των μονοκυττάρων σε μακροφάγα. Τα μακροφάγα με τη σειρά τους, συσσωρεύοντας ολοένα και περισσότερο την οξειδωμένη LDL, μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα (foam cells) (McPhee and Μουτσοπουλος, 2009). Η οξειδωμένη LDL πιστεύεται πως παίζει έναν πολύ σημαντικό ρόλο στο να διευρύνει τη φλεγμονώδη απάντηση με το να προκαλέσει τα ενδοθηλιακά κύτταρα να απελευθερώνουν χημειοτακτικές πρωτεΐνες και ως επακόλουθο να αυξάνεται η συσσώρευση φλεγμονωδών λευκοκυττάρων στην πλάκα. Προτείνεται επίσης, ότι η οξειδωμένη LDL προάγει τη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε μακροφάγα και έτσι συνεισφέρει στο σχηματισμό αφρωδών κυττάρων (Wong et al., 2012). Τα αφρώδη κύτταρα στη συνέχεια σχηματίζουν λιπιδικές ραβδώσεις. Η εξάπλωση των μακροφάγων και ο σχηματισμός αφρωδών κυττάρων μέσα στις λιπιδικές ραβδώσεις, οδηγεί σε αυξημένη έκκριση ιντερλευκίνης IL-1 και του παράγοντα νέκρωσης του όγκου TNF-a (Lamon, 2008).

Σε αυτό το σημείο εισέρχονται στη διαδικασία τα λεία μυϊκά κύτταρα που εδράζονται στο μέσο χιτώνα. Συγκεκριμένα, τα κύτταρα αυτά μετακινούνται από το μέσο χιτώνα στον έσω (McPhee and Μουτσοπουλος, 2009). Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και άλλοι κυτταρικοί τύποι εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες όπως ο αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από τα αιμοπετάλια, ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας, ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγοντας, οι οποίοι προωθούν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων στην περιοχή του έσω χιτώνα (Lamon, 2008). Τα λεία μυϊκά κύτταρα με τη σειρά τους παράγουν κολλαγόνο και το εναποθέτουν με αποτέλεσμα να αυξάνεται η διάσταση της βλάβης και επίσης απορροφούν οξειδωμένη LDL, οπότε μετατρέπονται και αυτά σε αφρώδη κύτταρα (McPhee and Μουτσοπουλος, 2009). Εκτός από την παραγωγή κολλαγόνου και άλλων πρωτεϊνών εξωκυτταρικής στιβάδας, τα λεία μυϊκά κύτταρα εκκρίνουν τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα, TNF-a, IL-1 και άλλα προφλεγμονώδη μόρια. Ο ινώδης συνδετικός ιστός και τα πολλαπλασιαζόμενα λεία μυϊκά κύτταρα επικαλύπτουν τον πυρήνα των λιπιδίων (Lamon, 2008). Ταυτόχρονα, τα μακροφάγα που ενεπλάκησαν στην αρχική αντίδραση αρχίζουν να καταστρέφονται και έτσι δημιουργείται ένας νεκρωτικός πυρήνας που καλύπτεται από το ινώδες κάλυμμα (WHO).

Καθώς όλο και περισσότερα κύτταρα και λιπίδια συσσωρεύονται στην πλάκα, αυτή αρχίζει να μεγαλώνει σε μέγεθος μέσα στον αυλό του αγγείου. Όσο προχωράει η διαδικασία, το ινώδες κάλυμμα αρχίζει να λεπταίνει και συνοδεύεται από ρωγμές στην ενδοθηλιακή επιφάνεια της πλάκας, η οποία μπορεί να υποστεί ρήξη. Να τονιστεί σε αυτό το σημείο πως υπάρχουν δυο τύποι αθηροσκληρωτικής βλάβης: ο στενωτικός και ο μη στενωτικός. Ο στενωτικός τύπος χαρακτηρίζεται από μικρότερο λιπιδικό πυρήνα, περισσότερη ίνωση και ασβεστοποίηση, παχιά ινώδη κάψα και λιγότερο αντισταθμιστική αναδιαμόρφωση (θετική αναδιαμόρφωση), δηλαδή επέκταση του τοιχώματος της αρτηρίας προς τα έξω ως αντιστάθμιση της ανάπτυξης της πλάκας (Varnava Amanda M., 2002). Οι μη στενωτικές βλάβες γενικά είναι πιο συχνές και τείνουν να έχουν μεγάλους λιπιδικούς πυρήνες και λεπτή

ινώδη κάψα ευάλωτη στη ρήξη και τη θρόμβωση. Συχνά υφίστανται μεγάλη αντισταθμιστική αναδιαμόρφωση που οδηγεί σε υποεκτίμηση της βλάβης. Αυτός ο τύπος βλάβης μπορεί να μη δημιουργεί συμπτώματα για πολλά χρόνια αλλά όταν γίνει ρήξη, οδηγεί σε επεισόδιο ασταθούς στηθάγχης ή εμφράγματος του μυοκαρδίου. Πολλές αθηροσκληρωτικές βλάβες βέβαια μπορεί να βρίσκονται ανάμεσα σε αυτούς τους δυο τύπους, να έχουν ποικίλες εκδηλώσεις, ενώ μπορεί επίσης οι δυο τύποι βλάβης να συνυπάρχουν σε ένα άτομο υψηλού κινδύνου (Libby and Theroux, 2005).

Η ρήξη του ινώδους καλύμματος της πλάκας πιο συχνά είναι αυτή που προκαλεί τη θανατηφόρα θρόμβωση. Άλλοι μηχανισμοί που δημιουργούν μια μειοψηφία των θανατηφόρων θρομβώσεων αποτελούν η επιφανειακή διάβρωση, η αιμορραγία στο εσωτερικό της πλάκας και η διάβρωση ενός ασβεστοποιημένου οζιδίου. Επομένως η φυσική ρήξη είναι υπεύθυνη για τις θανατηφόρες θρομβώσεις. Με τη ρήξη της πλάκας, θραύσματα λιπιδίων και κυττάρων απελευθερώνονται στον αυλό του αγγείου (WHO). Ο υποενδοθηλιακός ιστός εκτίθεται σε αιμοπετάλια και παράγοντες πήξης του αίματος (Mark A). Οι πρωτεΐνες εξωκυττάριας στιβάδας από τις οποίες αποτελούνται τα υποενδοθηλιακά στρώματα όπως ο παράγοντας von Willebrand και το κολλαγόνο, συνδέονται στους γλυκοπρωτεϊνικούς υποδοχείς GPIb/IX/V και GPVI αντίστοιχα. Επιπλέον, τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται και προσφύονται στους υποδοχείς ιντεγκρίνης με αποτέλεσμα τη συσσώρευσή τους ολοένα και περισσότερο. Στη συνέχεια τα αιμοπετάλια σχηματίζουν μία συμπιεσμένη μάζα που λειτουργεί σαν υπόστρωμα για την αποφρακτική βλάβη. Είναι αξιοσημείωτο ότι τα αιμοπετάλια αποτελούν αποθήκη φλεγμονωδών ουσιών που επηρεάζουν όλες τις πτυχές εξέλιξης της νόσου, που περιλαμβάνουν την προσκόλληση και τη συσσωμάτωση, τη χημειοταξία, τον πολλαπλασιασμό, την πρωτεόλυση και πήξη (Lamon, 2008). Τέλος, εάν ο σχηματισμένος θρόμβος είναι τόσο μεγάλος ώστε να αποφράξει μια στεφανιαία αρτηρία οδηγούμαστε σε καρδιακή προσβολή (WHO) ή αλλιώς έμφραγμα του μυοκαρδίου που ορίζεται ως η νέκρωση τμήματος του μυοκαρδίου λόγω παρατεταμένης ισχαιμίας (Thygesen et al., 2012).

Η ισχαιμία λοιπόν αποτελεί το πρώτο βήμα για την ανάπτυξη εμφράγματος του μυοκαρδίου και είναι αποτέλεσμα ανισορροπίας μεταξύ των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και την προσφορά οξυγόνου σε αυτό. Η ιστολογική κυτταρική νέκρωση δεν ξεκινά άμεσα μετά την έναρξη της ισχαιμίας του μυοκαρδίου αλλά χρειάζεται ορισμένο χρονικό διάστημα (20 λεπτά ή και λιγότερο όπως δείχνουν μελέτες σε ζώα). Η ολική νέκρωση του μυοκαρδίου απαιτεί τουλάχιστον 2 με 4 ώρες, κάτι που εξαρτάται από την παράπλευρη κυκλοφορία του αίματος στην περιοχή που υφίσταται ισχαιμία, τη μόνιμη ή τη διαλείπουσα στεφανιαία απόφραξη, την ευαισθησία των μυοκαρδιακών κυττάρων στην ισχαιμία και την εξατομικευμένη απαίτηση σε οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά (Thygesen et al., 2012).

1.3 Παράγοντες κινδύνου Στεφανιαίας Νόσου

Η μελέτη Framingham (Framingham Heart Study), ξεκίνησε το 1948 υπό την αιγίδα του Εθνικού Ινστιτούτου για την Καρδιά (γνωστό σήμερα ως Εθνικό Ινστιτούτο για την Καρδιά, τον Πνεύμονα και το Αίμα, National Heart, Lung and Blood Institute). Σκοπός της μελέτης ήταν να προσδιορίσει τους παράγοντες κινδύνου και τα χαρακτηριστικά εκείνα που συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου παρακολουθώντας την ανάπτυξή της σε βάθος χρόνου (περισσότερο από 30 χρόνια) σε μια μεγάλη ομάδα συμμετεχόντων προερχόμενων από την πόλη Framingham στη Μασαχουσέτη, που ακόμα δεν είχαν αναπτύξει συμπτώματα της νόσου ή δεν είχαν αντιμετωπίσει κάποιο έμφραγμα ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα άτομα που συμμετείχαν συνέχισαν να επιστρέφουν στη μελέτη κάθε δυο χρόνια για τη λήψη ενός λεπτομερούς ιατρικού ιστορικού, σωματικής εξέτασης και εργαστηριακών ελέγχων, ενώ αργότερα στη μελέτη εγγράφτηκαν η δεύτερη και τρίτη γενιά των αρχικών συμμετεχόντων. Η μελέτη Framingham ανέδειξε τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο που είναι η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η σωματική αδράνεια και παρείχε πληροφορίες για

τις επιδράσεις των σχετικών παραγόντων κινδύνου όπως τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο αίμα, τα επίπεδα της υψηλής πουκνότητας χοληστερόλης (High Density Lipoprotein, HDL), η ηλικία, το φύλο και η ψυχοκοινωνική διάσταση. Παρόλο που η ομάδα της μελέτης αποτελούταν από Καυκάσιους, η σημασία των κυριότερων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου που αναδείχτηκαν σε αυτήν, έχουν δειχθεί και σε άλλες μελέτες παγκοσμίως σε όλες τις εθνικές ομάδες και φυλές, παρά τη διαφορετική κατανομή τους από ομάδα σε ομάδα (FHS, Gordon and Kannel, 1984, Gordon and Kannel, 1983).

1.3.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες

1.3.1.1 Ηλικία

Η ηλικία είναι ένας μη τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Όσο αυξάνεται η ηλικία, αυξάνεται και ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου και καρδιακής προσβολής. Αυτό εν μέρει εξηγείται από το γεγονός ότι η αθηρογένεση ξεκινά ήδη από την παιδική ηλικία (NIH). Στους άνδρες ο κίνδυνος ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου αυξάνεται ιδιαίτερα μετά την ηλικία των 45 ετών ενώ στις γυναίκες μετά την ηλικία των 55 ετών. Περίπου το 82% των ανθρώπων που πεθαίνουν από στεφανιαία νόσο είναι 65 ετών ή μεγαλύτεροι (AHA).

1.3.1.2 Φύλο

Οι άντρες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο από τις γυναίκες και εμφανίζουν καρδιακά επεισόδια σε μικρότερη ηλικία (AHA). Στις γυναίκες η νόσος εκδηλώνεται περίπου 10 χρόνια μετά σε σχέση με τους άνδρες και μετά την εμμηνόπαυση (Beltrame et al., 2012). Αυτό συμβαίνει διότι πριν την εμμηνόπαυση τα οιστρογόνα ασκούν προστατευτικό ρόλο έναντι της στεφανιαίας νόσου στις γυναίκες (NIH). Πρέπει να τονιστεί όμως πως ενώ μετά την εμμηνόπαυση ο ρυθμός θανάτου από καρδιακή νόσο αυξάνεται στις γυναίκες, δεν αυξάνεται τόσο γρήγορα όσο στους άνδρες αλλά προοδευτικά (AHA).

1.3.1.3 Γενετικό Υπόβαθρο-Οικογενειακό Ιστορικό

Παιδιά με γονείς που έπασχαν από καρδιακή νόσο είναι πιθανό να την αναπτύξουν και τα ίδια (AHA). Ο κίνδυνος αυξάνεται περισσότερο εάν ο πατέρας ή ο αδερφός εκδήλωσαν τη στεφανιαία νόσο πριν την ηλικία των 55 ετών, ή εάν η μητέρα ή η αδερφή την εκδήλωσαν πριν τα 65 έτη (NIH).

Να σημειωθεί επίσης πως ο κίνδυνος ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου είναι μεγαλύτερος σε μονοζυγωτικούς διδύμους σε σύγκριση με τους διζυγωτικούς, ιδιαίτερα όταν η νόσος εκδηλώθηκε πρόωρα (για παράδειγμα πριν την ηλικία των 65 ετών) στον αρχικά προσβεβλημένο δίδυμο (O'Donnell, 2004).

Ωστόσο η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού δεν υποδηλώνει απαραίτητα την εμφάνιση της νόσου στους απογόνους. Αυτό ισχύει κυρίως στις περιπτώσεις που το προσβεβλημένο μέλος της οικογένειας κάπνιζε ή είχε άλλους παράγοντες κινδύνου που δεν θεραπεύτηκαν. Έχει προταθεί επίσης πως η θεραπεία των παραγόντων κινδύνου και η αλλαγή του τρόπου ζωής μπορεί να μειώσουν την επίδραση του οικογενειακού ιστορικού (NIH).

1.3.1.4 Φυλή

Οι Αφρο-Αμερικάνοι έχουν υψηλότερη αρτηριακή πίεση από τους Καυκάσιους και μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιακή νόσο. Επίσης, υψηλός κίνδυνος εμφανίζεται στους Μεξικάνους-Αμερικάνους, Αμερικάνους-Ινδιάνους, ιθαγενείς Χαβανέζους και Ασιάτες-Αμερικάνους, γεγονός που αποδίδεται κυρίως στα υψηλά ποσοστά παχυσαρκίας και σακχαρώδους διαβήτη (AHA).

1.3.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες

1.3.2.1 Κάπνισμα

Οι καπνιστές έχουν 2-4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου από τους μη καπνιστές (AHA). Αξιοσημείωτο είναι το ότι ενώ ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου είναι διπλάσιος σε καπνιστές >60 ετών, ο ίδιος κίνδυνος για τους καπνιστές ηλικίας <50 ετών είναι πενταπλάσιος σε σχέση με τον κίνδυνο αυτό σε μη καπνιστές (Edwards, 2004). Όσον αφορά τα δυο φύλα, οι γυναίκες βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου καθώς μεταβολίζουν πιο γρήγορα από τους άνδρες τη νικοτίνη, και ιδιαίτερα εκείνες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά (Benowitz et al., 2006). Όταν εκτός από το κάπνισμα υπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου, τότε ο κίνδυνος καρδιακής νόσου αυξάνεται ακόμα περισσότερο (AHA).

Η σχέση μεταξύ του καπνίσματος και κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου είναι δοσοεξαρτώμενη (Prescott et al., 2002). Όσοι καπνίζουν ένα πακέτο τσιγάρα την ημέρα έχουν περισσότερο από διπλάσιο κίνδυνο καρδιακής προσβολής σε σχέση με όσους δεν έχουν καπνίσει ποτέ (AHA). Η διάρκεια επίσης παίζει σημαντικό ρόλο, ενώ όλοι οι τύποι καπνού, συμπεριλαμβανομένων και των τσιγάρων με χαμηλή περιεκτικότητα σε νικοτίνη, των τσιγάρων με φίλτρα, των πούρων, είναι επικίνδυνοι (CDC). Ακόμα και τα άκαπνα προϊόντα καπνού συνδέονται με μικρό αλλά στατιστικά σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου (CDC, Prescott et al., 2002). Επίσης, το κάπνισμα είναι δηλητηριώδες άσχετα με τον τρόπο με τον οποίο γίνεται, συμπεριλαμβανομένου του υδροσωλήνα (ναργιλές) (Akl et al., 2010).

Με τη διακοπή του καπνίσματος, ο κίνδυνος καρδιακής προσβολής μειώνεται στο μισό μέσα σε ένα χρόνο. Τα οφέλη που αποδίδονται στην υγεία μέσω της διακοπής του καπνίσματος είναι ανεξάρτητα από τη διάρκεια και την ποσότητα καπνίσματος (NIH).

Μελέτες δείχνουν πως και το παθητικό κάπνισμα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου. Γίνεται επομένως φανερό πως με τη μείωση του καπνίσματος στο περιβάλλον, προκύπτουν μεγάλα οφέλη για τη δημόσια υγεία (He et al., 1999, Law et al., 1997, Raupach et al., 2006, Steenland, 1999).

Οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης αθηροσκληρωτικής νόσου δεν είναι πλήρως κατανοητοί, όμως είναι ξεκάθαρο πλέον πως το κάπνισμα ενισχύει την ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας και την πρόκληση θρόμβωσης. Πιθανοί μηχανισμοί είναι: η βλάβη στο ενδοθήλιο, η πρόκληση οξειδωτικών διαδικασιών, η αύξηση της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων, της ινωδόλυσης, της φλεγμονής, η τροποποίηση των λιπιδίων (οξείδωση της LDL) και της κινητικότητας των αγγείων (Adams et al., 1998, Celermajer et al., 1993, Yamaguchi et al., 2001, Taylor et al., 1998, Bermudez et al., 2002).

1.3.2.2 Διατροφικά συστατικά-Ομάδες τροφίμων-Λειτουργικά τρόφιμα-Συμπληρώματα

<u>Λιπαρά οξέα:</u>

Η σύσταση μιας δίαιτας σε λιπαρά οξέα και όχι τόσο η συνολικά προσλαμβανόμενη ποσότητα λίπους φαίνεται να είναι μεγαλύτερης σημασίας στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Perk et al., 2012). Το 1965 ο Ancel Keys και οι συνεργάτες του ανέφεραν πως η αντικατάσταση του κορεσμένου λίπους της δίαιτας από μονοακόρεστα λιπαρά οδηγεί σε μείωση των επιπέδων χοληστερόλης. Η σχέση μεταξύ της πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών οξέων και επιπέδων LDL χοληστερόλης είναι δοσοεξαρτώμενη, επομένως η υψηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων ενδέχεται να οδηγήσει στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (Keys, 1965). Σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα

Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III, NCEP ATPIII), υψηλές προσλήψεις των κορεσμένων λιπαρών οξέων σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση στεφανιαίας νόσου στον πληθυσμό και έτσι μια καρδιοπροστατευτική δίαιτα θα πρέπει να περιλαμβάνει <7% των συνολικών θερμίδων ημερησίως με τη μορφή κορεσμένων λιπαρών (National, 2002). Παρόλα αυτά, πρόσφατες μεταναλύσεις, δεν έδειξαν αύξηση στο σχετικό κίνδυνο για στεφανιαία νόσο ή καρδιαγγειακά νοσήματα γενικά, με υψηλότερη πρόσληψη κορεσμένου λίπους αν και αυτό το εύρημα μπορεί να οφείλεται σε μεθοδολογικά σφάλματα (Chowdhury et al., 2014, Siri-Tarino et al., 2010).

Σημασία όμως δεν έχει μόνο ο περιορισμός της πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών αλλά και το ποια θρεπτικά συστατικά αντικαθιστούν τα κορεσμένα λιπαρά οξέα στη δίαιτα. Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μειώνουν την LDL χοληστερόλη και σε μικρότερο βαθμό την HDL σε δίαιτες όπου έχουν αντικαταστήσει το κορεσμένο λίπος. Μάλιστα, για κάθε 1% της ενεργειακής πρόσληψης από κορεσμένα λιπαρά οξέα που αντικαθίσταται με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου μειώνεται κατά 2-3%. Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα διακρίνονται σε δυο κατηγορίες, τα ω-6 και τα ω-3 λιπαρά οξέα. Τα ω-6 λιπαρά οξέα προέρχονται κυρίως από φυτικά έλαια ενώ τα ω-3 λιπαρά κυρίως από το ψάρι και τα ιχθυέλαια. Το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (Eicosapentaenoic acid, EPA) και το δοκοσαεξανοϊκό οξύ (Docosahexaenoic acid, DHA) που ανήκουν στα ω-3 λιπαρά οξέα φαίνεται πως μειώνουν τη θνησιμότητα στεφανιαία νόσο και το εγκεφαλικό επεισόδιο (Astrup et al., 2011). Η πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων πρέπει να ανέρχεται έως και 10% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων (National, 2002). Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία συνιστά για όλους τους ενήλικες την πρόσληψη ψαριού τουλάχιστον 2 φορές την εβδομάδα. Το συμπλήρωμα 2-4g EPA και DHA μπορεί να είναι χρήσιμο για ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία (Marik and Varon, 2009). Μάλιστα, η συμπληρωματική χορήγηση 2-3g/ημέρα ιχθυελαίων μπορεί να μειώσει τα τριγλυκερίδια κατά 25-30% τόσο σε άτομα με φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων όσο και σε άτομα με υπερλιπιδαιμία, ενδεχομένως όμως να αυξήσει την LDL χοληστερόλη κατά 5% (Reiner et al., 2011).

Τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα φαίνεται να επιδρούν ευεργετικά στα επίπεδα HDL χοληστερόλης όταν αντικαθιστούν τους υδατάνθρακες στη δίαιτα αλλά τυχόν οφέλη από την αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών οξέων με μονοακόρεστα λιπαρά δεν έχουν αποδειχθεί ακόμη σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (Mensink and Katan, 1992). Η πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων συστήνεται να ανέρχεται έως και 20% των συνολικών θερμίδων μέσα από φυτικές πηγές όπως τα φυτικά έλαια και οι ξηροί καρποί (National, 2002).

Τα trans λιπαρά οξέα είναι ακόρεστα λιπαρά οξέα που απαντώνται κυρίως στις μαργαρίνες και τα αρτοπροϊόντα, αλλά και στο λίπος του γάλακτος των μηρυκαστικών και στα προϊόντα κρέατος. Τα trans λιπαρά οξέα αυξάνουν την ολική χοληστερόλη και μειώνουν τα επίπεδα της HDL. Τα τελευταία χρόνια η βιομηχανία τροφίμων έχει προσπαθήσει να περιορίσει την περιεκτικότητα των προϊόντων σε trans λιπαρά, αλλά το περιθώριο βελτίωσης είναι ακόμα μεγάλο. Ο Mozaffarian και οι συνεργάτες του έδειξαν πως ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου αυξάνεται κατά 23% όταν η πρόσληψη trans λιπαρών αυξηθεί κατά 2% (Mozaffarian et al., 2006). Καλό είναι για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων η κατανάλωση trans λιπαρών να ελαχιστοποιείται σε επίπεδο <1% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας (Perk et al., 2012).

Τέλος, η διαιτητική χοληστερόλη δε μπορεί να επιδράσει τόσο άμεσα και ισχυρά τα επίπεδα χοληστερόλης του ορού όπως τα διαιτητικά λιπαρά οξέα. Η πρόσληψη χοληστερόλης μπορεί να μειωθεί αυτόματα με τον περιορισμό της πρόσληψης των κορεσμένων λιπαρών οξέων. Για το λόγο αυτό ορισμένες συστάσεις δε θέτουν κάποιο συγκεκριμένο όριο πρόσληψης για τη διαιτητική χοληστερόλη (Perk et al., 2012). Ωστόσο, οι συστάσεις του NCEP ATP III περιορίζουν τη χοληστερόλη σε <200mg/ημέρα (National, 2002) ενώ οι

Στις πιο πρόσφατες συστάσεις που εκδόθηκαν από το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας σε συνεργασία με την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, συστήνεται η χρήση αναστολέων του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) σε όλους τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο με εξώθηση αριστερής κοιλίας μικρότερης ή ίσης του 40% και σε αυτούς με υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη ή χρόνια νεφρική νόσο, εκτός αν αντενδείκνυνται (Smith et al., 2011). Ο ρόλος όμως των αΜΕΑ σε χαμηλότερου κινδύνου ασθενείς με στεφανιαία νόσο δεν είναι ξεκάθαρος (Weiner and Rabbani, 2010). Στη δοκιμή PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition) που διεξήχθη σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο και διατηρημένη αριστερή κοιλιακή εξώθηση που λάμβαναν παράλληλα και άλλες καθιερωμένες θεραπείες, φάνηκε πως η προσθήκη αΜΕΑ δεν παρέχει περεταίρω όφελος όσον αφορά το θάνατο από καρδιαγγειακά αίτια, το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή τη στεφανιαία επαναγγείωση (Braunwald et al., 2004).

Οι αΜΕΑ μειώνουν αποτελεσματικά τη θνησιμότητα και τη νοσηρότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, ύστερα από έμφραγμα του μυοκαρδίου με υπέρταση και σε άλλους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Εκτός από το να μειώνουν την αρτηριακή πίεση, οι αΜΕΑ έχουν και απευθείας καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις μέσω της μείωσης της αγγειοτενσίνης ΙΙ και αύξησης της διαθεσιμότητας βραδυκινίνης. Κατά συνέπεια η αναστολή του μετρατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης μπορεί να οδηγήσει σε αντιαθηροσκληρωτικές επιδράσεις και βελτιωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία, σταθεροποίηση της πλάκας και ινωδόλυση. Σε ζωικά μοντέλα, οι αΜΕΑ μπορούν να αναστρέφουν την αθηροσκλήρωση. Αυτό το πολυπαραγοντικό αντιαθηροσκληρωτικό προφίλ των αΜΕΑ προτείνει ότι η εφαρμογή του μπορεί να επεκταθεί και σε όλους τους ασθενείς με εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο και όχι να περιορίζεται μόνο σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, καρδιακή ανεπάρκεια ή υψηλό κίνδυνο αθηροσκληρωτικών επεισοδίων (Fox, 2003).

Οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ προσφέρουν μια εναλλακτική προσέγγιση στην αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Οι αΜΕΑ δεν εμποδίζουν την παραγωγή όλης της αγγειοτενσίνης ΙΙ οπότε οι άμεσοι αναστολείς των υποδοχέων της μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική. Επίσης, η ταυτόχρονη θεραπεία με έναν αΜΕΑ και έναν ανταγωνιστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης μπορεί να είναι η πιο αποτελεσματική στρατηγική αφού η αύξηση των επιπέδων βραδυκινίνης μπορεί να συνεισφέρει στις ευεργετικές επιδράσεις των αΜΕΑ. (Pfeffer et al., 2003).

Τέλος, ο αποκλεισμός της αλδοστερόνης προλαμβάνει την αναδιαμόρφωση της καρδιακής κοιλίας και το σχηματισμό κολλαγόνου σε ασθενείς με δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας μετά από ένα ΟΕΜ και έχει φανεί μέσω του αποκλεισμού της αλδοστερόνης μειώνεται η ολική και η καρδιαγγειακή θνησιμότητα ή η νοσηλεία για καρδιαγγειακά συμβάματα στους ασθενείς με ΟΕΜ με δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας και καρδιακή ανεπάρκεια που λαμβάνουν βέλτιστη ιατρική θεραπεία (Pitt et al., 2003).

Συμπερασματικά το Αμερικάνικο Κολλέγιο Καρδιολογίας και η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία προτείνουν (Smith et al., 2011):

-Οι αΜΕΑ πρέπει να ξεκινούν και να συνεχίζονται σε όλους τους ασθενείς με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας ≤40% και σε αυτούς με υπέρταση, διαβήτη ή χρόνια νεφρική νόσο εκτός αν αντενδείκνυται.

-Είναι εύλογη η χρήση αΜΕΑ σε όλους τους άλλους ασθενείς.

-Η χρήση αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης συστήνεται σε ασθενείς που έχουν καρδιακή ανεπάρκεια ή που είχαν έμφραγμα του μυοκαρδίου με κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας ≤40% και που δεν ανέχονται τους αΜΕΑ.

-Είναι εύλογη η χρήση των αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης σε ασθενείς που δεν ανέχονται τους αΜΕΑ.

-Η χρήση αναστολέων της αλδοστερόνης σε μετραμφραγματίες χωρίς σημαντική νεφρική δυσλειτουργία ή υπερκαλιαιμία συστήνεται σε αυτούς που ήδη λαμβάνουν δόσεις ενός αΜΕΑ και β αποκλειστή, που έχουν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας ≤40% και που έχουν ή διαβήτη είτε καρδιακή ανεπάρκεια.

Β- αποκλειστές

Η σύσταση για χρήση β-αποκλειστών μετά το ΟΕΜ βασίζεται στην αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητά τους στη βελτίωση της επιβίωσης και στη μείωση της επανεμφάνισης εμφράγματος μέσα από πλήθος τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (Freemantle et al., 1999). Αυτά τα οφέλη εδείχθησαν όταν οι β-αποκλειστές ξεκίνησαν είτε νωρίς είτε αργότερα στην κλινική πορεία, σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, σε παρουσία μέτριας ή σοβαρής ανεπάρκειας αριστερής κοιλίας και είτε είχε λάβει χώρα θεραπεία επαναιμάτωσης ή όχι (Antman et al., 2004).

Οι β-αποκλειστές έχουν αντιισχαιμικές και ηλεκτροφυσιολογικές επιδράσεις. Μετά από ένα ΟΕΜ εμποδίζουν την υπερδιέγερση των β-αδρενεργικών υποδοχέων που προκλήθηκε από τα αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών και αυτή η αναστολή οδηγεί με τη σειρά της σε μείωση των ενδοκυτταρικών επιπέδων της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης και του ασβεστίου. Αποτέλεσμα είναι η μείωση της συσταλτικότητας της καρδιάς και της καρδιακής συχνότητας που είναι παράμετροι που προσδιορίζουν την κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκάρδιο. Η μείωση που προκαλείται από τους β-αποκλειστές στις απαιτήσεις του μυοκαρδίου για οξυγόνο μεσολαβείται από β-1 και β-2 υποδοχείς και αποτελεί τη βάση για την αντιισχαιμική τους δραστηριότητα σε περιοχές του μυοκαρδίου που είναι σε κίνδυνο από τη μείωση ή τη διακοπή της στεφανιαίας ροής του αίματος. Επιπρόσθετα, οι β-αποκλειστές μπορούν να μειώνουν τις αυξήσεις στην ενδοθηλιακή διατμητική τάση, στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και στο ιξώδες του αίματος που προκαλούνται από την αδρενεργική διέγερση, μειώνοντας έτσι την πιθανότητα νέας ρήξης της πλάκας ή/και θρόμβωσης (Reiter and Reiffel, 1998, Frishman and Chang, 1991). Με αυτούς τους τρόπους οι β αποκλειστές μπορούν να βελτιώσουν τα ισχαιμικά καρδιακά συμπτώματα, να περιορίσουν τον κίνδυνο περεταίρω μυοκαρδιακής νέκρωσης και να μειώσουν την ισχαιμία και τις αρρυθμίες στους ασθενείς που επιβιώνουν από ένα ΟΕΜ. Η μακροχρόνια αδρενεργική διέγερση προωθεί τον πολλαπλασιασμό των λείων μυικών κυττάρων και μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας, μιας δραστηριότητας που μεσολαβείται από β-αδρενεργικούς υποδοχείς (Kopecky, 2006, Hu et al., 1999). Η αδρενεργική διέγερση επίσης παράγει προαρρυθμικές αλλαγές στην καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία που επιδεινώνουν τις αρρυθμιογόνες επιδράσεις της ισχαιμίας και συμβάλλουν στην αύξηση των θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών μετά το ΟΕΜ. Οι αντιαρρυθμικές ιδιότητες των β-αποκλειστών προέρχονται κυρίως από τον περιορισμό αυτών των ανεπιθύμητων επιδράσεων στην επαναπόλωση, τον αυτοματισμό και τις αποπολώσεις(Kopecky, 2006).

Η Αμερικανική Ιατρική Εταιρεία καθώς και άλλες 5 συνεργαζόμενες ιατρικές οργανώσεις πρότειναν ότι τα οφέλη των β-αποκλειστών στη θνησιμότητα και την επανεμφάνιση εμφράγματος μπορεί να υπερτερούν των κινδύνων τους ακόμα και σε ασθενείς με σχετικές αντενδείξεις όπως άσθμα, σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, σοβαρή περιφερική αγγειακή νόσο, και μέτρια προς σοβαρή ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας (Gheorghiade and Goldstein, 2002). Επομένως οι β-αποκλειστές πρέπει να χορηγούνται στους μετεμφραγματίες που δεν παρουσιάζουν κάποια αντένδειξη και πρέπει να συνεχίζονται επ' αόριστον (Smith et al., 2011).

Υπολιπιδαιμικά φάρμακα

Αρκετές μεγάλες, τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έχουν δείξει ότι η θεραπεία για τη μείωση της χοληστερόλης με τους αποκλειστές της 3-υδρόξυ-3-μεθυλο-γλουταρύλο συνένζυμο-Α ρεδουκτάσης (στατίνες), μειώνει τον κίνδυνο θανάτου ή καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ένα ευρύ φάσμα επιπέδων χοληστερόλης είτε οι ασθενείς έχουν ιστορικό στεφανιαίας νόσου είτε όχι (Sacks et al., 1996, Shepherd et al., 1995, Downs et al., 1998, López-Sendó et al., 2004, Anonymous, 1998, Shepherd et al., 2002). Η μείωση της LDL χοληστερόλης που σημειώθηκε ήταν γύρω στο 25-35% (Cannon et al., 2004).

Η εντατική μείωση των λιπιδίων με υψηλή δόση στατινών παρέχει ένα σημαντικό όφελος έναντι της συνήθους δόσης για την πρόληψη κυρίως των μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Cannon et al., 2006). Σε όλους τους ασθενείς με ΟΣΣ η θεραπεία με υψηλή δόση στατίνης πρέπει να ξεκινά όσο το δυνατόν νωρίτερα, ήδη από την παραμονή τους στο νοσοκομείο με στόχο η LDL να φτάσει <70mg/dL. Τα διαθέσιμα υπολιπιδαιμικά φάρμακα περιλαμβάνουν τους αναστολείς της 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρύλο-συνένζυμο-Α ρεδουκτάσης (στατίνες), τις φιβράτες, τις ρητίνες δέσμευσης των χολικών οξέων, τη νιασίνη (νικοτινικό οξύ) και εκλεκτικούς αναστολής απορρόφησης της χοληστερόλης (πχ εζετιμίμπη). Οι στατίνες με το να μειώνουν την LDL χοληστερόλη μειώνουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα και την ανάγκη για επεμβατικές τεχνικές. Δόσεις που μειώνουν αποτελεσματικά την LDL χοληστερόλη κατά 50% επίσης φαίνεται να σταματούν την πρόοδο ή ακόμη και να συμβάλλουν στην αναστροφή της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης (Colhoun et al., 2004, Collins et al., 2003, Nissen et al., 2006). Έτσι, πρέπει να χρησιμοποιούνται ως φάρμακα πρώτης επιλογής σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ή συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία. Οι εκλεκτικοί αναστολείς απορρόφησης της χοληστερόλης δε χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία για να μειωθούν οι συγκεντρώσεις της LDL. Οι δεσμευτές χολικών οξέων μειώνουν επίσης την ολική και LDL χοληστερόλη αλλά τείνουν να αυξάνουν τις συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων. Τέλος, οι φιβράτες και η νιασίνη χρησιμοποιούνται κυρίως για τη μείωση των τριγλυκεριδίων και την αύξηση της HDL (Nordestgaard et al., 2007).

Οι ασθενείς με δυσλιπιδαιμία και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να μην επιτυγχάνουν πάντοτε τους στόχους της θεραπείας. Έτσι μπορεί να χρειαστεί συνδυασμός υπολιπιδαιμικών θεραπειών. Ο συνδυασμός μιας στατίνης και μιας ρητίνης δέσμευσης των χολικών οξέων ή ένας συνδυασμός στατίνης και εζετιμίμπης μπορεί μειώσει περισσότερο την LDL χοληστερόλη σε σχέση με τη χρησιμοποίηση καθενός από αυτά τα φάρμακα μόνο του. Ένα άλλο πλεονέκτημα της συνδυασμένης θεραπείας είναι ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν χαμηλότερες δόσεις στατινών μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο ανεπιθύμητων επιδράσεων που συνδέονται με τις υψηλές τους δόσεις. Παρόλα αυτά οι στατίνες πρέπει να χρησιμοποιούνται στις υψηλότερες ανεκτές δόσεις ώστε να επιτυγχάνεται ο στόχος για την LDL πριν προχωρήσει κανείς στη συνδυασμένη θεραπεία. Συνδυασμοί νιασίνης και στατίνης αυξάνουν την HDL χοληστερόλη και μειώνουν τα τριγλυκερίδια καλύτερα από το κάθε ένα από δυο, αλλά η έξαψη είναι μια ανεπιθύμητη δράση της νιασίνης που μπορεί να επηρεάσει και τη συμμόρφωση των ασθενών. Οι φιβράτες και ιδιαίτερα η φενοφιβράτες μπορεί να είναι χρήσιμες όχι μόνο στη μείωση των τριγλυκεριδίων και στην αύξηση της χαμηλής HDL αλλά και στην περεταίρω μείωση της LDL χοληστερόλης όταν χορηγούνται μαζί με μια στατίνη. Τέλος, η γεμφιβροζίλη δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με στατίνες (Perk et al., 2012).

1.4.2.8 Επεμβατικές τεχνικές

Η διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) εφαρμόστηκε για πρώτη φορά το 1979 και έκτοτε έχει χρησιμοποιηθεί προς όφελος εκατομμυρίων ασθενών ανά τον κόσμο. Αρχικά η διαδικασία περιελάμβανε εκλεκτική αγγειοπλαστική με “μπαλονάκι” σε επιλεγμένα κέντρα, αλλά με το πέρασμα του χρόνου εξελίχθηκε σε ευρέως διαθέσιμη PCI με τοποθέτηση stent. Οι σχετιζόμενοι με τη διαδικασία αυτοί κίνδυνοι έχουν μειωθεί μέχρι σήμερα παρόλα αυτά, αυτή η επέμβαση ακόμα σχετίζεται με θνησιμότητα που ποικίλει ανάλογα την ομάδα

ασθενών. Το EuroHeart score είναι ένα σκορ που προβλέπει τον κίνδυνο ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας για ασθενείς που πρόκειται να υποστούν PCI. Το μοντέλο αυτό βασίζεται σε ένα μεγάλο δείγμα Ευρωπαϊκού πληθυσμού και χρησιμοποιεί κλινικά και αγγειογραφικά δεδομένα, ενώ είναι εύκολη η εφαρμογή του στην κλινική πρακτική (de Mulder et al., 2011). Ωστόσο το καλύτερο σκορ θεωρείται το CathPCI Risk Score και επίσης υπάρχει και το σκορ Syntax ώστε να προβλέπονται τα μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια ύστερα από μια πολυαγγειακή επέμβαση (Levine et al., 2011).

Η αιμορραγία αποτελεί την πιο κοινή μη καρδιακή επιπλοκή της PCI. Η μετεγχειρητική αιμορραγία συνδέεται τόσο με βραχυπρόθεσμη όσο και με μακροπρόθεσμη θνησιμότητα, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, μεταγγίσεις αίματος, μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο, επανειλημμένη νοσηλεία καθώς και αυξημένο κόστος νοσηλείας. Ο κίνδυνος θνησιμότητας είναι μεγαλύτερος σύντομα μετά το αιμορραγικό επεισόδιο και εξασθενεί με το πέρασμα του χρόνου (Chhatriwalla et al., 2013). Ο κίνδυνος αιμορραγίας συνδέεται με παράγοντες που έχουν να κάνουν με τον ασθενή (πχ προχωρημένη ηλικία, χαμηλό ΔΜΣ, χρόνια νεφρική νόσος, αναιμία στο baseline) αλλά και με το βαθμό αναστολής των αιμοπεταλίων και της θρομβίνης, την πλευρά πρόσβασης του αγγείου και το μέγεθος της θήκης (Levine et al., 2011).

Έχει δειχθεί ότι η PCI μειώνει την επίπτωση της στηθάγχης, όμως δεν έχει δειχθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση σε σταθεροποιημένους ασθενείς. Επίσης, η PCI είναι πιθανό να αυξάνει βραχυπρόθεσμα τον κίνδυνο ΟΕΜ, ενώ δε μειώνει το μακροχρόνιο κίνδυνο εμφράγματος (Levine et al., 2011). Τέλος, η PCI μειώνει τη θνησιμότητα σε εμφράγματα με ανάσπαση του ST και μειώνει την επανεμφάνιση ισχαιμικών επεισοδίων (όχι όμως τη θνησιμότητα) σε ασθενείς με ΟΣΣ χωρίς ανάσπαση του ST (Blankenship et al., 2013).

Παλαιότερα είχε δειχθεί ότι η εγχείριση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG) προσέφερε περισσότερα πλεονέκτημα στην επιβίωση των ασθενών σε σύγκριση με τη φαρμακευτική θεραπεία. Τα τελευταία χρόνια όμως τόσο οι χειρουργικές τεχνικές όσο και η φαρμακευτική θεραπεία έχουν βελτιωθεί σημαντικά με αποτέλεσμα εάν γίνει σύγκρισή τους σε μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή τα πλεονεκτήματα του CABG που παρατηρήθηκαν τις προηγούμενες δεκαετίες να μην παρατηρούνται πλέον. Μάλιστα, η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής μπορεί να βελτιώσει σημαντικά τις μακροχρόνιες εκβάσεις σε ασθενείς που θεραπεύονται με CABG σε σχέση με τη χορήγηση μόνο φαρμακευτικής αγωγής (Levine et al., 2011).

Οι περισσότεροι ασθενείς που υπόκεινται σε χειρουργείο CABG οδηγούνται σε πλήρη ή σχεδόν πλήρη επαναγγείωση που φαίνεται να επηρεάζει θετικά τη μακροχρόνια πρόγνωση. Αντιθέτως, η πλήρης επαναγγείωση δεν κατορθώνεται πάντα σε άτομα που υπόκεινται σε PCI αλλά η έκταση στην οποία η απουσία πλήρους επαναγγείωσης επηρεάζει το αποτέλεσμα είναι ασαφής. Οι ρυθμοί μακροχρόνιας επιβίωσης και επιβίωσης χωρίς έμφραγμα του μυοκαρδίου φαίνεται να είναι παρόμοιοι σε ασθενείς με και χωρίς πλήρη επαναγγείωση μετά την PCI. Παρόλα αυτά η ανάγκη για μετέπειτα χειρουργείο CABG είναι συχνά υψηλότερη σε αυτούς που η αρχική τους επαναγγείωση ήταν μη πλήρης μετά την PCI, σε σχέση με αυτούς που είχαν πλήρη επαναγγείωση (Levine et al., 2011). Παρόλα αυτά ενδέχεται το χειρουργείο CABG μετά από μια προηγηθείσα PCI να μην έχει τα ίδια αποτελέσματα όπως η πρωταρχική επέμβαση επαναγγείωσης. Η εφαρμογή PCI πριν από το CABG αυξάνει τον κίνδυνο περιεγχειρητικού θανάτου και επιπλοκών και μειώνει τη μεσοπρόθεσμη επιβίωση (Mannacio et al., 2012).

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει αρκετό ενδιαφέρον για την ποιότητα ζωής ως μέτρο αξιολόγησης των μακροχρόνιων εκβάσεων μετά από PCI και CABG. Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής είναι μια πολυδιάστατη έννοια που βασίζεται στην αντίληψη του ασθενούς για την υγεία του και αφορά όχι μόνο τη σωματική λειτουργία αλλά και την ψυχολογική κατάσταση και την κοινωνική διάσταση (Szygula-Jurkiewicz et al., 2005). Το

CABG βελτιώνει τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής ιδιαίτερα στους ασθενείς με σοβαρού βαθμού στεφανιαία νόσο. Ο σημαντικότερος παράγοντας που φαίνεται να συνεισφέρει στη βελτιωμένη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής ήταν η ανακούφιση από τη μη ύπαρξη ασταθούς στηθάγχης και η επίδρασή της τόσο στη σωματική όσο και στη νοητική υγεία (Jokinen et al., 2010).Υπάρχει διαφορά στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής ένα χρόνο μετά την PCI σε σχέση με το χειρουργείο CABG. Συγκεκριμένα η διαφορά έγκειται στην καλύτερη σωματική λειτουργία των ασθενών που υπέστησαν CABG σε σχέση με αυτούς που υποβλήθηκαν σε PCI, η νοητική όμως υγεία ήταν παρόμοια και στις δυο ομάδες ασθενών (Szygula-Jurkiewicz et al., 2005). Οι γηραιότεροι ασθενείς φαίνεται να έχουν καλύτερη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής μετά την PCI σε σχέση με την ποιότητα ζωής πριν την εφαρμογή της διαδικασίας αυτής. Το μεγαλύτερο όφελος το αποκομίζουν στη σωματική τους υγεία αν και έχει δειχθεί ότι η σωματική ανάρρωση είναι πιο αργή σε αυτούς τους ασθενείς (Shan et al., 2013).

1.4.2.9 Διατροφή - Καρδιακή Αποκατάσταση

Καρδιακή Αποκατάσταση:

Η καρδιακή αποκατάσταση αποτελεί την παροχή ολοκληρωμένων υπηρεσιών που περιλαμβάνουν ιατρική αξιολόγηση, άσκηση, τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου και εκπαίδευση, συμβουλευτική και συμπεριφοριστικές παρεμβάσεις. Στόχος αυτής της πολυπαραγοντικής διαδικασίας είναι να περιορίσει τις δυσμενείς συνέπειες της καρδιακής νόσου στην ανθρώπινη φυσιολογία και ψυχολογία, να μειώσει τον κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου ή επανεμφάνισης εμφράγματος, να ελέγξει τα καρδιακά συμπτώματα, να σταθεροποιήσει ή να αναστρέψει την πρόοδο της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας και να ενισχύσει την ψυχολογία του ασθενούς και την επαγγελματική του αποκατάσταση (Wenger, 2008).

Παρόλο που οι περισσότεροι υποψήφιοι για υπηρεσίες καρδιακής αποκατάστασης είναι ασθενείς μετά από ένα ΟΕΜ ή χειρουργείο CABG, τα τελευταία χρόνια περιλαμβάνει και ασθενείς μετά την PCI, ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς ή πνευμόνων, ασθενείς με σταθερή στηθάγχη ή σταθερή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ασθενείς με περιφερική αρτηριακή νόσο και ασθενείς μετά από καρδιακές χειρουργικές επεμβάσεις επιδιόρθωσης ή αντικατάστασης της καρδιακής βαλβίδας (Oldridge et al., 1988, Williams et al., 2006).

Γενικά αυτά τα προγράμματα ξεκινούν όσο πιο νωρίς γίνεται μετά από τα επεισόδια στεφανιαίας νόσου και διαρκούν γύρω στις 12 εβδομάδες, αποτελούμενα από 3 συνεδρίες άσκησης και εκπαίδευσης την εβδομάδα για τουλάχιστον 36 συνεδρίες συνολικά. Η άσκηση αποτελεί κεντρικό συστατικό αυτών των προγραμμάτων, παρόλα αυτά πρέπει να τονίζεται ότι τα βασισμένα στην άσκηση προγράμματα καρδιακής αποκατάστασης επίσης περιλαμβάνουν εντατική διαιτητική θεραπεία και τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου καθώς και εκπαιδευτικές συνεδρίες που επιτρέπουν στους ασθενείς και τους οικείους τους να μάθουν περισσότερα για τη νόσο τους και έτσι να είναι σε θέση καλύτερης διαχείρισης της νόσου (Lavie and Milani, 2011).

Η παραπομπή για εγγραφή σε πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης πρέπει ιδανικά να γίνεται τις πρώτες 1-3 εβδομάδες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο ύστερα από το στεφανιαίο επεισόδιο. Εξωνοσοκομειακοί ασθενείς με διάγνωση μέσα στον προηγούμενο χρόνο που δεν είχαν προηγουμένως συμμετάσχει σε κάποιο εξωνοσοκομειακό πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης πρέπει να παραπέμπονται για τέτοια φροντίδα από το φορέα παροχής υγειονομικής περίθαλψης. Η παραπομπή είναι επίσης κατάλληλη για ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη και για εκείνους με σταθεροποιημένη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (Lavie and Milani, 2011).

Μεμονωμένες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που έχουν μελετήσει την αποτελεσματικότητα των βασισμένων στην άσκηση προγραμμάτων καρδιακής

αποκατάστασης παρέχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα (Taylor et al., 2004). Επιπλέον, λόγω της ετερογένειας μεταξύ των προγραμμάτων καρδιακής αποκατάστασης, οι παράγοντες που προσδιορίζουν ένα αποτελεσματικό πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης (συμπεριλαμβανομένης και της βέλτιστης διάρκειας), δεν είναι ακόμα ξεκάθαροι (Lawler et al., 2011).

Μεταναλύσεις δείχνουν πως η καρδιακή αποκατάσταση μειώνει την ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και κάποιες δείχνουν όφελος και ως προς την επανεμφάνιση εμφράγματος (Taylor et al., 2004, Lawler et al., 2011, Oldridge et al., 1988, O'Connor et al., 1989, Bobbio, 1989). Ωστόσο υπάρχουν ακόμα ανησυχίες για τη δυνατότητα εφαρμογής των αποτελεσμάτων αυτών αναφορικά με τη διαμόρφωση πολιτικής και το σχεδιασμό υπηρεσιών καρδιακής αποκατάστασης. Οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές που έχουν γίνει στο παρελθόν ήταν γενικά μικρές και συχνά η μεθοδολογία καθώς και η χρονική διάρκεια διέφεραν μεταξύ τους, θέτοντας έτσι ανησυχίες ότι τα αληθινά οφέλη της βασισμένης στην άσκηση αποκατάστασης μπορεί να είναι υπερεκτιμημένα. Οι πρώτες δοκιμές περιελάμβαναν σχεδόν αποκλειστικά χαμηλού κινδύνου μεσήλικες άνδρες μετά από ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ο αποκλεισμός ή υποεκπροσώπηση των γυναικών και των ηλικιωμένων καθώς και άλλων ομάδων καρδιακών ασθενών (για παράδειγμα ασθενών μετά την επαναγγείωση και ασθενών με στηθάγχη) όχι μόνο περιορίζει την εφαρμοσιμότητα των δεδομένων στη σύγχρονη πρακτική αλλά επίσης αποτυγχάνει να λάβει υπόψη εκείνους που ωφελούνται περισσότερο από το πρόγραμμα. Τέλος, πριν την περίοδο των πρώτων δοκιμών οι σύγχρονες φαρμακευτικές αγωγές για τη διαχείριση των καρδιακών ασθενών δεν ήταν διαθέσιμες και έτσι η πλέον ευρεία χρήση τους μπορεί να μειώνει το μέγεθος του οφέλους που σχετίζεται με την αποκατάσταση (Moher et al., 1998, Taylor et al., 2004)

Ωστόσο, σύμφωνα με μια πρόσφατη μετανάλυση, τα οφέλη της βασισμένης στην άσκηση καρδιακής αποκατάστασης φαίνεται πως είναι και ανεξάρτητα από τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου, τον τύπο της καρδιακής αποκατάστασης, την ποσότητα της άσκησης, τη διάρκεια του επανελέγχου, την ποιότητα των δοκιμών, και την ημερομηνία δημοσίευσης της δοκιμής (Shepherd and While, 2012). Κάποια από τα οφέλη που προκύπτουν από τη συμμετοχή στα προγράμματα καρδιακής αποκατάστασης είναι: βελτίωση της ικανότητας άσκησης και των παραμέτρων της καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας (Lavie and Milani, 2011), ενίσχυση της απώλειας βάρους ειδικά στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο που είναι υπέρβαροι/παχύσαρκοι ή/και έχουν μεταβολικό σύνδρομο (Lavie and Milani, 2011, Lavie et al., 2009c, Lavie and Milani, 2005, Milani and Lavie, 2003, Lavie et al., 2009a, Artham et al., 2010), βελτίωση των επιπέδων τριγλυκεριδίων και HDL χοληστερόλης (Lavie and Milani, 2011), μείωση της CRP(Lavie et al., 2009a), βελτίωση στην κατάθλιψη, το άγχος και την επιθετικότητα, καθώς και στο συνολικό ψυχολογικό στρες (Milani and Lavie, 2007, Milani and Lavie, 2009, Milani et al., 2011), βελτίωση της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και της χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας (Abuissa et al., 2005, Pardo et al., 2000), βελτίωση της κυκλοφορίας του αίματος και του ιξώδους του πλάσματος (Church et al., 2002), βελτίωση των επιπέδων ομοκυστείνης καθώς και της συνολικής ενδοθηλιακής λειτουργίας (Lavie and Milani, 2011).

Η καρδιακή αποκατάσταση έχει οφέλη και για την ποιότητα ζωής των ασθενών με στεφανιαία νόσο. Επίσης είναι αποτελεσματική από πλευράς κόστους και βελτιώνει τη λειτουργική ικανότητα και φαίνεται ότι μειώνει τις επείγουσες εισαγωγές στο νοσοκομείο. Πρέπει να τονιστεί όμως ότι παρεμβάσεις καρδιακής αποκατάστασης που δεν περιλαμβάνουν ως συστατικό τους την άσκηση τείνουν να μην αναπαράγουν τα οφέλη της σωματικής ή ψυχολογικής ποιότητας ζωής (Shepherd and While, 2012).

Ένα μακράς διάρκειας (≥6 μήνες) πρόγραμμα καρδιακής αποκατάστασης μειώνει τον επιπολασμό μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και οδηγεί σε

βελτίωση στον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου παρόμοια με αυτή των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο αλλά χωρίς στεφανιαία νόσο (Gayda et al., 2008). Ακόμα όμως και τα βραχείας διάρκειας προγράμματα καρδιακής αποκατάστασης (1-3 μήνες) θα μπορούσαν να είναι ωφέλιμα και τα συνολικά παρατηρηθέντα οφέλη διατηρούνται και ύστερα από την περίοδο της ενεργούς παρέμβασης (Lawler et al., 2011).

Λιγότερο από το 30% των ασθενών στις ΗΠΑ που είναι κατάλληλοι για τα προγράμματα καρδιακής αποκατάστασης, συμμετέχουν σε αυτά μετά από ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο. Οι πιο ευάλωτοι πληθυσμοί: γυναίκες, μη λευκές, ασθενείς >65 ετών (και ιδιαίτερα >75 ετών) και ασθενείς με μικρότερη ασφαλιστική κάλυψη, είναι αυτοί που κυρίως δε συμμετέχουν (Thomas et al., 1996, Cortes and Arthur, 2006). Ακόμα και οι πιο κατάλληλοι ασθενείς για συμμετοχή στα προγράμματα μπορεί να μην παραπέμπονται καν σε αυτά ενώ άλλοι δεν ενθαρρύνονται αρκετά να συμμετάσχουν (Lavie and Milani, 2011). Περισσότερες συνοδές ασθένειες, χαμηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και μεγαλύτερη απόσταση από τις εγκαταστάσεις καρδιακής αποκατάστασης συνδέονται επίσης με χαμηλότερη χρήση. Άλλα εμπόδια αποτελούν η απουσία κινήτρου στον ασθενή, η μη επαρκής ασφαλιστική αποζημίωση και οι γεωγραφικοί περιορισμοί όσον αφορά την προσβασιμότητα στις εγκαταστάσεις (Suaya et al., 2007, Cottin et al., 2004). Για τους λόγους αυτούς προτάθηκαν εναλλακτικές πέρα από την παραδοσιακή επιβλεπόμενη ομαδική παρέμβαση ως επίσης ασφαλείς και αποτελεσματικές για τους ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Κάποιες από αυτές είναι: η παρακολούθηση και εποπτεία μέσω τηλεφώνου και άλλων μέσων εκτός από την κλασική επιβλεπόμενη, δομημένη και βασισμένη στην ομάδα αποκατάσταση, προγράμματα στο σπίτι, στα οποία ο/η νοσηλευτής/τρια καλείται να επιτηρεί και να παρακολουθεί την πρόοδο του ασθενούς και προγράμματα ομαδικά υπό την καθοδήγηση νοσηλευτών ή μη ιατρικών φορέων παροχής φροντίδας, τα προγράμματα που βασίζονται σε ηλεκτρονικά μέσα (ίντερνετ) (Leon et al., 2005). Ιδιαίτερα, τα προγράμματα στο σπίτι προσφέρουν την ευκαιρία του να δοθούν στους ασθενείς περισσότερες επιλογές και μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμα στη βελτίωση της υιοθέτησης των όσων συστήνονται από τους μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς που είναι πιο ευάλωτοι και στα οφέλη από την καρδιακή αποκατάσταση (Shepherd and While, 2012). Ωστόσο πρέπει να αξιολογηθεί η προσκόλληση σε και η αποτελεσματικότητα αυτών των καινοτόμων προσεγγίσεων και να διαπιστωθούν οι βέλτιστοι τρόποι παροχής τέτοιων υπηρεσιών (Wenger, 2008).

Διατροφή

Υπάρχει πλέον ομοφωνία σχετικά με τη σύσταση για υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής στη δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου καθώς κανένα άλλο διατροφικό πρότυπο δεν έχει μελετηθεί επιτυχώς σε αυτούς τους ασθενείς έως τώρα (de Lorgeril and Salen, 2011). Στη μελέτη GREECS, αξιολογήθηκε το κατά πόσο η υιοθέτηση της Μεσογειακής δίαιτας επηρέασε τη βραχυχρόνια πρόγνωση ασθενών με μείζον ΟΣΣ. Τα πρώιμα αυτά αποτελέσματα έδειξαν πως το υπόβαθρο μιας Μεσογειακού τύπου δίαιτας φαίνεται να συνδέεται με μειωμένη σοβαρότητα και καλύτερη πρόγνωση μέσα σε μόλις 30 ημέρες μετά το επεισόδιο του ΟΣΣ (Panagiotakos et al., 2006). Η Μεσογειακή δίαιτα είναι προστατευτική όχι μόνο έναντι της στεφανιαίας νόσου και των επιπλοκών αυτής αλλά και έναντι άλλων χρόνιων ασθενειών συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου. Επιπλέον, η Μεσογειακή διατροφή φαίνεται να είναι αποτελεσματική για τη μείωση τόσο της αθηροσκλήρωσης/θρόμβωσης των στεφανιαίων αγγείων όσο και του κινδύνου θανατηφόρων επιπλοκών (όπως αιφνιδίου θανάτου και καρδιακής ανεπάρκειας). Είναι σημαντικό το γεγονός πως δεν έχουν αναφερθεί τυχόν παρενέργειες μετά την υιοθέτηση του διατροφικού αυτού προτύπου. Οι Μεσογειακοί πληθυσμοί έχουν υπάρξει σχετικά προστατευμένοι από τη στεφανιαία νόσο και κάποια είδη καρκίνου στο πέρασμα του χρόνου και αυτό αποδίδεται στη σύνθεση της παραδοσιακής τους Μεσογειακής διατροφής (Kesteloot et al., 2006, Willett et al., 1995, de Lorgeril and Salen, 2007). Παρόλα αυτά, συγχυτικοί παράγοντες ενδέχεται να επηρεάζουν αυτές τις συσχετίσεις. Τέτοιοι παράγοντες είναι για παράδειγμα η οικονομική

κατάσταση και η παρουσία συστημάτων κοινωνικής υποστήριξης σε ορισμένες Μεσογειακές χώρες. Μόνο οι τυχαιοποιημένες δοκιμές είναι αυτές που μπορούν να επιβεβαιώσουν την επίδραση ενός διατροφικού προτύπου στις επιπλοκές της στεφανιαίας νόσου (de Lorgeril and Salen, 2011).

Η μελέτη της Lyon (Lyon Heart Study), ήταν μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που εξέτασε εάν μια Μεσογειακού τύπου δίαιτα μπορεί να μειώσει τη συχνότητα επανεμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου μετά από ένα πρώτο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι συμμετέχοντες (επιβιώσαντες ενός πρώτου εμφράγματος του μυοκαρδίου) χωρίστηκαν σε ομάδα παρέμβασης και ομάδα ελέγχου. Η ομάδα παρέμβασης ακολούθησε μια Μεσογειακού τύπου δίαιτα, ενώ οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου δεν έλαβαν διατροφικές συμβουλές και απλώς τους συστήθηκε να ακολουθήσουν μια συνετή δίαιτα (de Lorgeril et al., 1999). Η μελέτη αυτή έδειξε σημαντική μείωση των ρυθμών καρδιαγγειακών επιπλοκών (de Lorgeril et al., 1994, De Lorgeril et al., 1996) και μειωμένο κίνδυνο επανεμφάνισης εμφράγματος κατά 50-70% σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο ύστερα από υιοθέτηση μιας ήπια τροποιποιημένης Κρητικής δίαιτας (de Lorgeril and Salen, 2007). Η αποτελεσματικότητα της Μεσογειακής δίαιτας στη μείωση της ολικής θνησιμότητας και της θνησιμότητας από συγκεκριμένα αίτια πιθανώς να οφείλεται στις βιολογικές και φυσιολογικές αλλαγές που επάγονται από αυτή Φαίνεται πως τα *μικρο* και *μακρο*-θρεπτικά συστατικά της Μεσογειακής δίαιτας δρουν συνεργιστικά με αποτέλεσμα την προστασία έναντι των χρόνιων ασθενειών Ένα ακόμη ενδιαφέρον στοιχείο είναι ότι σε αυτή τη δοκιμή δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των ομάδων σε καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβανομένων της χοληστερόλης του αίματος και της αρτηριακής πίεσης, κάτι που υποδεικνύει πως η προστασία της Μεσογειακής δίαιτας ήταν ανεξάρτητη από αυτούς τους παραδοσιακούς παράγοντες (de Lorgeril and Salen, 2007). Η μελέτη της Lyon έδειξε επίσης ότι αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της παρέμβασης, οι περισσότεροι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης εξακολουθούσαν να τηρούν μια Μεσογειακού τύπου διατροφή. Σύμφωνα με τους μελετητές, αυτό ίσως σημαίνει πως η υιοθέτηση και η συμμόρφωση με νέες διατροφικές συνήθειες δεν είναι τελικά τόσο δύσκολη, εφόσον γίνεται κατάλληλη εκπαίδευση των ασθενών και των οικογενειών τους και τα άτομα παρακολουθούνται. Τέλος, αυτή η δοκιμή υποστηρίζει την άποψη ότι η διατροφική πρόληψη είχε ανεξάρτητες και επιπρόσθετες ευνοϊκές επιδράσεις από τη φαρμακευτική αγωγή (de Lorgeril et al., 1999).

Στη μελέτη GISSI-Prevenzione, ασθενείς που επεβίωσαν από ένα πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου έλαβαν απλές διαιτητικές συμβουλές για την υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής. Συγκεκριμένα, σε όλα τα άτομα συστήθηκε να αυξήσουν την κατανάλωση ψαριού, φρούτων, ωμών και μαγειρεμένων λαχανικών και ελαιολάδου. Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε τις επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τα οφέλη μιας Μεσογειακού τύπου δίαιτας όσον αφορά την καθυστέρηση της επέλευσης θανάτου ύστερα από την καρδιακή προσβολή. Έτσι οι ερευνητές πρότειναν πως οι συστάσεις για τη θεραπεία των ασθενών με στεφανιαία νόσο πρέπει να περιλαμβάνουν συμβουλευτική για την αύξηση της κατανάλωσης φρούτων, λαχανικών, ελαιολάδου και ψαριού δίνοντας όμως προσοχή και σε άλλους παράγοντες του τρόπου ζωής, και ιδιαίτερα στο κάπνισμα. Το πλεονέκτημα αυτής της μελέτης είναι η μεγάλη βάση δεδομένων η οποία δίνει τη δυνατότητα για αξιολόγηση της απόκρισης των ασθενών στις διαιτητικές συμβουλές, της δυνατότητας διατήρησης των βελτιωμένων διαιτητικών συνηθειών σε βάθος χρόνου (6,5 χρόνια μετά) και της επίδρασης των τροφίμων που συνιστούν τη Μεσογειακή δίαιτα στον κίνδυνο ολικής θνησιμότητας (Barzi et al., 2003).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας στα άτομα με στεφανιαία νόσο πρέπει να συστήνεται η υιοθέτηση μιας δίαιτας που μειώνει τον κίνδυνο επανεμφάνισης αγγειακής νόσου. Το συνολικό προσλαμβανόμενο λίπος θα πρέπει να είναι 25-35% των θερμίδων, το κορεσμένο λίπος <10% και τα trans λιπαρά οξέα πρέπει να μειωθούν όσο το δυνατόν περισσότερο ή εξαλειφθούν. Το διαιτητικό λίπος πρέπει κυρίως να προέρχεται από

πολυακόρεστα (έως και 10% των συνολικών θερμίδων) ή μονοακόρεστα (10-15% των συνολικών θερμίδων) λιπαρά. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να μειώσουν την ημερήσια πρόσληψη άλατος τουλάχιστον στο 1/3 και αν είναι δυνατόν σε <5g ή 90mmol/ημέρα. Τέλος όλα τα άτομα με στεφανιαία νόσο πρέπει να ενθαρρύνονται να καταναλώνουν τουλάχιστον 400g/ημέρα φρούτων και λαχανικών καθώς και προϊόντα ολικής άλεσης και όσπρια (WHO).

1.5 Λιπαρά Οξέα

1.5.1 Γενικά

Τα λιπαρά οξέα ανήκουν στα απλά λιποειδή και στην πραγματικότητα αποτελούν την απλούστερη μορφή τους. Αποτελούνται από μια ευθεία υδρογονανθρακική αλυσίδα η οποία καταλήγει σε μια καρβοξυλική ομάδα. Ως αποτέλεσμα, δημιουργούνται στο ίδιο μόριο ένα πολικό (υδρόφιλο) άκρο και ένα μη πολικό (υδρόφοβο). Τα λιπαρά οξέα που απαντώνται στη διατροφή έχουν συνήθως 4-24 άτομα άνθρακα. Τα περισσότερα λιπαρά οξέα έχουν άρτιο αριθμό ατόμων άνθρακα ωστόσο στη φύση υπάρχουν και λιπαρά οξέα με περιττό αριθμό ατόμων άνθρακα. Για παράδειγμα, μερικά ψάρια όπως το μπαρμπούνι και ο τόνος, περιέχουν τέτοια λιπαρά οξέα (Gropper et al., 2007). Τα λιπαρά οξέα με λιγότερα από 8 άτομα άνθρακα ονομάζονται λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου, ενώ τα μέσης αλύσου έχουν 8-14 άτομα άνθρακα και τα μακράς αλύσου λιπαρά οξέα, περισσότερα από 14 (Gibney et al., 2007). Τα λιπαρά οξέα μπορεί να είναι κορεσμένα, δηλαδή να έχουν μόνο απλούς δεσμούς, μονοακόρεστα, δηλαδή με ένα διπλό δεσμό άνθρακα-άνθρακα, ή πολυακόρεστα με δύο ή περισσότερους δεσμούς άνθρακα-άνθρακα (Gropper et al., 2007). Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλύσου προέρχονται στον ανθρώπινο οργανισμό κυρίως από τη ζύμωση των άπεπτων υδατανθράκων στο παχύ έντερο και χρησιμοποιούνται κυρίως για παραγωγή ενέργειας και ως υποστρώματα σε βιοχημικές αντιδράσεις. Προέρχονται ωστόσο και από τη διατροφή σε τρόφιμα που περιέχουν το λίπος του γάλακτος από μηρυκαστικά ζώα. Τα λιπαρά οξέα μέσης αλύσου αποτελούν ενδιάμεσες ενώσεις που σχηματίζονται κατά τη σύνθεση λιπαρών οξέων μακράς αλύσου και χρησιμοποιούνται σχεδόν αποκλειστικά και αυτά ως ενεργειακά υποστρώματα. Στα τρόφιμα απαντώνται στο γάλα των θηλαστικών και στο λίπος της καρύδας. Τα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου αποτελούν τον κυριότερο τύπο λιπαρών οξέων της διατροφής. Τα κυριότερα κορεσμένα λιπαρά οξέα στον ανθρώπινο οργανισμό είναι το παλμιτικό και το στεαρικό οξύ, τα οποία συμμετέχουν στον ενεργειακό μεταβολισμό, στην κυτταρική δομή και στη φυσιολογική αύξηση και ανάπτυξη. Επιπλέον, τα κορεσμένα λιπαρά οξέα με 20 έως 24 άτομα άνθρακα αποτελούν συστατικά της μυελίνης. Παρόλα αυτά δεν κρίνεται απαραίτητη η πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων μέσω της διατροφής αφού ο ανθρώπινος εγκέφαλος δεν είναι ικανός να προσλαμβάνει κορεσμένα λιπαρά οξέα από την κυκλοφορία του αίματος. Αρκεί επομένως η ενδογενής τους σύνθεση. Να σημειωθεί ότι η χρόνια υπερβάλλουσα πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων έχει συσχετιστεί με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη και στεφανιαίας νόσου. Το πιο γνωστό μονοακόρεστο λιπαρό οξύ είναι το ελαϊκό οξύ που απαντάται στο ελαιόλαδο. Με σταθερή την ποσότητα προσλαμβανόμενου λίπους, η αυξημένη πρόσληψη ελαϊκού οξέος και άρα η μείωση της πρόσληψης παλμιτικού και στεαρικού, συνεισφέρει στην ελάττωση των επιπέδων χοληστερόλης στον ορό. Το λινελαϊκό (Linoleic Acid, LA) (18:2n-6) και το α-λινολενικό οξύ (A-Linolenic Acid, ALA) (18:3n-3) αποτελούν τα κυριότερα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα της διατροφής που προκύπτουν ύστερα από επιμήκυνση της αλυσίδας του δεκαεξαδιενικού και δεκαεξατριενικού οξέος αντίστοιχα που βρίσκονται στα πράσινα λαχανικά. Τα ζώα άρα και ο άνθρωπος δε μπορούν να συνθέσουν de novo τα λιπαρά αυτά οξέα. Στο λιπώδη ιστό του ανθρώπινου σώματος απαντάται σε μεγάλο βαθμό το λινελαϊκό οξύ (ω-6) ενώ στο μυϊκό ιστό κυριαρχούν το λινελαϊκό (ω-6), το αραχιδονικό (Arachidonic Acid, AA) (20:4n-6) (ω-6) και το εικοσιδυεξαενοϊκό οξύ (Docosahexaenoic Acid, DHA) (22:6n-3) (ω-3). Άλλα μεγάλης σημασίας πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που περιέχονται στο ανθρώπινο σώμα είναι το διομο-γ-λινελαϊκό οξύ (Dihomo-Gamma-Linolenic Acid, DGLA) (20:3n-6) (ω-6) και το

εικοσαπεντανοϊκό οξύ (Eicosapentaenoic Acid, EPA) (20:5n-3) (ω-3). Τα ψάρια της θάλασσας αποτελούν και την κυριότερη διατροφική πηγή ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων με 20-22 άτομα άνθρακα (Gibney et al., 2007).

Η ύπαρξη διπλού δεσμού άνθρακα-άνθρακα δίνει τη δυνατότητα ύπαρξης cis ή trans ισομέρειας με αποτέλεσμα αλλαγές στη διάταξη ενός μορίου. Με τη cis ισομέρεια το μόριο αναδιπλώνεται και κάμπτεται προσομοιάζοντας το σχήμα U. Η trans ισομέρεια αντίθετα, οδηγεί σε έκταση του μορίου σε ευθεία γραμμή, σχήμα παρόμοιο με αυτό των κορεσμένων λιπαρών οξέων. Τα περισσότερα λιπαρά οξέα που απαντώνται στη φύση έχουν cis ισομέρεια (Gropper et al., 2007). Τα trans ισομερή των μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων προκύπτουν κυρίως από τη μερική υδρογόνωση, διαδικασία επεξεργασίας των φυτικών λιπών για τη στερεοποίησή τους. Μικρές ποσότητές τους βέβαια βρίσκονται και στο αγελαδινό γάλα. Τα μερικώς υδρογονωμένα λιπαρά οξέα είναι συμφέροντα από οικονομική άποψη για την προσθήκη τους σε ευρεία γκάμα προϊόντων όπως σε προϊόντα ζαχαροπλαστικής, σε προτηγανισμένα τρόφιμα, σε τρόφιμα με βάση το λάδι (Gibney et al., 2007). Υπολογίζεται ότι σε μια τυπική Αμερικανική δίαιτα η περιεκτικότητα σε trans λιπαρά οξέα ανέρχεται στα 8,1g/ άτομο/ ημέρα, προερχόμενα κυρίως από μαργαρίνες και άλλα παρόμοια κρεμώδη προϊόντα (Gropper et al., 2007). Τόσο επιδημιολογικά δεδομένα όσο και πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η πρόσληψη trans λιπαρών οξέων αυξάνει τα επίπεδα LDL χοληστερόλης σε υγιείς ενήλικες συμβάλλοντας πιθανώς στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (Gibney et al., 2007).

1.5.2 ω-3 και ω-6 Λιπαρά Οξέα

1.5.2.1 Δομή –Ονοματολογία

Τα λιπαρά οξέα που περιέχουν διπλούς δεσμούς στην αλυσίδα ονομάζονται ακόρεστα λιπαρά οξέα. Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα ονομάζονται μέσω προσδιορισμού του αριθμού των διπλών δεσμών και της θέσης του πρώτου διπλού δεσμού μετρώντας από το μεθυλικό άκρο της αλυσίδας, με τον μεθυλικό ή αλλιώς τον άνθρακα ω να θεωρείται ως ο άνθρακας 1 (Calder, 2005). Συχνά το σύμβολο ω αντικαθίσταται με το γράμμα n (Gropper et al., 2007). Έτσι ένα λιπαρό οξύ με 18 άτομα άνθρακα και 2 διπλούς δεσμούς και με τον πρώτο διπλό δεσμό στον άνθρακα 6 από το μεθυλικό άκρο ονομάζεται 18:2ω-6 ή 18:2n-6. Το πρώτο νούμερο συμβολίζει το συνολικό αριθμό ατόμων άνθρακα, ο επόμενος αριθμός συμβολίζει τον αριθμό των διπλών δεσμών και ο αριθμός που ακολουθεί μετά το ω- ή n- συμβολίζει τη θέση (αριθμός ατόμου άνθρακα) του πρώτου διπλού δεσμού. Ο ένας διπλός δεσμός από τον άλλο διαχωρίζεται πάντα από 3 άτομα άνθρακα οπότε εάν γνωρίζουμε τη θέση του πρώτου διπλού δεσμού, καθορίζονται και οι υπόλοιποι διπλοί δεσμοί (Calder, 2005).

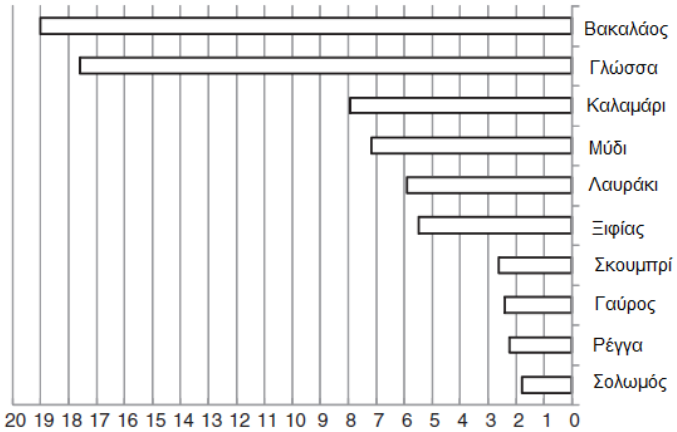
Το κοινό όνομα του λιπαρού οξέος 18:2ω-6 είναι λινελαϊκό οξύ (LA) (Calder, 2005) και είναι ο εκπρόσωπος των ω-6 ή n-6 λιπαρών οξέων (Simopoulos, 1991). Το λινελαϊκό οξύ μπορεί να αποκορεσθεί περεταίρω με εισαγωγή ενός διπλού δεσμού μεταξύ των ανθράκων 3 και 4 (μετρώντας πάντα από το μεθυλικό άκρο της αλυσίδας) και έτσι να δημιουργηθεί το α-λινολενικό οξύ (18:3ω-3) (ALA) (Calder, 2005), που είναι ο εκπρόσωπος της οικογένειας των ω-3 ή n-3 λιπαρών οξέων (Simopoulos, 1991). Τα θηλαστικά, σε αντίθεση με τα φυτά, δε διαθέτουν της αποκορεστάσες που είναι ένζυμα απαραίτητα για τη σύνθεση του λινελαϊκού (ω-6) και α-λινολενικού οξέος (ω-3). Παρόλα αυτά τα θηλαστικά μπορούν να μεταβολίσουν αυτά τα δυο λιπαρά οξέα με την περεταίρω εισαγωγή διπλών δεσμών (αποκορεσμός) και με την επιμήκυνση της αλυσίδας τους. Έτσι το λινελαϊκό οξύ (ω-6) μπορεί να μετατραπεί σε γ-λινολενικό οξύ (18:3ω-6) (GLA) και το διομο-γ-λινολενικό οξύ (20:3ω-6) (DGLA) σε αραχιδονικό οξύ (20:4ω-6) (AA). Το α-λινολενικό μπορεί να μεταβολιστεί σε εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και εικοσιδυεξαενοϊκό οξύ (DHA) (Calder, 2005).

1.5.2.2 Πηγές Πρόσληψης

Το κύριο πολυακόρεστο λιπαρό οξύ στη Δυτική δίαιτα είναι το λινελαϊκό οξύ (ω-6), ακολουθούμενο από το α-λινολενικό (ω-3) (Calder, 2005). Όπως προαναφέρθηκε, και τα δυο αυτά απαραίτητα λιπαρά οξέα μεταβολίζονται σε λιπαρά οξέα με μεγαλύτερη αλυσίδα 20-22 ατόμων άνθρακα, με το λινελαϊκό (ω-6) να μεταβολίζεται σε αραχιδονικό οξύ (ω-6) και το α-λινολενικό (ω-3) σε EPA (ω-3) και DHA (ω-3) μέσω επιμήκυνσης της ανθρακικής αλυσίδας και προσθήκης διπλών δεσμών. Η μετατροπή όμως αυτή του α-λινολενικού (ω-3) είναι περιορισμένη στους ανθρώπους καθώς μόλις 0,2%-8% του α-λινολενικού οξέος (ω-3) μετατρέπεται σε EPA (ω-3) και 0%-4% σε DHA (ω-3). Επομένως τα επίπεδα EPA και DHA (ω-3) των ιστών καθορίζονται κυρίως από την πρόσληψή τους μέσω της δίαιτας (Mozaffarian and Wu, 2011).

Διαιτητικές πηγές των ω-6 λιπαρών οξέων αποτελούν τα φυτικά έλαια όπως το σογιέλαιο, το καλαμποκέλαιο, το ηλιέλαιο, το καρδαμέλαιο, το βαμβακέλαιο. Το λινελαϊκό οξύ (ω-6) αντιπροσωπεύει περίπου το 75% της περιεκτικότητάς τους σε λιπαρά οξέα, επομένως αυτά τα έλαια και τα τρόφιμα που παρασκευάζονται από αυτά όπως οι μαργαρίνες, είναι σημαντικές διαιτητικές πηγές λινελαϊκού οξέος (ω-6) (Calder, 2005). Το αραχιδονικό οξύ (ω-6) που είναι μεταβολίτης του λινελαϊκού οξέος βρίσκεται στο λιπώδη ιστό των ζώων και καταναλώνεται κυρίως από κρέας, πουλερικά και αυγά (Friesen and Innis, 2009).

Το α-λινολενικό οξύ (ω-3) βρίσκεται σε ορισμένα φυτικά έλαια όπως του λιναρόσπορου, το έλαιο ελαιοκράμβης (κανόλα), το σογιέλαιο καθώς και στα καρύδια (Wang et al., 2006). Τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά είναι επίσης πηγή α-λινολενικού οξέος (ω-3) (Gropper et al., 2007). Πλούσιες πηγές EPA και DHA (ω-3) αποτελούν τα ψάρια, και ιδιαίτερα τα ιχθυέλαια των λιπαρών ψαριών και τα οστρακόδερμα (Russo, 2009). Τα ιχθυέλαια προσλαμβάνονται στη διατροφή όχι μόνο μέσω κατανάλωσης λιπαρών ψαριών όπως η ρέγγα, το σκουμπρί, ο σολωμός, ο τόνος και οι σαρδέλες αλλά και μέσω συμπληρωμάτων ιχθυελαίων ή έλαιο από το ήπαρ του βακαλάου (μουρουνέλαιο). Παρόλα αυτά το ψάρι δεν περιέχει φυσικά αυτά τα έλαια αλλά τα αποκτά μέσω της θαλάσσιας διατροφικής αλυσίδας από θαλάσσιους μικροοργανισμούς που αποτελούν την αυθεντική πηγή των ω-3 λιπαρών οξέων που βρίσκονται στα ιχθυέλαια (Lavie et al., 2009b). Ψάρια όπως ο σολωμός, η πέστροφα και η ρέγγα έχουν υψηλότερη περιεκτικότητα σε EPA και DHA (ω-3) από άλλα όπως ο βακαλάος και ο μπακαλιάρος (εικόνα 7). Δυο μερίδες την εβδομάδα σολωμού (150g η μία), που περιέχουν έως και 2g EPA και DHA ανά 100g, μπορεί να παρέχουν κατά μέσο όρο 1g/ημέρα από αυτά τα λιπαρά. Δυο παρόμοιες όμως μερίδες βακαλάου παρέχουν το 1/10 της ποσότητας αυτής (Marangoni and Poli, 2013). Σε αυτό το σημείο πρέπει να τονιστεί ότι οι μικρές ποσότητες ω-3 λιπαρών οξέων που είναι παρούσες στο κρέας αποκτούν ίσως κάποια διατροφική σημασία εάν λάβουμε υπόψη τις μεγάλες ποσότητες βοδινού, χοιρινού, πουλερικών που καταναλώνονται σήμερα στις Δυτικού τύπου δίαιτες (Russo, 2009).



<u>Εικόνα 7:</u> Αριθμός μερίδων την εβδομάδα διαφόρων ειδών ψαριών, που παρέχουν κατά μέσο όρο 500mg ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων ημερησίως (Marangoni and Poli, 2013)

Το λίπος και το περιεχόμενο σε λιπαρά οξέα στα ψάρια ποικίλει μεταξύ των ειδών καθώς η ποσότητα επηρεάζεται κυρίως από την τροφή που τους παρέχεται καθώς και άλλους παράγοντες όπως η γεωγραφική τοποθεσία, η εποχή, η διαθεσιμότητα τροφής, η θερμοκρασία του νερού, η ηλικία και το μέγεθος των ψαριών και η κατάσταση ωρίμανσής τους. Επίσης η κατανομή του λίπους δεν είναι ομοιογενής στο σώμα των ψαριών. Για παράδειγμα, στο βακαλάο η εφεδρεία λίπους βρίσκεται στο ήπαρ και όχι ανάμεσα στα μυϊκά ινίδια όπως στα λιπαρά ψάρια, καθιστώντας το φιλέτο βακαλάου αρκετά άπαχο, ενώ στο ήπαρ του το περιεχόμενο σε λίπος είναι 67 φορές υψηλότερο. Πρέπει να τονιστεί όμως πως η επεξεργασία των φιλέτων ψαριού (πανάρισμα και τηγάνισμα σε φυτικά έλαια) οδηγεί σε αλλαγές στην κατανομή του συνολικού λίπους και των λιπαρών οξέων, σε αύξηση της ποσότητας του λινελαϊκού (ω-6) και μείωση του λόγου ω-3/ω-6 (Strobel et al., 2012).

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η περιεκτικότητα σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ορισμένων τροφών (Russo, 2009):

<u>Πίνακας 1:</u> Διαιτητικές πηγές επιλεγμένων απαραίτητων/πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (mg/100g)

Διαιτητικές πηγές επιλεγμένων απαραίτητων/πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (mg/100g)				
Προϊόν	**LA**	**ALA**	**AA**	**EPA+DHA**
Τρόφιμα πλούσια σε ω-6 λιπαρά οξέα				
Καλαμποκέλαιο	50000	900		
Βαμβακέλαιο	47800	1000		
Αραχιδέλαιο	23900			
Σογιέλαιο	53400	7600		
Ηλιέλαιο	60200	500		
Καρδαμέλαιο	74000	470		
Μαργαρίνη	17600	1900		
Λαρδί	8600	1000	1070	
Αυγό	3800	220		
Μπέικον	6080	250	250	
Ζαμπόν	2480	160	130	
Φασόλια σόγιας	8650	1000		
Αραβόσιτος	1630	40		

Αμύγδαλα	9860	260		
Φιστίκια Βραζιλίας	24900			
Φιστίκια	13900	530		
Καρύδια	34100	6800	590	
Τρόφιμα πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα				
Λάδι κανόλας	19100	8600		
Έλαιο λιναρόσπορου	13400	55300		
Ρέγγα	150	61.66	36.66	1700
Σολωμός	440	550	300	120
Πέστροφα	74		30	500
Τόνος	260	270	280	400
Βακαλάος	4	2	3	300

Τα επίπεδα κατανάλωσης ω-3 λιπαρών στις περισσότερες χώρες δεν ικανοποιούν τις συνιστώμενες προσλήψεις. Οι μέσες προσλήψεις Αμερικάνων ενηλίκων από το 2005 έως το 2006, συνδυασμού EPA και DHA (ω-3) ήταν 125mg/ημέρα σε μη Ισπανούς λευκούς, 160mg/ημέρα στη μαύρη φυλή 160mg/ημέρα και περίπου 130mg/ημέρα σε Ισπανούς. Επειδή πολλοί δεν καταναλώνουν καθόλου θαλασσινά, οι μέσες προσλήψεις EPA και DHA (ω-3) είναι πολύ κατώτερες, με περίπου τους μισούς Αμερικάνους ενήλικες να καταναλώνουν <60mg/ημέρα (Mozaffarian and Wu, 2011). Όμως, για να αποκομισθούν τα οφέλη από τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, πρέπει αυτά να περιλαμβάνονται στην καθημερινή διατροφή σε κατάλληλες ποσότητες για να ισορροπηθούν οι επιδράσεις των ω-6 λιπαρών οξέων. Πριν το 2002, συστηνόταν μόνο μια αποδεκτή πρόσληψη του α-λινολενικού οξέος (ω-3) (1,6 g/ημέρα α-λινολενικού για τους άνδρες και 1,1 g/ημέρα για τις γυναίκες) (Ganesan et al., 2014) ενώ πλέον υπάρχουν συστάσεις και για διαιτητικές προσλήψεις EPA και DHA (ω-3) (0.25–0.5 g/ημέρα EPA και DHA) (Harris et al., 2009a).

Τα ψάρια περιέχουν διάφορα πιθανώς ευεργετικά θρεπτικά συστατικά τα οποία όμως δεν περιέχονται στα ιχθυέλαια. Επομένως, πρέπει να προτιμάται η διαιτητική πρόσληψη ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων από τα ψάρια σε σχέση με τα συμπληρώματα. Τα άτομα όμως που δε μπορούν να καταναλώσουν ικανοποιητικές ποσότητες ψαριού ή που καταναλώνουν ψάρι αλλά επιθυμούν περεταίρω συμπλήρωμα της διαιτητικής πρόσληψης ω-3 λιπαρών, μπορούν ασφαλώς να χρησιμοποιήσουν τα συμπληρώματα ιχθυελαίων (Marangoni and Poli, 2013). Επίσης οι χορτοφάγοι χρειάζονται ενισχυμένα τρόφιμα σε απουσία βοτανικών πηγών EPA και DHA (ω-3) (Ganesan et al., 2014). Αυτή τη στιγμή, τα λειτουργικά τρόφιμα που περιέχουν ω-3 λιπαρά οξέα είναι μία από τις ταχέως αυξανόμενες κατηγορίες τροφίμων στις Ηνωμένες Πολιτείες και στην Ευρώπη και ήδη υπάρχουν πολλά προϊόντα εμπλουτισμένα με ω-3 λιπαρά οξέα στην αγορά. Παρόλα αυτά πολλές προσπάθειες έχουν αποτύχει και τα προϊόντα απομακρύνθηκαν από την αγορά λόγω του μειωμένου ενδιαφέροντος από την πλευρά των καταναλωτών. Η αποτυχία μπορεί να οφείλεται στην τάση των ατόμων να υποεκτιμούν τον προσωπικό τους κίνδυνο για ανάπτυξη νοσημάτων σχετιζόμενων με τον τρόπο ζωής και στους νέους κανόνες ισχυρισμών υγείας που υιοθετούνται τώρα στην Ευρωπαϊκή Ένωση και στο ότι οι συνέπειες του καινούριου κανονισμού δεν είναι ακόμα ξεκάθαρες και αυτό μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη θέληση ιδιαίτερα των μικρού και μεσαίου μεγέθους εταιρειών να ξεκινήσουν την παραγωγή των λειτουργικών αυτών τροφίμων (Jacobsen, 2010). Μερικά από τα τρόφιμα που εμπλουτίζονται με ω-3 λιπαρά οξέα είναι το γάλα, το γιαούρτι, τα αυγά, η πίτσα, το ψωμί και τα ροφήματα σόγιας.

Τα συμπληρώματα ιχθυελαίων έχουν περιεκτικότητα περίπου 30-50% σε ω-3 λιπαρά οξέα (Russo, 2009). Ενώ τα ω-3 στο ψάρι και στα φυτά παρέχονται με τη μορφή τριγλυκεριδίων, στα συμπληρώματα έχουν τη μορφή ελεύθερων λιπαρών οξέων,

αιθυλεστέρων των λιπαρών οξέων, τριγλυκεριδίων ή επανεστεροποιημένων τριγλυκεριδίων, πιο συχνά σε κάψουλες (Jump et al., 2012). Οι πρώτες παρασκευές, περιελάμβαναν ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά μακράς αλύσου εστεροποιημένα ως τριγλυκερίδια και βασίζονταν στα άοσμα έλαια που εξάγονταν από διάφορους τύπους ψαριών όπως ο βακαλάος, ο σολωμός, το σκουμπρί, η ρέγγα και ο τόνος. Αρχικά λόγω των σχετικά μεγάλων ποσοτήτων ελαίων που χρειάζονται ώστε να επιτευχθεί η επιθυμητή δόση των μακράς αλύσου πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, υπήρξε το πρόβλημα της χαμηλής συμμόρφωσης των ασθενών, ένα πρόβλημα που υπάρχει μέχρι και σήμερα για ορισμένα διατροφικά συμπληρώματα που έχουν χαμηλό περιεχόμενο ω-3 λιπαρών οξέων (συνήθως όχι περισσότερο από 300mg ανά δισκίο) (Marangoni and Poli, 2013). Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) απαιτεί από τις βιομηχανίες διαιτητικών συμπληρωμάτων να καταγράφουν τα περιεχόμενα της κάψουλας και την πηγή από την οποία προέρχονται τα ω-3 λιπαρά (Jump et al., 2012).

Λόγω των θεραπευτικών τους ιδιοτήτων όμως τα ω-3 λιπαρά υπάρχουν και σε συνταγογραφημένα φαρμακευτικά σκευάσματα που περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις καθαρού EPA και DHA, κάτι που διευκολύνει την επίτευξη επαρκών συγκεντρώσεων των ω-3. Τα κύρια χαρακτηριστικά των αιθυλεστέρων που πλέον χρησιμοποιούνται ώστε να μεταφέρουν τα ω-3 λιπαρά οξέα είναι το συνεχές περιεχόμενο ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών, οι σταθεροί λόγοι μεταξύ των διαφορετικών συστατικών, η υψηλή βιοδιαθεσιμότητα και η συμμόρφωση του ασθενή. Μία ενδιαφέρουσα επίσης εναλλακτική πηγή συμπυκνωμένης περιεκτικότητας σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά είναι τα μικροφύκη από τα οποία μπορούν να εξαχθούν έλαια που περιέχουν περίπου 30-40% ενός λιπαρού οξέος (συνήθως DHA). Αυτά τα προϊόντα είναι ασφαλή και με καλή βιοδιαθεσιμότητα και ενδείκνυται σε παθοφυσιολογικές καταστάσεις όπου απαιτείται συμπλήρωμα (Marangoni and Poli, 2013).

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Αρχή Ασφάλειας Τροφίμων (European Food Safety Authority, EFSA), η συμπληρωματική πρόσληψη συνδυασμού EPA και DHA (ω-3) σε δόσεις έως 5g/ημέρα και η συμπληρωματική πρόσληψη μόνο EPA (ω-3) έως 1,8g/ημέρα, δε θέτουν θέματα ασφαλείας για τους ενήλικες. Συμπληρωματική πρόσληψη μόνο DHA (ω-3) έως 1g/ημέρα επίσης φαίνεται να είναι ασφαλής για το γενικό πληθυσμό. Οι διαιτητικές οδηγίες για το EPA και DHA (ω-3), που βασίζονται στην κατανομή του καρδιαγγειακού κινδύνου σε πληθυσμούς και άτομα με διαφορετικές προσλήψεις μακράς αλύσου πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, κυμαίνονται μεταξύ 250mg/ημέρα και 500mg/ημέρα για τους Ευρωπαίους ενήλικες χωρίς στεφανιαία νόσο (Marangoni and Poli, 2013).

Οι παρενέργειες των συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων που παρατηρούνται πιο συχνά είναι η ναυτία, ο γαστρεντερικός ερεθισμός και η ερυγή με γεύση ψαριού (fishy burp) (Lavie et al., 2009b). Προτείνεται όμως η λήψη της κάψουλας παγωμένης, η μετατροπή της σε άλλη μορφή ή η λήψη της μαζί με γεύματα ή σε διαφορετική ώρα της ημέρας ώστε να ελαχιστοποιηθεί αυτή η γεύση ψαριού ή η ερυγή (Mozaffarian and Wu, 2011). Γεγονότα όμως που προκάλεσαν ανησυχίες σχετικά με την πρόσληψη συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών ήταν οι παρατεταμένες αιμορραγίες στους Εσκιμώους της Γροιλανδίας καθώς και σε υγιείς εθελοντές όταν τους χορηγήθηκαν πολύ υψηλές δόσεις ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών (πχ >20g/ημέρα). Έτσι δημιουργήθηκαν ανησυχίες ότι υψηλότερες προσλήψεις ω-3 μπορεί να αυξάνουν τις αιμορραγικές επιπλοκές. Παρόλα αυτά ο Harris σε μια ανασκόπηση, κατέληξε ότι δεν υπήρχε αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας με δόσεις ω-3 λιπαρών έως και 7g συνδυασμένου DHA και EPA (ω-3) την ημέρα, ακόμα και όταν συνδυάστηκε με αντιαιμοπεταλιακή αγωγή ή βαρφαρίνη (Harris, 2007). Μία ακόμη ανησυχία όχι για τα EPA και DHA (ω-3) αυτά καθεαυτά αλλά για τις δίαιτες υψηλές σε λιπαρά ψάρια, είναι η κατανάλωση ρυπαντών (contaminants) και κυρίως μεθυλικού υδραργύρου. Οι συνήθεις όμως διαιτητικές πηγές πρόσληψης ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών όπως ο σολωμός, οι σαρδέλες, η πέστροφα, τα μύδια και η ρέγγα είναι σχετικά χαμηλής περιεκτικότητας σε υδράργυρο. Επιπλέον, επειδή ο υδράργυρος είναι διαλυτός στο νερό και δεσμεύεται στις πρωτεΐνες,

βρίσκεται στο μυ του ψαριού και όχι στο έλαιό του. Οπότε τα συμπληρώματα ιχθυελαίων κανονικά θα πρέπει να περιέχουν ασήμαντες ποσότητες υδραργύρου (Lavie et al., 2009b).

Η βιοδιαθεσιμότητα των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών μπορεί να διαφέρει ανάμεσα στα τρόφιμα και τα σκευάσματα. Η υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα παρατηρείται μετά την κατανάλωση λιπαρών ψαριών. Ανάμεσα στα συμπληρώματα, το krill oil μετά από 72 ώρες και τα επανεστεροποιημένα τριγλυκερίδια μετά από μερικές ημέρες φαίνεται να είναι τα πιο αποτελεσματικά όσον αφορά την αύξηση της ενσωμάτωσης των EPA και DHA (ω-3) στα φωσφολιπίδια του πλάσματος σε σχέση με τα τριγλυκερίδια των φυσικών ιχθυελαίων, τους αιθυλυστέρες και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (Marangoni and Poli, 2013).

1.5.2.3 Η σημασία των ω-3 και ω-6 Λιπαρών Οξέων

Η πρόσληψη ω-6 και ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική αύξηση και ανάπτυξη. Οι ανάγκες για πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ποικίλουν ανάλογα με το στάδιο του κύκλου της ζωής, ενώ στην κύηση, το θηλασμό και τη βρεφική ηλικία να παρουσιάζονται οι μεγαλύτερες ανάγκες (Gibney et al., 2007).

Τόσο το λινελαϊκό (ω-6) όσο και το α-λινολενικό (ω-3) καθώς και τα μακράς αλύσου παράγωγά τους είναι σημαντικά συστατικά των μεμβρανών των κυττάρων των ζώων και των φυτών. Αυτές οι δυο κατηγορίες απαραίτητων λιπαρών οξέων δεν αλληλομετατρέπονται μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό, είναι μεταβολικά και λειτουργικά διακριτές και συχνά έχουν σημαντικά αντίθετες φυσιολογικές λειτουργίες. Μια ισορροπία ανάμεσα στα απαραίτητα λιπαρά οξέα είναι σημαντική για την υγεία και τη φυσιολογική ανάπτυξη (Simopoulos, 2004). Η αναλογία μεταξύ λινελαϊκού οξέος (ω-6) και α-λινολενικού (ω-3), εκτός από τις απόλυτες ποσότητες του α-λινολενικού (ω-3) στη δίαιτα, μπορεί να είναι κρίσιμη για την πρόληψη ασθενειών, λόγω του ανταγωνισμού μεταξύ των δυο αυτών απαραίτητων πολυακόρεστων λιπαρών οξέων για την εισαγωγή τους στην επιμήκυνση και τα μονοπάτια του αποκορεσμού, οδηγώντας στη σύνθεση των αντίστοιχων εικοσανοειδών (Lee and Lip, 2003).

Τα μακράς αλύσου ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα είναι τα κύρια δομικά συστατικά των φωσφολιπιδίων των μεμβρανών στους ιστούς του σώματος και επιπλέον, επηρεάζουν τη ρευστότητα των μεμβρανών και τη μεταφορά ιόντων. Αυτά τα λιπαρά οξέα κατανέμονται κυρίως στο μυοκάρδιο, στον αμφιβληστροειδή χιτώνα, στον εγκέφαλο και τα σπερματοζωάρια και είναι απαραίτητα για τη φυσιολογική λειτουργία αυτών των ιστών και την ανάπτυξη, όντας σημαντικοί μεσολαβητές πολλών φυσιολογικών διαδικασιών (Lee and Lip, 2003). Τα ω-3 λιπαρά οξέα είναι απαραίτητα για τη φυσιολογική ανάπτυξη και μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και θεραπεία της στεφανιαίας νόσου, της υπέρτασης, του διαβήτη, της αρθρίτιδας, άλλων φλεγμονώδων και αυτοάνοσων διαταραχών και του καρκίνου. Ειδικότερα, οι ευεργετικές τους επιδράσεις έχουν καταγραφεί στην πρόληψη και τη διαχείριση της στεφανιαίας νόσου, της υπέρτασης, του διαβήτη τύπου 2, της νεφρικής νόσου, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της ελκώδους κολίτιδας, της νόσου Crohn και της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (Simopoulos, 1999). Το DHA (ω-3) είναι ιδιαίτερα σημαντικό για την ανάπτυξη του εγκεφάλου και του νευρικού ιστού στα παιδιά (Jacobsen, 2010). Αρκετές μελέτες έδειξαν βελτίωση των οπτικών και γνωσιακών ικανοτήτων των βρεφών που σιτίζονταν με γάλα που περιείχε DHA (ω-3) και αραχιδονικό οξύ (ω-6) σε σχέση με τα βρέφη που σιτίζονταν με γάλατα χωρίς DHA (ω-3) ή αραχιδονικό (ω-6) (Gibney et al., 2007). Μια υψηλή πρόσληψη EPA και DHA (ω-3) έχει επίσης συνδεθεί με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης Alzheimer και κατάθλιψης. Παρόλα αυτά υπάρχει ακόμα μεγάλο περιθώριο για μελέτη του ρόλου των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών στην ανθρώπινη υγεία, στην πρόληψη ασθενειών αλλά και για, στη διαχείριση βάρους και τη γενικότερη νοητική υγεία (Jacobsen, 2010). Μία νόσος που αποτελεί παράδειγμα ανεπάρκειας πολυακόρεστων λιπαρών οξέων είναι η κληρονομούμενη διαταραχή που ονομάζεται νόσος του Zellweger. Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται από βαριά νοητική υστέρηση και πρόωρο

θάνατο. Στη νόσο αυτή διαταράσσεται η βιογένεση των υπεροξειδιοσωμάτων με μια από τις συνέπειες να είναι και η σημαντική ελάττωση της σύνθεσης του DHA (ω-3). Η συμπληρωματική χορήγηση DHA (ω-3) μέσω της δίαιτας όμως φαίνεται να αποκαθιστά εν μέρει τη νευρολογική ανάπτυξη (Gibney et al., 2007).

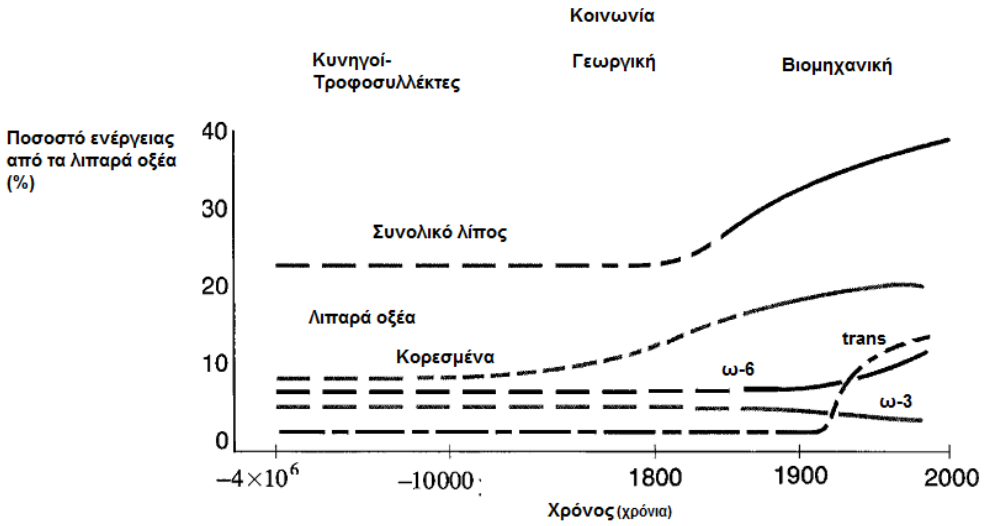
Τα οφέλη στην υγεία που ασκούν τα ω-3 λιπαρά και οι αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους αποδίδονται στις ορμόνες των εικοσανοειδών που ελέγχουν τις προ- και αντιφλεγμονώδεις αποκρίσεις. Αυτές οι ορμόνες παράγονται από το αραχιδονικό οξύ και άλλα ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα και μεταφέρονται στον εξωκυττάριο χώρο ώστε να φτάσουν τα γειτονικά κύτταρα-στόχους. Εν συντομία, ένα φλεγμονώδες ερέθισμα όπως μηχανικό τραύμα, ή παρουσία κυτταροοκινών ή διάφοροι παράγοντες ανάπτυξης, ενεργοποιούν φωσφολιπάσες ώστε να απελευθερώσουν αραχιδονικό οξύ (ω-6) από τα φωσφολιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών και να παραχθούν προσταγλαδίνες. Τα ω-3 ανάλογα των προσταγλαδινών που συντίθεται από το EPA και το DHA (ω-3) είναι αντιφλεγμονώδη και χρησιμεύουν στο να εξισορροπήσουν τη δράση των προσταγλαδινών του αραχιδονικού οξέος και άλλων ω-6 λιπαρών. Επιπλέον, οι αντιθρομβωτικές επιδράσεις του EPA και του DHA (ω-3) συνδέονται με την ικανότητά τους να σχηματίζουν τα αντίστοιχα ανάλογα θρομβοξάνης που είναι είτε λιγότερο αποτελεσματικά από αυτή ή να αναιρούν τις επιδράσεις της. Τα ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά έχουν επίσης χαρακτηριστικά που είναι σημαντικά για την ανθρώπινη υγεία, παρόλα αυτά τα εικοσανοειδή που παράγονται από τα ω-6 λιπαρά φαίνεται να έχουν προφλεγμονώδη δράση. Εφόσον λοιπόν τα εικοσανοειδή που προέρχονται από τα ω-3 και ω-6 διαθέτουν αντίθετους τρόπους δράσης, απαιτείται, όπως θα αναλυθεί και παρακάτω, ένας κατάλληλος λόγος ω-6/ω-3 ώστε να αποφευχθεί η τοξικότητα και οι ανεπιθύμητες δράσεις. Για παράδειγμα, αντίθετα με τα ω-3 λιπαρά, τα ω-6 προωθούν την ανάπτυξη του λιπώδους ιστού. Εφόσον τα ω-6 λιπαρά είναι παρόντα σε μεγαλύτερα επίπεδα από τα ω-3 στα περισσότερα διαιτητικά λιπίδια, είναι απαραίτητο να επιτυγχάνεται μια κατάλληλη ισορροπία μεταξύ τους για τη μακροχρόνια υγεία. Αυτή η ισορροπία ω-6/ω-3 μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια χρόνιων νοσημάτων όπως η καρδιαγγειακή νόσος, ο καρκίνος, ο διαβήτης, και πολλές άλλες διαταραχές, υποδεικνύοντας ότι αλλαγές αυτής της ισορροπίας συσχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο χρόνιων νοσημάτων (Ganesan et al., 2014).

Η ανεπάρκεια σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα φαίνεται να προκαλείται από υπερβολική πρόσληψη λινελαϊκού (ω-6). Στις χώρες με υψηλά ποσοστά των εκφυλιστικών νόσων παρατηρείται συχνά πρόσληψη επαρκών έως και αρκετά υψηλών ποσοτήτων λινελαϊκού οξέος (ω-6). Είναι λοιπόν πιθανό η αυξημένη πρόσληψη λινελαϊκού οξέος (ω-6) να εξηγεί τα αυξημένα αυτά ποσοστά εν μέρει καθώς σημαντικά επιδημιολογικά και πειραματικά στοιχεία δείχνουν ότι οι θάνατοι από στεφανιαία νόσο καθώς και πολλοί τύποι καρκίνου σχετίζονται με χαμηλές προσλήψεις ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Νοητικές διαταραχές όπως η σχιζοφρένεια πιθανόν επίσης να σχετίζονται με χαμηλή πρόσληψη ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και να απαιτούν συμπληρωματική χορήγηση αυτών. Έτσι εάν η αναλογία των ω-6/ω-3 είναι ισορροπημένη είναι πιθανόν να μειωθεί η εμφάνιση αυτών των εκφυλιστικών νόσων (Gibney et al., 2007).

Λόγος ω-6/ω-3 λιπαρών οξέων

Στην Ελλάδα, πριν το 1960, τα ω-3 λιπαρά οξέα μέσα από την κατανάλωση άγριων φυτών, αυγών και κρέατος από πουλερικά και ζώα που βοσκούσαν, ήταν παρόντα σε όλη τη διατροφική αλυσίδα, οδηγώντας σε μια αναλογία ω-6/ω-3 λιπαρών οξέων 1-2:1, παρόμοιο με αυτόν της Παλαιολιθικής δίαιτας που ήταν η δίαιτα με την οποία προγραμματίστηκε το γενετικό προφίλ των ανθρώπων. Τέτοιου είδους δίαιτες είναι ισορροπημένες σε απαραίτητα λιπαρά οξέα, υψηλές σε μονοακόρεστα λιπαρά και είναι χαμηλές σε κορεσμένα λιπαρά και trans και πλούσιες σε φρούτα, λαχανικά, όσπρια και ξηρούς καρπούς (Simopoulos, 2004).

Μελέτες σχετικά με την Παλαιολιθική διατροφή και τους σύγχρονους πληθυσμούς κυνηγών-συλλεκτών, δείχνουν πως οι άνθρωποι εξελίχθηκαν με μια δίαιτα που ήταν πολύ φτωχότερη σε κορεσμένα λιπαρά οξέα σε σύγκριση με τη σύγχρονη δίαιτα (Simopoulos, 1999). Η δίαιτα αυτή περιελάμβανε μικρές αλλά περίπου ίσες ποσότητες ω-6 και ω-3 λιπαρών οξέων (λόγος 1-2:1) και πολύ μικρότερες ποσότητες trans λιπαρών οξέων από τη σημερινή δίαιτα. Τα ω-3 λιπαρά οξέα υπήρχαν σε όλα τα τρόφιμα: κρέας, άγρια φυτά, αυγά, ψάρια, ξηροί καρποί και μούρα. Παρόλα αυτά, σημειώθηκαν ραγδαίες αλλαγές τελευταία 100 με 150 χρόνια (Simopoulos, 2002). Η σύγχρονη Δυτική δίαιτα είναι υψηλή σε ω-6 λιπαρά οξέα (λόγος 15-16,7:1) λόγω της προσπάθειας υποκατάστασης των κορεσμένων λιπαρών οξέων από ω-6 λιπαρά οξέα για μείωση της χοληστερόλης του ορού. Η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων είναι πολύ μικρότερη σήμερα λόγω μείωσης της κατανάλωσης ψαριών και βιομηχανικής παραγωγής ζωοτροφών πλούσιων σε ω-6 λιπαρά οξέα, οδηγώντας στην παραγωγή κρέατος πλούσιου σε ω-6 λιπαρά οξέα και φτωχού σε ω-3. Το ίδιο ισχύει και για εκτρεφόμενα ψάρια και τα αυγά. Ακόμα και τα καλλιεργούμενα φυτά περιέχουν χαμηλότερες ποσότητες ω-3 λιπαρών σε σχέση με τα άγρια φυτά τα φύσης. Επομένως, η σύγχρονη γεωργία, έχει μειώσει το περιεχόμενο των ω-3 λιπαρών οξέων σε πολλά τρόφιμα: τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, τα κρέατα ζώων, τα αυγά ακόμα και στα ψάρια (Simopoulos, 1999). (εικόνα 8)



<u>Εικόνα 8:</u> Υποθετικό σχήμα των σχετικών ποσοστών λίπους και διαφορετικών ομάδων λιπαρών οξέων στην ανθρώπινη διατροφή όπως προκύπτει από αναλύσεις σύγχρονων πληθυσμών κυνηγών-συλλεκτών και από μακροχρόνιες παρατηρήσεις και οι πιθανές αλλαγές τους κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 100 χρόνων (Simopoulos, 1999)

Η ανάπτυξη της τεχνολογίας στην αλλαγή του αιώνα σήμανε την αρχή της σύγχρονης βιομηχανίας ελαίων αλλά και τη σύγχρονη γεωργία που δίνει έμφαση στα σιτηρά για τη διατροφή των οικόσιτων ζώων που είναι πλούσια σε ω-6 λιπαρά οξέα. Επιπλέον, η χρήση εκχύλισης των ελαιούχων σπόρων με διαλύτη αυξήθηκε μετά τον πρώτο Παγκόσμιο Πόλεμο και η παραγωγή σε μεγάλη κλίμακα των φυτικών ελαίων έγινε πιο αποτελεσματική και πιο οικονομική. Ως επακόλουθο, εφαρμόστηκε η υδρογόνωση στα έλαια προκειμένου να στερεοποιηθούν. Η μερική εκλεκτική υδρογόνωση του σογιέλαιου μείωσε την περιεκτικότητά του σε α-λινολενικό οξύ (ω-3) ενώ διατήρησε υψηλή τη συγκέντρωση λινελαϊκού οξέος (ω-6). Το περιεχόμενο σε α-λινολενικό οξύ (ω-3) μειώθηκε επειδή το λιπαρό αυτό οξύ στο σογιέλαιο προκαλούσε ανεπιθύμητα οργανοληπτικά προβλήματα. Από τη δεκαετία του 50’ τα ω-6 λιπαρά οξέα καθιερώθηκαν ως τα σημαντικά λιπαρά οξέα στον τομέα της καρδιαγγειακής νόσου, μέσω πλήθους ερευνών για το ρόλο τους στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Επιπρόσθετα, η διαθεσιμότητα των μεθόδων για την παραγωγή των φυτικών ελαίων και η χρήση τους στη μείωση της χοληστερόλης του ορού, οδήγησαν σε μια αύξηση

τόσο στο περιεχόμενο της δίαιτας σε λιπίδια όσο και σε μια μεγαλύτερη αύξηση των φυτικών ελαίων σε ω-6 λιπαρά οξέα (Simopoulos, 2002). Η βιομηχανία μεταποίησης αγροτικών προϊόντων συνεισέφερε και αυτή στην περεταίρω μείωση των ω-3 λιπαρών οξέων στο κρέας των ζώων. Τα άγρια ζώα και τα πουλιά που τρέφονται με άγρια φυτά είναι πολύ άπαχα με το λίπος τους να κυμαίνεται στο 3,9% και έχουν περίπου 5 φορές υψηλότερη περιεκτικότητα σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ανά γραμμάριο σε σχέση με τα οικόσιτα ζώα. Είναι αξιοσημείωτο ότι το 4% του λίπους των άγριων ζώων αποτελείται από EPA (ω-3). Το οικόσιτο βοδινό περιέχει πολύ μικρές ποσότητες α-λινολενικού οξέος (ω-3) λόγω του ότι τα βοοειδή τρέφονται με σπόρους πλούσιους σε ω-6 λιπαρά οξέα και φτωχούς σε ω-3 λιπαρά οξέα ενώ τα ελάφια που τρέφονται με πτεριδόφυτα και βρύα, περιέχουν περισσότερα ω-3 λιπαρά οξέα (α-λινολενικό) στο κρέας τους. Επιπρόσθετα, τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά, τα αυγά ακόμα και τα ψάρια περιέχουν λιγότερα ω-3 λιπαρά οξέα από τα αντίστοιχά τους άγρια. Τα τρόφιμα που προέρχονται από βρώσιμα άγρια φυτά περιέχουν ισορροπημένη αναλογία ω-6 και ω-3 λιπαρών οξέων. Για παράδειγμα, η γλιστρίδα, έχει 8 φορές περισσότερο α-λινολενικό οξύ από τα καλλιεργούμενα φυτά. Η σύγχρονη υδατοκαλλιέργεια, παράγει ψάρια που περιέχουν λιγότερα ω-3 λιπαρά οξέα από τα ψάρια που μεγαλώνουν φυσικά στον ωκεανό, στα ποτάμια και στις λίμνες. Ο κρόκος του αυγού από ελευθέρας βοσκής κοτόπουλα στην Ελλάδα έχει λόγο ω-6/ω-3 ίσο με 1,3 ενώ ο κρόκος του αυγού του Αμερικανικού Τμήματος Γεωργίας (US Department of Agriculture) έχει αντίστοιχο λόγο ίσο 19,9. Ακολούθως, το γάλα και το τυρί από ζώα που βόσκουν, περιέχουν αραχιδονικό οξύ (ω-6), EPA και DHA (ω-3), ενώ το γάλα και το τυρί από εκτρεφόμενα με σπόρους ζώα δεν περιέχουν (Simopoulos, 2002).

Πίνακας 2: Λόγος ω-6/ω-3 σε διάφορους πληθυσμούς (Simopoulos, 2004)

Πληθυσμός	ω-6/ω-3	Αναφορά
Παλαιολιθική	0,79	Eaton και συν. (1998)
Ελλάδα πριν το 1960	1.00-2.00	Simopoulos (1998)
Σημερινή Ιαπωνία	4.00	Sugano και συν(2000)
Σημερινή Ινδία, αγροτικός πληθυσμός	5-6.1	Pella και συν. (2003)
Σημερνό Ηνωμένο Βασίλειο και Βόρεια Ευρώπη	15.00	Sanders (2000)
Σημερινές Ηνωμένες Πολιτείες	16.74	Eaton και συν. (1998)
Σημερινή Ινδία, αστικός πληθυσμός	38-50	Pella και συν. (2003)

Αξίζει να αναφερθεί ότι η βέλτιστη αναλογία των ω-6/ω-3 ποικίλει από 1/1 έως 4/1 ανάλογα την ασθένεια η οποία εξετάζεται καθώς πολλές από τις χρόνιες ασθένειες που είναι διαδεδομένες στις δυτικές κουλτούρες, είναι πολυγονιδιακές και πολυπαραγοντικές (Simopoulos, 2002). Τέλος, έχει υποστηριχθεί η μείωση της πρόσληψης ω-6 και η αύξηση της πρόσληψης ω-3 για τη βελτίωση της υγείας κατά τη διάρκεια του κύκλου ζωής και η ανάπτυξη μιας δημόσιας πολιτικής για τη βελτίωση των διαιτητικών συστάσεων για τα απαραίτητα λιπαρά οξέα με έναν ισορροπημένο λόγο ω-6/ω-3 (Simopoulos and Cleland, 2003).

1.5.2.4 Ρόλος των ω-3/ω-6 Λιπαρών στην Καρδιαγγειακή Νόσο και το Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο

Το 1994 ο Sinclair ανέφερε ότι η στεφανιαία νόσος σπάνιζε στους Εσκιμώους της Γροιλανδίας που κατανάλωναν μια δίαιτα πλούσια σε θαλάσσια είδη όπως φάλαινες, φώκιες και ψάρια (Sinclair, 1953). Περισσότερο από 30 χρόνια πριν, οι Bang και Dyberg είχαν παρατηρήσει πως παρά την κατανάλωση μιας δίαιτας χαμηλής σε φρούτα, λαχανικά και σύνθετους υδατάνθρακες, αλλά υψηλής σε κορεσμένα λιπαρά και χοληστερόλη, η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια ορού και ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν χαμηλότερα στους κατοίκους της Γροιλανδίας από ότι στους αντίστοιχους ως προς την ηλικία κατοίκους της Δανίας (Bang and Dyerberg, 1972, Dyerberg et al., 1975). Αυτές οι αρχικές

παρατηρήσεις οδήγησαν στην υπόθεση ότι τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά (ιδιαίτερα τα EPA και DHA), αποτελούν το λεγόμενο προστατευτικό «παράγοντα των Εσκιμώων» (Harris, 2008). Ως μοναδική διαιτητική πηγή ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών, το α-λινολενικό οξύ θεωρείται ανεπαρκές έναντι του καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς οι άνθρωποι μετατρέπουν τυπικά <5% του α-λινολενικού σε EPA και ακόμα λιγότερο σε DHA (Plourde and Cunnane, 2007). Αν και σε κάποιες επιδημιολογικές μελέτες (Wang et al., 2006, Lee et al., 2008) το α-λινολενικό οξύ συσχετίστηκε αντίστροφα με τα καρδιαγγειακά συμβάματα, τα συνολικά στοιχεία δεν είναι αρκετά ισχυρά συγκριτικά με τα δεδομένα για τα EPA και DHA στην προστασία έναντι των καρδιαγγειακών. Τα τελευταία χρόνια έχει αυξηθεί η ανησυχία πως η κατανάλωση της Δυτικού τύπου διατροφής που είναι πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά οξέα, σε κοινωνίες όπως των Ιθαγενών της Αλάσκας και των Ιαπώνων, μπορεί εν μέρει να αντισταθμίσει τις καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών (Harris, 2008).

Τα επιδημιολογικά δεδομένα είναι αρκετές φορές αντιφατικά όσον αφορά την επίδραση της κατανάλωσης ψαριού στον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων (Panagiotakos et al., 2005). Κάποια επιδημιολογικά δεδομένα υποστήριξαν πως η κατανάλωση ψαριού ή μακράς αλύσου ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που εντοπίζονται στα ιχθυέλαια, προστατεύουν έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Albert et al., 2002, Pedersen et al., 2000, Tavani et al., 2001, Hu et al., 2002). Επιπλέον, υποστηρίχθηκε πως οι προστατευτικές επιδράσεις έναντι εκβάσεων όπως θανατηφόρου ή μη εμφράγματος, εγκεφαλικού, αιφνίδιου θανάτου, αφορούν την κατανάλωση μέτριων ποσοτήτων λιπαρών οξέων προερχόμενα από την κατανάλωση περίπου 25-57g ψαριού πλούσιου σε ω-3 λιπαρά οξέα καθημερινά, μια πρόσληψη ισοδύναμη με κατανάλωση ≥1 γεύμα που περιέχει ψάρι την εβδομάδα ή και το μήνα, ενώ μεγαλύτερες ακόμη προσλήψεις (έως και 5 μερίδες την εβδομάδα) ενδέχεται να μειώνουν με δοσοεξαρτώμενο τρόπο τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Psota et al., 2006). Αντιθέτως, όταν στη μελέτη ασθενών-μαρτύρων CARDIO2000 εξετάστηκε η συσχέτιση μεταξύ της μερίδας του ψαριού που καταναλώνεται και του κινδύνου για μη θανατηφόρα οξέα στεφανιαία επεισόδια, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, της μελέτης CARDIO2000, παρατηρήθηκε μια συσχέτιση της μορφής «J» μεταξύ της κατανάλωσης ψαριού και του κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Η χαμηλή πρόσληψη ψαριού (περίπου 150g ή και λιγότερο την εβδομάδα) σχετίστηκε ανεξάρτητα με μειωμένες πιθανότητες ανάπτυξης ΟΣΣ ακόμα και σε καπνιστές και διαβητικούς ασθενείς. Στα άτομα όμως με μέτρια και υψηλή πρόσληψη ψαριών δεν παρατηρήθηκε προστατευτική επίδραση όσον αφορά το ΟΣΣ. Θα μπορούσε να υποτεθεί ότι στη μελέτη αυτή τα ευεργετικά αποτελέσματα από τη μικρή πρόσληψη ψαριού, παρατηρήθηκαν όταν η πρόσληψη ήταν περίπου 20g/ημέρα. Έτσι φαίνεται ότι υπάρχει κάποιο κατώφλι όσον αφορά τις ευεργετικές επιδράσεις της κατανάλωσης ψαριού στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Το γεγονός πως δεν παρατηρήθηκε προστατευτική επίδραση της μέτριας ή υψηλής κατανάλωσης ψαριού στην ανάπτυξη ΟΣΣ μπορεί να οφείλεται στο μικρό αριθμό των ατόμων αυτής της ομάδας, ενώ αυτό που εξετάστηκε ήταν μόνο η συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης ψαριού και ΟΣΣ και όχι άλλων εκβάσεων της καρδιαγγειακής νόσου (Panagiotakos et al., 2005). Επιπλέον, σε μια ανασκόπηση προοπτικών μελετών κοορτής, αναφέρθηκε ότι τα άτομα που βρίσκονται σε χαμηλό κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και τηρούν έναν υγιεινό τρόπο ζωής, δεν αποκομίζουν κάποιο επιπρόσθετο όφελος ενάντια στη στεφανιαία νόσο από την κατανάλωση ψαριού, παρόλα αυτά τα άτομα υψηλού κινδύνου φαίνεται να επωφελούνται από την αυξημένη κατανάλωση ψαριού έως και 40-60g/ημέρα (Marckmann and Gronbaek, 1999).

Σε αυτό το σημείο πρέπει να τονιστεί και πάλι πως τα ευρήματα από μελέτες παρατήρησης πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή καθώς ενδέχεται να μην είναι η κατανάλωση ψαριού υπεύθυνη για την προστασία έναντι της καρδιαγγειακής νόσου αλλά κάποιοι παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής. Για παράδειγμα, άτομα με υψηλότερη πρόσληψη ψαριού γενικά τείνουν να ασκούνται περισσότερο, να καπνίζουν λιγότερο, και είναι λιγότερο πιθανό να είναι υπέρβαρα (He, 2009).

Όσον αφορά τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα, η αντίστροφή της συσχέτιση με τις διαιτητικές πηγές ω-3 λιπαρών οξέων και ιδιαίτερα του ψαριού, έχει παρατηρηθεί ότι είναι ισχυρή, διαβαθμισμένη, συνεχής, και ανεξάρτητη από την κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων, άλλων συστατικών της δίαιτας και γνωστών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (Psota et al., 2006, Gillum et al., 2000, He et al., 2004, Albert et al., 1998). Η μέτρια κατανάλωση ψαριού 1-2 μερίδες την εβδομάδα ενδέχεται να μειώνει τη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο κατά 36% περίπου (Mozaffarian and Rimm, 2006). Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση πως τουλάχιστον στη Φιλανδία, την Ιταλία και Ολλανδία, τα λιπαρά ψάρια είναι αυτά που σχετίζονται με χαμηλότερη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο και όχι τα πιο άπαχα ψάρια (Oomen et al., 2000). Στην περιοχή της Μεσογείου όμως τα λιπαρά ψάρια δεν καταναλώνονται όπως στη Βόρεια Θάλασσα (Panagiotakos et al., 2005). Στην Ελλάδα ειδικότερα φαίνεται ότι από τη δεκαετία του 1960 και μετά, η κατανάλωση ψαριού αυξήθηκε από 18 έως 34g/ημέρα (Keys, 1970, Kafatos et al., 1997) αλλά τα ψάρια που καταναλώνονται είναι κυρίως άπαχα παρά λιπαρά. Κάποια από τα ψάρια της Μεσογείου που αναφέρονται είναι τα: *Scomber japonicus, Boops boops, Merluccious merluccious, Mullus barbatus* (Tornaritis et al., 1994).

Τρεις είναι οι μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που εξέτασαν τις επιδράσεις των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών στην πρωτογενή και αλλά και στη δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Στην τυχαιοποιημένη δοκιμή DART (Diet Reinfarction Trial), σε 2033 άνδρες με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου στους οποίους δόθηκε η συμβουλή για κατανάλωση ψαριού 2 φορές την εβδομάδα (η ομάδα ελέγχου δεν έλαβε διαιτητικές συμβουλές), τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά είτε στη μορφή λιπαρών ψαριών είτε συμπληρωμάτων, μείωσαν τη διετή θνησιμότητα από κάθε αιτία κατά 29% και το όφελος αποδόθηκε σχεδόν ολοκληρωτικά στη μείωση της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο. Η μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν ιδιαίτερα εντυπωσιακή στην υποομάδα που προσελάμβανε και συμπληρώματα ιχθυελαίων σε αντίθεση με τα άτομα που απλώς αύξησαν τη διαιτητική πρόσληψη ψαριού, δείχνοντας πιθανώς ένα κατώφλι από το οποίο και πέρα δρουν τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά (Burr et al., 1989). Η δοκιμή GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico)-Prevenzione τυχαιοποίησε 11323 ασθενείς μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου σε πρόσληψη ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών (1 κάψουλα την ημέρα που παρείχε 850mg EPA/DHA σε μια αναλογία 1,2:1) έναντι της συνήθους φροντίδας. Στο τέλος του πρώτου χρόνου επανελέγχου, οι ασθενείς που λάμβαναν το συμπλήρωμα ιχθυελαίου είχαν μείωση κατά 15% στα πρωταρχικά τελικά σημεία (primary end points) (ολική θνησιμότητα, μη θανατηφόρο έμφραγμα, μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο), και μείωση κατά 21% και 30% στη συνολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα αντίστοιχα (Anonymous, 1999). Περεταίρω αναλύσεις έδειξαν ότι αυτή η μείωση στα τελικά σημεία προήλθε από μια σημαντική μείωση κατά 45% στον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο μέσα σε μόλις 4 μήνες μετά την έναρξη της παρέμβασης. Επίσης, σε μια ανάλυση υποομάδων από αυτή τη δοκιμή, το μέγεθος της μείωσης της ολικής θνησιμότητας και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου αυξήθηκε όσο η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας επιδεινωνόταν και οι μειώσεις στα μείζονα κλινικά συμβάματα διατηρήθηκαν και μακροχρόνια όπως φάνηκε ύστερα από 3,5 χρόνια επανελέγχου (Lavie et al., 2009b, Macchia et al., 2005, Marchioli et al., 2002). Σε μία άλλη δοκιμή, την JELIS (Japan EPA Intervention Study), 18.645 ασθενείς (14981 στην πρωτογενή πρόληψη και 3664 στη δευτερογενή) με υπερχοληστερολαιμία (70% γυναίκες) τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη μόνο στατίνης ή στατίνης και καθαρού EPA 1800mg/ημέρα. Στο τέλος αυτής της 5ετούς μελέτης, αυτοί που είχαν λάβει EPA είχαν κατά 19% μείωση των μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αντίθετα με τη μελέτη GISSI, που συμπεριέλαβε χαμηλότερες δόσεις EPA αλλά και DHA, η μέτρια δόση αυτούσιου EPA στη μελέτη JELIS δε συσχετίστηκε με μείωση στον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Από τις τρεις μελέτες DART, GISSI-Prevenzione και JELIS, φαίνεται πως τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο εκτός από την πρωτογενή και στη δευτερογενή πρόληψη (Lavie et al., 2009b, Yokoyama et al., 2007).

Δυστυχώς όμως τόσο οι μελέτες παρατήρησης όσο και οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές έλαβαν χώρα σε μια προγενέστερη της διαδεδομένης χρήσης αποκλειστών της HMG-CoA ρεδουκτάσης εποχή και έτσι το επιπρόσθετο όφελος των ω-3 δεν είναι ακόμα γνωστό (Weitz et al., 2010). Πρόσφατες δοκιμές δευτερογενούς πρόληψης απέτυχαν στο να δείξουν κάποια ευεργετική επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων σε καρδιαγγειακές εκβάσεις, κάτι που μπορεί να οφείλεται στην αυξανόμενη χρήση στατινών από τα μέσα της δεκαετίας του 90 και μετά (Kromhout et al., 2010). Έχει υποτεθεί δηλαδή πως η χρήση στατινών σύμφωνα με τις συστάσεις μπορεί να μειώνει τις επιδράσεις των ω-3 λιπαρών οξέων σε τέτοιο βαθμό ώστε να μην παρατηρείται κάποια ουσιαστική προστατευτική τους επίδραση (Saravanan et al., 2010, Lavie et al., 2009b, Kromhout et al., 2010, Rauch et al., 2010). Ωστόσο, σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου που δε χρησιμοποιούν στατίνες, η χορήγηση μικρής δόσης ω-3 λιπαρών μέσω συμπληρωμάτων, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Ο ρόλος των συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων στη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων έχει μελετηθεί και μέσα από συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταναλύσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών. Κάποιες μεταναλύσεις έδειξαν ευεργετική επίδραση των ω-3 λιπαρών στη δευτερογενή πρόληψη (Bucher et al., 2002, Marik and Varon, 2009), ενώ κάποιες άλλες δε δικαιολογούν τη χρήση τους στην καθημερινή κλινική πρακτική σε όλους τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο (Rizos et al., 2012, Kwak et al., 2012).

Σύμφωνα με την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, όλοι οι ενήλικες θα πρέπει να καταναλώνουν ψάρι (και ιδιαίτερα λιπαρά ψάρια) τουλάχιστον δυο φορές την εβδομάδα, καθώς και έλαια και τρόφιμα πλούσια σε α-λινολενικό οξύ (ω-3) (πχ έλαιο λιναρόσπορου, κανόλας, σόγιας, λιναρόσπορο και καρύδια). Ακολούθως, η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία συνιστά την κατανάλωση ψαριού τουλάχιστον 2 φορές την εβδομάδα για την πρόληψη των καρδιαγγειακών και κατά προτίμηση το ένα από τα δυο ψάρια να είναι λιπαρό (Perk et al., 2012). Οι συστάσεις του 2002 πρότειναν όλοι οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο να καταναλώνουν 1g EPA+DHA ημερησίως, ιδιαίτερα από λιπαρά ψάρια είτε από χρήση συμπληρωμάτων ύστερα από συνεννόηση με το γιατρό τους (Kris-Etherton et al., 2002). Παρόλα αυτά ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (US Food and Drug Administration) έχει εγκρίνει τη χορήγηση των ω-3 μέσω συμπληρώματος μόνο ως βοηθητική θεραπεία για τη μείωση των τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία και κάποιοι, όχι όμως όλοι, Ευρωπαϊκοί εθνικοί κανονιστικοί οργανισμοί έχουν εγκρίνει τη χορήγηση ω-3 για την τροποποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Electronic Medicines Compendium, eMC). Τέλος, και οι τελευταίες συστάσεις του 2011 από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία και το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας συνιστούν μόνο για τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο που πάσχουν από υπερλιπιδαιμία τη λήψη 1g ω-3 λιπαρών είτε μέσω ψαριών είτε μέσω συμπληρώματος για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Smith et al., 2011).

Οι πιθανές προστατευτικές δράσεις των μακράς αλύσου ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών μπορεί να μεσολαβούνται μέσω κάποιων από τους ακόλουθους μηχανισμούς:

<u>Αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις:</u>

Είναι γνωστό πως η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην έναρξη όσο και στην πρόοδο της αθηροσκλήρωσης και επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορεί να έχουν ευεργετικές επιδράσεις στη φλεγμονή. Συγκεκριμένα, έχουν βρεθεί αντίστροφες συσχετίσεις μεταξύ των μακράς αλύσου ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών μέσω συμπληρώματος ή του ψαριού και της CRP, της ιντερλευκίνης-6, του μορίου προσκόλλησης των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο, του διαλυτού διακυτταρικού μορίου

προσκόλλησης, του παράγοντα νέκρωσης του όγκου, του διαλυτού υποδοχέα της ιντερφερόνης-α και της μεταλλοπρωτεινάσης (He et al., 2009, Lopez-Garcia et al., 2004b, Zampelas et al., 2005, Pischon et al., 2003). Ωστόσο, λίγες είναι οι μελέτες παρέμβασης που έχουν εξετάσει τις επιδράσεις των μακράς αλύσου ω-3 λιπαρών στη φλεγμονή και την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και τα ευρήματά τους είναι ασύμφωνα (He, 2009): Δυο δοκιμές έχουν δείξει ότι το συμπλήρωμα ιχθυελαίων μείωσε τα επίπεδα του διαλυτού μορίου διακυτταρικής προσκόλλησης και την ιντερλευκίνη (Hjerkinn et al., 2005, Seierstad et al., 2005). Παρόλα αυτά τρεις άλλες δοκιμές έδειξαν ότι το συμπλήρωμα με ιχθυέλαια δεν είχε επίδραση ή ακόμη και αύξησε τα επίπεδα κάποιων δεικτών φλεγμονής (Grundt et al., 2003, Lee et al., 2006, Johansen et al., 1999).

Σταθεροποίηση της αθηροσκληρωτικής πλάκας:

Επειδή η φλεγμονή καθιστά την πλάκα πιο ασταθή και ευάλωτη στη ρήξη, τα μακράς αλύσου ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά μέσω της αντιφλεγμονώδους δράσης τους μπορεί βοηθούν στη σταθεροποίηση της αθηροσκληρωτικής πλάκας. Τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά ενσωματώνονται στην αθηρωματική πλάκα τόσο όταν λαμβάνονται σε μορφή τριγλυκεριδίων, όσο και σε μορφή αιθυλεστέρων και το αυξημένο περιεχόμενο της πλάκας σε EPA, συσχετίζεται με μειωμένο αριθμό αφρωδών κυττάρων, Τ-κυττάρων, μειωμένη φλεγμονή και αυξημένη σταθερότητα (Zampelas, 2010).

Βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας:

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία χαρακτηρίζεται από μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, κάτι που συμβάλλει στην αθηροσκλήρωση και θεωρείται ότι μπορεί ανεξάρτητα να προβλέπει την υποκλινική καρδιαγγειακή νόσο και την επανεμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων (Wang et al., 2012). Τα ω-3 λιπαρά οξέα μειώνουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω της μείωσης της υπερδιέγερσης του συμπαθητικού συστήματος, της ενίσχυσης της εξαρτώμενης από το μονοξείδιο του αζώτου αγγειοδιαστολής και της μείωσης της ενδοθηλιακής φλεγμονώδους απόκρισης (Marik and Varon, 2009).

Αντιθρομβωτικές ιδιότητες:

Οι αντιθρομβωτικές επιδράσεις των EPA και DHA συνδέονται με την ικανότητά τους να σχηματίζουν τα αντίστοιχα ανάλογα των θρομβοξανών (Ganesan et al., 2014). Οι επιδράσεις διαφόρων δόσεων ιχθυελαίων στη θρόμβωση και τη διάρκεια αιμορραγίας εξετάστηκαν από τον Saynor και τους συνεργάτες του. Μία δόση 1,8g EPA/ημέρα δεν οδήγησε σε κάποια επιμήκυνση του χρόνου αιμορραγίας (bleeding time) αλλά 4g/ημέρα αύξησαν τη διάρκεια αιμορραγίας και μείωσαν τον αριθμό των αιμοπεταλίων χωρίς δυσμενείς επιδράσεις (Simopoulos, 1999, Saynor et al., 1984). Σε μελέτες σε ανθρώπους δε έχει ποτέ συμβεί αιμορραγία ακόμα και σε ασθενείς που υπόκεινται σε αγγειοπλαστική ενώ λάμβαναν συμπληρώματα ιχθυελαίων (Simopoulos, 1999). Τέλος, η λήψη συμπληρώματος ιχθυελαίου (4g/ημέρα), φαίνεται να μειώνει σημαντικά την απόφραξη του μοσχεύματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εγχείριση CABG (Simopoulos, 1999, Eritsland et al., 1996), ενώ ο ρόλος της συμπληρωματικής χορήγησης ω-3 λιπαρών στην επίπτωση της επαναστένωσης μετά την αγγειοπλαστική έχει αναφερθεί σε κλινικές μελέτες αλλά τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά (Gapinski et al., 1993, Leaf et al., 1994).

Αντιαρρυθμικές επιδράσεις:

Οι αντιαρρυθμικές επιδράσεις των ω-3 λιπαρών μπορεί να σχετίζονται με την ιδιότητά τους να ενσωματώνονται στις μεμβράνες των κυττάρων και επηρεάζουν τη ρευστότητα και τη λειτουργία τους κι επομένως τη ρύθμιση των καναλιών νατρίου και των

καναλιών ασβεστίου τύπου L (He, 2009). Οι αντιαρρυθμικές επιδράσεις των ω-3 λιπαρών έχουν υποστηριχθεί από κλινικές δοκιμές τόσο στην πρωτογενή (Whelton et al., 2004, Albert et al., 1998) όσο και στη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών (Russo, 2009) (Οι δοκιμές DART και GISSI Prevention Trial). Παρόλα αυτά στη δοκιμή OMEGA δε μειώθηκε σημαντικά ο κίνδυνος αιφνιδίου καρδιακού θανάτου ή στεφανιαίων συμβαμάτων σε μια ομάδα ασθενών που λάμβανε τη βέλτιστη θεραπεία όπως β-αποκλειστές, στατίνες και αΜΕΑ με έναν υψηλό ρυθμό διαδικασιών επαναγγείωσης, που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη πλέον. Παρά τους περιορισμούς αυτής της μελέτης, πρέπει να διευκρινιστεί η πιθανότητα τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα να μην προσφέρουν επιπρόσθετο όφελος σε αυτούς που λαμβάνουν βέλτιστη θεραπεία, όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω (Saravanan et al., 2010).

Μείωση των τριγλυκεριδίων:

Τα ιχθυέλαια μειώνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στο αίμα με το να μειώνουν το ρυθμό ηπατικής έκκρισης των VLDL τριγλυκεριδίων (Simopoulos, 1999). Ο ρόλος των ω-3 λιπαρών στη μείωση των τριγλυκεριδίων θα αναφερθεί αναλυτικότερα στην επόμενη υποενότητα.

Ο ρόλος των ω-6 λιπαρών είναι πιο αμφιλεγόμενος σε σχέση με το ρόλο των ω-3 λιπαρών στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων:

Σε μια ανακοίνωσή της, η Αμερικανική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης υποστηρίζει τα οφέλη των ω-6 λιπαρών οξέων στη μείωση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Το λινελαϊκό οξύ (ω-6) φαίνεται να βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ με το να μειώνει την ολική και LDL χοληστερόλη και να αυξάνει ήπια την HDL χοληστερόλη (Harris et al., 2009b). Η αντίθετη άποψη υποστηρίζει πως τα ω-6 λιπαρά αυξάνουν την ευαισθησία των LDL και VLDL λιποπρωτεϊνών στην οξείδωση. Ωστόσο αν και ο μηχανισμός αυτός έχει μελετηθεί εκτενώς, η υπόθεση ότι μια δίαιτα πλούσια σε ω-6 λιπαρά οξέα αυξάνει την επιρρέπεια των λιποπρωτεϊνών στην οξείδωση, που με τη σειρά της οδηγεί στην αθηροσκλήρωση και την καρδιαγγειακή νόσο, χρειάζεται ακόμα να τεκμηριωθεί σε μελέτες σε ανθρώπους (Russo, 2009). Επιπλέον, έχει υποστηριχθεί πως η αύξηση της πρόσληψης EPA (ω-3) και η μείωση του αραχιδονικού οξέος (ω-6) μπορεί να οδηγήσει σε παραγωγή αντιφλεγμωνωδών ή έστω λιγότερο φλεγμονωδών μορίων. Ωστόσο αυτό δεν είναι κάτι απόλυτα αποδεκτό καθώς αγγειοδιασταλτικά, αντιαιμοπεταλιακά και αντιφλεγμονώδη μόρια μπορούν να παραχθούν από ω-6 λιπαρά, πέρα από το γεγονός πως μόλις ένα 0,2% του διαιτητικού λινελαϊκού οξέος (ω-6) μετατρέπεται σε αραχιδονικό οξύ (ω-6). Μικρές αλλαγές στη δίαιτα δε μπορούν να επηρεάσουν τη σύνθεση εικοσανοειδών ή τη γονιδιακή έκφραση (Russo, 2009). Από την άλλη, πρόσφατες μεταναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών με ω-6 λιπαρά οξέα, τόσο σε άτομα με όσο και σε άτομα χωρίς στεφανιαία νόσο, δεν έδειξαν κάποιο καρδιαγγειακό όφελος και μάλιστα σε δοκιμές στις οποίες τα κορεσμένα και trans λιπαρά οξέα αντικαταστάθηκαν μόνο από ω-6, χωρίς να υπάρξει αύξηση και των ω-3 λιπαρών, παρατηρήθηκε αύξηση της τάσης για καρδιαγγειακό κίνδυνο (Ramsden et al., 2013, Ramsden et al., 2010).

Πολλοί μελετητές έχουν προσεγγίσει τις επιδράσεις των απαραίτητων/πολυακόρεστων λιπαρών οξέων από την άποψη μιας ισορροπίας μεταξύ ω-6 και ω-3 λιπαρών. Η μια γνώμη υποστηρίζει ότι η μείωση του λόγου ω-6/ω-3 οδηγεί σε αυξημένη προστασία από εκφυλιστικές ασθένειες (Russo, 2009). Μια αντίθετη άποψη όμως υποστηρίζει ότι ο λόγος ω-6/ω-3 δεν έχει και τόσο μεγάλη αξία από θεωρητικής και πειραματικής άποψης (Harris, 2006, Harris et al.). Σύμφωνα με την τελευταία γνώμη, είναι αδύνατον να κριθεί η σημασία ενός λόγου είτε ως βιολογικού δείκτη είτε ως διαιτητικού στόχου χωρίς να γνωρίζουμε τον απόλυτο αριθμό του αριθμητή και του παρονομαστή. Αυτό

το συμπέρασμα προκύπτει από το γεγονός ότι υπάρχουν αρκετές, ανεξάρτητες και διατροφικά ασυσχέτιστες στρατηγικές μείωσης του λόγου ω-6/ω-3 και ότι ο λόγος ω-6/ω-3 δεν διαχωρίζει τις διάφορες κατηγορίες απαραίτητων/πολυακόρεστων λιπαρών οξέων θέτοντας στο ίδιο επίπεδο το λόγο LA:ALA έναντι του AA:EPA/DHA, κάτι που είναι τίθεται υπό αμφισβήτηση από λειτουργικής και βιοχημικής άποψης. Επιπλέον, τα δεδομένα που δείχνουν ότι μια αυξημένη πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι ισχυρά αλλά δεν είναι ξεκάθαρο εάν παρατηρείται η ίδια επίδραση με τη μείωση των επιπέδων των ω-6 λιπαρών. Επίσης, πρόσφατα, προτάθηκε ο λεγόμενος «δείκτης ω-3» ως ένας νέος παράγοντας κινδύνου για αιφνίδιο καρδιαγγειακό θάνατο που ορίζεται ως το ποσοστό EPA+DHA επί των συνολικών λιπαρών οξέων στα ερυθροκύτταρα, και ανακλά την κατάσταση του ατόμου ως προς τα ω-3 λιπαρά οξέα (von Schacky and Harris, 2007). Παρόλο όμως που οι ερευνητές παραθέτουν πειστικές αποδείξεις για αποτελεσματικότητα του δείκτη αυτού σε κλινικό επίπεδο και επίπεδο πρόληψης, χρειάζονται περεταίρω μελέτες για την καθιέρωση της ικανότητάς του να προβλέπει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Russo, 2009).

Εφόσον οι μελέτες δείχνουν οφέλη των ω-3 όσο και κάποιες και των ω-6 λιπαρών οξέων στην καρδιαγγειακή νόσο, ο βέλτιστος τρόπος να επιτευχθεί ο επιθυμητός λόγος ω-6/ω-3 μπορεί να είναι η αύξηση της πρόσληψης ω-3 λιπαρών οξέων παρά η μείωση της πρόσληψης των ω-6 (He, 2009). Η αύξηση της πρόσληψης ω-3 λιπαρών, ενώ ταυτόχρονα διατηρείται η συνιστώμενη πρόσληψη ω-6 (5-6% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων) και μονοακόρεστων λιπαρών και η πρόσληψη κορεσμένων και trans λιπαρών είναι χαμηλή, μπορεί να οδηγήσει σε ένα πιο ευνοϊκό προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου (Psota et al., 2006). Η μείωση των προσλήψεων ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών από τα τωρινά επίπεδα είναι πιο πιθανό να αυξήσει παρά να μειώσει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (Harris et al., 2009b).

1.5.2.5 Ρόλος των ω-3/ω-6 Λιπαρών στην Υπερλιπιδαιμία

Τα μακράς αλύσου ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά είτε προέρχονται από το ψάρι είτε προέρχονται από συμπληρώματα ιχθυελαίων φαίνεται να μειώνουν σημαντικά τα επίπεδα τριγλυκεριδίων (He, 2009). Το μέγεθος της επίδρασης των ω-3 λιπαρών στη μείωση των αυξημένων τριγλυκεριδίων εξαρτάται από τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στην αρχή και αποτελεί μια επίδραση δοσοεξαρτώμενη όταν προσλαμβάνονται σε ποσότητα πάνω από τα 2g την ημέρα. Δηλαδή, όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα τριγλυκεριδίων στην αρχή, τόσο μεγαλύτερη είναι και η ικανότητα των ω-3 λιπαρών να τα μειώνουν. Γενικά τα τριγλυκερίδια μπορούν να μειωθούν κατά 20-50% αλλά μπορεί να απαιτείται δόση έως και 4g/ημέρα προκειμένου να επιτευχθεί αυτό (Roth and Harris, 2010). Ασθενείς με τριγλυκερίδια <90mg/dL δεν επηρεάζονται σημαντικά από τη συμπληρωματική χορήγηση ιχθυελαίων εκτός αν χρησιμοποιηθούν πολύ μεγάλες δόσεις ω-3. Όταν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων είναι οριακά αυξημένα (150-200mg/dL), συστήνονται αλλαγές στον τρόπο ζωής. Σε ασθενείς με τριγλυκερίδια >200mg/dL που θεραπεύονται με 4g/ημέρα ιχθυελαίου, η μείωση των τριγλυκεριδίων κυμαίνεται περίπου στο 30%**.** Μάλιστα όταν τα τριγλυκερίδια κυμαίνονται από 200-499mg/dL, μπορεί να χρειαστεί, εκτός από αλλαγές στον τρόπο ζωής, και ταυτόχρονη λήψη στατίνης, φιβράτης ή νικοτινικού οξέος. Για ασθενείς με τριγλυκερίδια ≥500mg/dL προτείνεται εκτός από την αλλαγή στον τρόπο ζωής και η χρήση ιχθυελαίων ως συμπληρωματική θεραπεία στις φιβράτες και το νικοτινικό οξύ (Harris et al., 1983, Harris et al., 1990, Balk et al., 2006). Για παράδειγμα, ένα σκεύασμα με >90% περιεκτικότητα σε μακράς αλύσου εστέρες ω-3 λιπαρών, και κυρίως EPA: 465mg/g και DHA: 375mg/g, έχει δειχθεί ότι είναι αποτελεσματικό, ασφαλές, και συγκρίσιμης δράσης με τη γεμφιβροζίλη στη μείωση των τριγλυκεριδίων αυτών των επιπέδων (Harris et al., 1997, Stalenhoef et al., 2000).

Τα ω-3 λιπαρά μειώνουν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων του ορού με το να τροποποιούν το μεταβολισμό των VLDL και των χυλομικρών. Αυτή η επίδραση λαμβάνει χώρα πιθανώς μέσω πολλαπλών μηχανισμών που περιλαμβάνουν: 1) μειωμένη σύνθεση των τριγλυκεριδίων επειδή τα ω-3 λιπαρά μπορεί να είναι τα προτιμώμενα υποστρώματα του ενζύμου O-

ακυλοτρανσφεράση των διακυλογλυκερολών ή μπορεί να αλληλεπιδρούν με πυρηνικούς μεταγραφικούς παράγοντες που ελέγχουν τη λιπογένεση. Κατά συνέπεια, ο κυτταρικός μεταβολισμός στρέφεται προς τη μείωση της σύνθεσης τριγλυκεριδίων και την αύξηση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων και 2) την υποβάθμιση της apoB στο ήπαρ μέσω ενίσχυσης μιας αυτοφαγικής διαδικασίας. Αυτό σημαίνει ότι λιγότερα μόρια VLDL μπορούν να συγκροτηθούν και να εκκριθούν. Επίσης τα ιχθυέλαια μπορούν να επιταχύνουν την κάθαρση των χυλομικρών μεταγευματικά με το να επάγουν τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, μιας υδρολάσης των τριγλυκεριδίων που είναι παρούσα στο ενδοθήλιο των τριχοειδών σε διάφορους ιστούς (Weitz et al., 2010).

Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία πλέον συστήνει τη λήψη 2-4g EPA και DHA την ημέρα μέσω κάψουλας και υπό ιατρική επίβλεψη για ασθενείς που πρέπει να μειώσουν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων τους. Αξίζει να τονιστεί ότι η ποσότητα ω-3 λιπαρών που απαιτούνται για μια σημαντική μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων (2-4g) δε μπορεί να επιτευχθεί μόνο μέσω της δίαιτας. Επιπλέον, τα πολυακόρεστα λιπαρά που προέρχονται από μη θαλάσσιες πηγές, δεν έχουν δείξει μειώσεις στα τριγλυκερίδια και αυτό μπορεί να οφείλεται στους χαμηλούς ρυθμούς μετατροπής του α-λινολενικού στα δραστικά ως προς τη μείωση των τριγλυκεριδίων EPA και DHA (Miller et al., 2011).

Οι επιδράσεις των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών στην LDL και HDL είναι μικρές και συγκεκριμένα φαίνεται ότι η συμπληρωματική χορήγηση ιχθυελαίων αυξάνει ελαφρώς τα επίπεδα και των δυο. Παρόλα αυτά δεν έχει βρεθεί αλλαγή στην ολική χοληστερόλη (He, 2009). Παράγοντες που επηρεάζουν τη συγκέντρωση LDL χοληστερόλης μετά τη συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών είναι ο τύπος του ασθενούς και το εάν τα κορεσμένα λιπαρά οξέα παραμένουν σταθερά ή μειώνονται κατά τη διάρκεια της συμπληρωματικής χορήγησης. Σε άτομα με φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων, όταν τα κορεσμένα λιπαρά παραμένουν σταθερά η LDL χοληστερόλη τείνει να αυξηθεί με τη συμπληρωματική χορήγηση ιχθυελαίων, αλλά όταν τα κορεσμένα λιπαρά μειώνονται τείνει και εκείνη να μειωθεί. Σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία στους οποίους τα κορεσμένα διατηρούνται σταθερά η LDL αυξάνεται (Simopoulos, 1991) εκτός από μια μελέτη του Phillipson και των συνεργατών του, όπου υπήρξε μείωση καθώς χρησιμοποίησαν πολύ υψηλής δόσης ιχθυέλαιο (Phillipson et al., 1985). Όμως, ακόμα και όταν η LDL χοληστερόλη αυξάνει με τα ω-3 λιπαρά όπως μπορεί και με τις φιβράτες και ενίοτε και με τη νιασίνη, οι LDL που είναι πλούσιες σε ω-3 λιπαρά είναι μεγαλύτερες και ελαφρύτερες και έτσι πιθανώς να είναι λιγότερο αθηρογόνες από τα μικρότερα και πυκνότερα μόρια (Lavie et al., 2009b). Επιπλέον, δεδομένα δείχνουν ότι η αύξηση στην LDL χοληστερόλη σε ασθενείς με υπερτριγλυκεριδαιμία μπορεί να αντισταθμιστεί με την ταυτόχρονη θεραπεία με στατίνες (Harris et al., 2008).

Τα ω-6 ενδέχεται να αυξάνουν τα επίπεδα τριγλυκεριδίων (Simopoulos, 1991). Ωστόσο, η επίδραση στη μείωση της χοληστερόλης από το λινελαϊκό οξύ (ω-6) είναι καθιερωμένη πλέον από δοκιμές σε ανθρώπους (Harris et al., 2009b). Σε μια μετανάλυση 60 διατροφικών μελετών που περιέλαβε 1672 εθελοντές η αντικατάσταση των υδατανθράκων από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (κυρίως ω-6, 0,6% έως 28,8% των συνολικών θερμίδων) είχε πιο ευνοϊκά αποτελέσματα στο λόγο ολικής προς HDL χοληστερόλης από οποιαδήποτε άλλη κατηγορία λιπαρών οξέων (Mensink et al., 2003). Επιπλέον, η αντικατάσταση του 10% των θερμίδων από κορεσμένα λιπαρά οξέα με ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά συσχετίζεται με μια μείωση στην LDL χοληστερόλη κατά 18mg/dL, μεγαλύτερη από τη μείωση που παρατηρείται με παρόμοια αντικατάσταση με υδατάνθρακες (Mensink and Katan, 1992). Έτσι υποστηρίχθηκε πως η μείωση της χοληστερόλης από τα ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα είναι επιπρόσθετη από αυτή που προκαλείται από την απομάκρυνση από τη δίαιτα των κορεσμένων λιπαρών.

1.5.2.6 Ρόλος των ω-3/ω-6 Λιπαρών στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2

Ο ρόλος της κατανάλωσης ψαριών ή των μακράς αλύσου ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών στην ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη δεν είναι ξεκάθαρος. Σε ορισμένες μελέτες παρατήρησης η πρόσληψη ψαριού ή ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων συσχετίστηκε με μετρίως αυξημένη επίπτωση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (Djousse et al., 2011b, Kaushik et al., 2009). Παρόλα αυτά σε άλλες μελέτες παρατήρησης δεν παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση (Laaksonen et al., 2002, van Dam et al., 2002), ενώ σε άλλες φάνηκε προστατευτική επίδραση (Djousse et al., 2011a, Villegas et al., 2011). Έτσι, το εάν τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα επηρεάζουν τελικά τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη, καθώς και η κατεύθυνση και το μέγεθος της επίδρασης, εάν τελικά αυτή υπάρχει, δεν έχουν ξεκαθαριστεί (Wu et al., 2012). Σε μια πρόσφατη μετανάλυση, υποστηρίχθηκε η ύπαρξη διαφορών μεταξύ γεωγραφικών περιοχών όσον αφορά τη συσχέτιση μεταξύ συνολικής κατανάλωσης ψαριού και διαιτητικής πρόσληψης μακράς αλύσου ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών με τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Σε μελέτες στις ΗΠΑ βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος, στους Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς δεν παρατηρήθηκε κάποια συσχέτιση, ενώ μια αντίστροφη συσχέτιση παρουσιάστηκε στους Ασιατικούς/Αυστραλιανούς πληθυσμούς. Προτάθηκε επομένως πως οι τύποι ψαριών που καταναλώνονται (άπαχα, λιπαρά, οστρακοειδή), οι διαιτητικοί παράγοντες που περιέχονται στα ψάρια καθώς, οι μέθοδοι προετοιμασίας και τα επίπεδα μόλυνσής τους, που μπορεί να ποικίλουν από χώρα σε χώρα, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν εξετάζεται ο ρόλος των ψαριών και των μακράς αλύσου ω-3 λιπαρών στην ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (Wallin et al., 2012).

Το 1998, μια μετανάλυση 26 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, κατέληξε στο ότι η λήψη συμπληρώματος ιχθυελαίων (2 έως 22g/ημέρα) οδήγησε σε ήπια αύξηση της γλυκόζης νηστείας σε ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη ενώ μείωσε τη γλυκόζη νηστείας σε ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη (Friedberg et al., 1998). Δυο ακόμη μεταναλύσεις τυχαιοποημένων ελεγχόμενων δοκιμών δεν έδειξαν επίδραση της λήψης ιχθυελαίων στη γλυκόζη νηστείας ή στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη σε ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (Hartweg et al., 2008, Montori et al., 2000).

Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ευεργετική επίδραση της λήψης συμπληρώματος ω-3 λιπαρών έναντι της ολικής θνησιμότητας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (Hu et al., 2003, Tavazzi et al., 2008), ενώ άλλες δε δείχνουν κάποιο όφελος (Kromhout et al., 2011, Bosch et al., 2012). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται αντικρουόμενα και όσον αφορά τα οφέλη των ω-3 λιπαρών έναντι της καρδιακής νοσηρότητας σε διαβητικούς ασθενείς, με κάποιες μελέτες να δείχνουν μείωση στην επίπτωση των καρδιαγγειακών (Hu et al., 2003, Kromhout et al., 2011) και άλλες όχι (Bosch et al., 2012). Μια αξιοσημείωτη διαφορά μεταξύ των μελετών, είναι το καρδιαγγειακό ιστορικό των διαβητικών ασθενών. Αυτό κάνει δύσκολο το να εξαχθούν ξεκάθαρα συμπεράσματα για τα οφέλη των συμπληρωμάτων για τους διαβητικούς ασθενείς γενικότερα. Τα ω-3 λιπαρά πάντως δε φαίνεται να προστατεύουν έναντι του εμφράγματος του μυοκαρδίου ασθενείς με διαβήτη ή προδιαβήτη. Ωστόσο, φαίνεται ότι οι υψηλού κινδύνου ασθενείς με προγενέστερο έμφραγμα του μυοκαρδίου θα μπορούσαν να επωφεληθούν σε σχέση με την επανεμφάνιση εμφράγματος από τα ω-3 λιπαρά οξέα (Jeppesen et al., 2013). Στην καθημερινή κλινική πράξη, η πρώιμη θεραπεία με ω-3 λιπαρά οξέα μετά από ένα μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου έχει συσχετιστεί με ουσιαστική μείωση στον κίνδυνο θανάτου, ανεξάρτητα από τη λήψη θεραπειών για άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (Poole et al., 2013).

Θετικές επιδράσεις των ω-3 λιπαρών που έχουν παρατηρηθεί έναντι του σακχαρώδους διαβήτη είναι: η αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη μέσω της αυξημένης παραγωγής και έκκρισης αδιποκυτταροκινών όπως η αδιπονεκτίνη και η λεπτίνη και πιθανή πρόληψη της ινσουλινοαντίστασης μέσω των αντιφλεγμονωδών επιδράσεων από τα ω-3

λιπαρά ή μέσω μετατροπής τους σε ειδικούς μεταβολίτες όπως οι ριζολβίνες και οι προτεκτίνες (Wu et al., 2012). Αύξηση όμως της ινσουλινοευαισθησίας έχει παρατηρηθεί πως προκαλεί και η σύνθεση σε αμινοξέα της πρωτεΐνης του ψαριού και έτσι μπορεί να εξηγείται το ότι η συνολική πρόσληψη ψαριού, κατά ένα μεγάλο μέρος αποτελούμενη από μη λιπαρά ψάρια (δηλαδή υψηλά σε πρωτεΐνη ψάρια) έχει συσχετιστεί αντίστροφα με τον κίνδυνο διαβήτη (Patel et al., 2009). Επιπλέον, τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά μπορεί να ρυθμίζουν μεταγραφικούς παράγοντες και να ενισχύουν την οξείδωση λιπαρών οξέων, ενώ να μειώνουν τη de novo λιπογένεση, καθώς και να διατηρούν την ευαισθησία του ήπατος στην ινσουλίνη (Wu et al., 2012). Οι διαβητικοί ασθενείς είτε πάσχουν από καρδιαγγειακά είτε είναι σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αυτών, μπορεί να επωφελούνται από την κατανάλωση ψαριού και ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών μέσω του ρόλου τους και στη μείωση συσσώρευσης αιμοπεταλίων και τη μειωμένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα (McEwen et al., 2010). Άλλη θετική επίδραση ενδέχεται να αποτελεί η μείωση των επιπέδων τριγλυκεριδίων αν και μπορεί να συνοδεύεται από μια μικρή αύξηση στην LDL χοληστερόλη (Friedberg et al., 1998). Το εάν η μείωση των τριγλυκεριδίων είναι ωφέλιμη σε διαβητικούς ασθενείς παραμένει υπό αμφισβήτηση γιατί ακόμα και αν τα δεδομένα είναι αντιφατικά σχετικά με τις αυξήσεις στην LDL χοληστερόλη, δε μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς μια τέτοια ανεπιθύμητη επίδραση ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις συμπληρωμάτων. Επιπλέον, τα τριγλυκερίδια δεν είναι άμεσα αθηρογόνα μόρια, αλλά συνδέονται με αθηρογόνα θραύσματα μορίων που προέρχονται από τα χυλομικρά και τις VLDL (Jeppesen et al., 2013). Παρά ταύτα, το συμπλήρωμα ω-3 λιπαρών σε διαβητικούς ασθενείς δε φαίνεται να επηρεάζει τη σχετική αναλογία των μικρών πυκνών LDL (Hartweg et al., 2009). Τέλος, το ενδεχόμενο τα ω-3 λιπαρά να μειώνουν την αρτηριακή πίεση, τη δράση των λευκοκυττάρων, και τις αρρυθμίες στους διαβητικούς ασθενείς όπως σε άλλες ομάδες ασθενών δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη (De Caterina et al., 2007). Πρόσφατα δεδομένα πάντως αναφέρουν ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα ενδέχεται και να μην έχουν επίδραση σε άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου στους διαβητικούς όπως στην αρτηριακή πίεση (Jeppesen et al., 2013).

Η υψηλή πρόσληψη λινελαϊκού οξέος (ω-6) ενδέχεται να βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και να μειώνει την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη (Willett, 2007, Hu et al., 2001, Lichtenstein and Schwab, 2000, Czernichow et al., 2010). Επιπλέον έχει δειχθεί ότι τα ω-6 λιπαρά μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα γλυκόζης και να βελτιώσουν την ινσουλινοευαισθησία σε διαβητικούς ασθενείς (Houtsmuller et al., 1980, Summers et al., 2002, Heine et al., 1989), αν και έχει υποστηριχθεί και η μη επίδραση στο γλυκαιμικό έλεγχο μέσω των επιπέδων γλυκόζης ή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (Heine et al., 1989). Ακόμη, λίγες μελέτες που αξιολογούν το γ-λινολενικό οξύ (ω-6) που δεν είναι όμως ένα τυπικό λιπαρό οξύ της δίαιτας (Jamal and Carmichael, 1990, Keen et al., 1993) αναφέρουν ευεργετική επίδραση του γ-λινολενικού οξέος στην πρόληψη και τη θεραπεία της διαβητικής πολυνευροπάθειας.

Λίγες είναι διαθέσιμες μελέτες και για το λόγο ω-6/ω-3 λιπαρών και υποστηρίζουν ότι δεν παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (Riserus, 2008). Ελεγχόμενες μελέτες παρέμβασης δείχνουν ότι ο λόγος ω-6/ω-3 δεν έχει επίδραση στη δράση της ινσουλίνης (Griffin et al., 2006, Giacco et al., 2007). Αντίθετα, η μείωση της πρόσληψης λινελαϊκού οξέος (ω-6) ενδέχεται να αυξήσει τόσο την εμφάνιση διαβήτη όσο και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Erkkila et al., 2008, Willett, 2007). Τέλος, μια δίαιτα υψηλή σε ακόρεστα μακράς αλύσου ω-6 λιπαρά οξέα και ω-3 λιπαρά οξέα μπορεί να εμποδίζει την ηπατική λιπογένεση και να τονώσει την ηπατική οξείδωση των λιπαρών οξέων, που μπορεί να βελτιώσει με τη σειρά της την ευαισθησία του ήπατος στην ινσουλίνη (Riserus et al., 2009).

1.5.2.7 Ρόλος των ω-3/ω-6 Λιπαρών στην Υπέρταση

Από τη δεκαετία του 80’ αναδείχθηκε πως η κατανάλωση σκουμπριού από ασθενείς με ήπια υπέρταση οδήγησε σε μείωση της αρτηριακής τους πίεσης (Simopoulos, 1991, Singer

et al., 1983, Lorenz et al., 1983). Έκτοτε ο ρόλος των ω-3 λιπαρών οξέων στην αρτηριακή πίεση έχει μελετηθεί τόσο μέσω της κατανάλωσης λιπαρών ψαριών όσο και μέσω συμπληρωμάτων, σε νορμοτασικούς αλλά και υπερτασικούς ασθενείς.

Πιο συγκεκριμένα:

Η Διεθνής Μελέτη για τα Μακρο και Μικρο-συστατικά και την Αρτηριακή Πίεση (INTERMAP) συγκέντρωσε 4680 γυναίκες και άνδρες ηλικίας 40-59 ετών από 17 δείγματα πληθυσμού στην Ιαπωνία, την Κίνα, το Ηνωμένο Βασίλειο, και τις ΗΠΑ. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως υπάρχει μια αδύναμη αντίστροφη σχέση μεταξύ αρτηριακής πίεσης και ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων από την τροφή, ύστερα από έλεγχο για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Αυτό το εύρημα ήταν πιο ισχυρό για τα μη υπερτασικά άτομα και τα άτομα που δεν συμμετείχαν σε διαιτητική ή κάποια φαρμακευτική παρέμβαση και οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η σχέση ω-3 λιπαρών οξέων και αρτηριακής πίεσης μπορεί να είναι αιτιολογική, ωστόσο χαμηλού βαθμού (Ueshima et al., 2007). Επιπλέον, στην επιδημιολογική μελέτη MEDIS σε ηλικιωμένους ασθενείς της Μεσογείου χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, η μακροχρόνια κατανάλωση ψαριού (τουλάχιστον 1 φορά/εβδομάδα στην πλειοψηφία των ατόμων) συσχετίστηκε με μείωση της συστολικής πίεσης, αλλά όχι της διαστολικής (Panagiotakos et al., 2007).

Αποτελέσματα πειραματικών και κλινικών μελετών προτείνουν ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα των ιχθυελαίων έχουν υποτασική επίδραση. Παρόλα αυτά πολλές μελέτες δεν έδειξαν σημαντικές μειώσεις στην αρτηριακή πίεση (Knapp, 1991). Πιθανές εξηγήσεις για το φαινόμενο αυτό είναι οι ακόλουθες: Πολλές μελέτες βασίζονται σε μικρά δείγματα και μπορεί να τους λείπει η στατιστική σημαντικότητα που χρειάζεται ώστε να αναδειχθεί μια μέτρια επίδραση. Επιπλέον, η απόκριση της πίεσης του αίματος στα ιχθυέλαια μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τη δόση των ω-3 λιπαρών οξέων ή τη διάρκεια της θεραπείας ή μπορεί να παρατηρείται μόνο σε συγκεκριμένο τύπο ασθενών όπως οι υπερτασικοί ασθενείς ή οι ασθενείς με διάφορους παράγοντες κινδύνου. Επιπλέον, μπορεί να ευθύνεται ο σχεδιασμός της έρευνας, ο οποίος να οδηγεί σε βεβιασμένα συμπεράσματα μέσω του φαινομένου μεταφοράς της επίδρασης (carry over) της πρώτης θεραπείας που είναι συχνό σε διασταυρούμενες μελέτες ή σε μη ισορροπημένα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη σε παράλληλες μελέτες σε ομάδες. Επιπρόσθετα, κάποια placebo ενδέχεται να οδηγούν σε βεβιασμένα αποτελέσματα αφού οι τρεις τύποι που χρησιμοποιούνται ως placebo (τα ω-6 πολυακόρεστα, τα μονοακόρεστα και τα κορεσμένα λιπαρά), έχουν διερευνηθεί για τις επιδράσεις τους στην αρτηριακή πίεση (Morris et al., 1993).

Εξετάζοντας το ρόλο των ω-3 λιπαρών στην αρτηριακή πίεση μέσα από μεταναλύσεις και ανασκοπήσεις τόσο επιδημιολογικών μελετών όσο και κλινικών δοκιμών προκύπτουν τα ακόλουθα:

Πρόσφατα υποστηρίχθηκε πως η διαιτητική πρόσληψη ή το συμπλήρωμα ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών μπορεί να έχει θέση στον έλεγχο των ασθενών με ήπια υπέρταση πριν την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής και αυτών που επιθυμούν να αλλάξουν τρόπο ζωής τους και ότι μια υψηλή πρόσληψη ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών μπορεί να επιτευχθεί καταναλώνοντας λιπαρά ψάρια όπως σολωμό, σκουμπρί, ρέγγα, τόνο και σαρδέλες 2-3 φορές την εβδομάδα ώστε να επιτευχθεί μια ποσότητα τουλάχιστον 500mg/ημέρα EPA/DHA ή μέσω καθημερινής λήψης συμπληρωμάτων ιχθυελαίων (Cabo et al., 2012). Τρεις μεγάλες μεταναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών που εξέτασαν την επίδραση των ιχθυελαίων στην αρτηριακή πίεση (Morris et al., 1993, Geleijnse et al., 2002, Dickinson et al., 2006), βρήκαν μικρές στατιστικά σημαντικές μειώσεις τόσο στη συστολική όσο και στη διαστολική πίεση σε άτομα με υπέρταση (2-4mmHg και 2-2,51mmHg μείωση αντίστοιχα) (Campbell et al., 2013). Συγκεκριμένα, η Morris και οι συνεργάτες της συμπέραναν ότι υπάρχει μια δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ των ιχθυελαίων και της αρτηριακής πίεσης στους

υπερτασικούς ασθενείς αλλά μικρή ή καθόλου επίδραση στα νορμοτασικά άτομα, κάτι που επιβεβαιώθηκε και από άλλες μελέτες (Campbell et al., 2013, Geleijnse et al., 2002). Είναι απίθανο τα ιχθυέλαια να είναι ευεργετικά σε υγιή άτομα για την πρόληψη της υπέρτασης ή για τη θεραπεία των υπερτασικών ασθενών λόγω της αβεβαιότητας της απόκρισης σε αυτά και της μεγάλης δόσης που απαιτείται ώστε να αναδειχθούν μικρές αλλαγές στην πίεση του αίματος (Morris et al., 1993). Σε άτομα με υπερχοληστερολαιμία ενδέχεται τα ιχθυέλαια να έχουν μέτριες επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση και πιθανόν μεγαλύτερες επιδράσεις να παρατηρούνται σε ασθενείς με αθηροσκλήρωση. Παρόλα αυτά μεγαλύτερες δοκιμές χρειάζονται προκειμένου να αξιολογηθεί αυτή ή υπόθεση (Morris et al., 1993). Όσον αφορά τη δόση των ιχθυελαίων οι μεταναλύσεις διαφέρουν στα συμπεράσματά τους για την επίδρασή της στην αρτηριακή πίεση. Αντίθετα από τη μετανάλυση της Morris, ο Geleijnse και οι συνεργάτες του δε βρήκαν σχέση δόσης-απόκρισης της πρόσληψης ιχθυελαίων με τις αλλαγές στην αρτηριακή πίεση. Τα κριτήρια ένταξης βέβαια διέφεραν: ο Geleijnse περιέλαβε μόνο δοκιμές διάρκειας 2 εβδομάδων ενώ η Morris δεν έθεσε κάποιο όριο για τη διάρκεια των δοκιμών (Campbell et al., 2013).

Ενώ λοιπόν φαίνεται να υπάρχει ένα συνεχές εύρημα μικρής μείωσης της αρτηριακής πίεσης με τα ιχθυέλαια υπάρχει ακόμα ασάφεια σχετικά με το όφελος στους πληθυσμούς με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, τη δόση που χρειάζεται και τη βέλτιστη σύνθεση του ιχθυελαίου. Επομένως η σύσταση για συμπληρώματα ιχθυελαίων σε άτομα με υπέρταση μπορεί να είναι μεν εύλογη αλλά δεδομένης της μέτριας επίδρασης των ω-3 λιπαρών οξέων στην αρτηριακή πίεση σε σύγκριση με τα αντιυπερτασικά φάρμακα, τα συμπληρώματα ιχθυελαίων δε μπορούν να προταθούν σαν εναλλακτική αγωγή μείωσης της αρτηριακής πίεσης για ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο για τους οποίους οι συστάσεις υποδεικνύουν φαρμακευτική θεραπεία (Campbell et al., 2013).

Η επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στη μείωση της αρτηριακής πίεσης φαίνεται να σχετίζεται με οφέλη στην αγγειακή, την καρδιακή ή/και τη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος Τα ω-3 λιπαρά τροποποιούν την αγγειακή λειτουργία με το να ενισχύουν την απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου, καθώς και με το να τροποποιούν την απελευθέρωση ADP, αγγειοδραστικών προστανοειδών (όπως θρομβοξάνη A2 και προστακυκλίνη I2) και πιθανώς και του παραγόμενου από το ενδοθήλιο παράγοντα υπερπόλωσης (Mori et al., 2000, Chin, 1994). Επιπρόσθετα, τα ω-3 λιπαρά φαίνεται να μειώνουν την έκκριση αλδοστερόνης σε φυσιολογικά ερεθίσματα όπως η αγγειοτενσίνη II, η ακετυλοχολίνη (ACTH) ή το κάλιο. Αυτή η επίδραση μπορεί να σχετίζεται με αλλαγές στην ενδοκυτταρική μετάδοση του σήματος, αλλαγές στο ιξώδες του αίματος ή με μικρότερη δράση του MEA. Η αναστολή αυτού του MEA οδηγεί σε μείωση της παραγωγής αγγειοτενσίνης II, προκαλώντας αγγειακή χαλάρωση και μειώνοντας την έκκριση αλδοστερόνης (Fischer et al., 2008). Τα EPA και DHA έχουν διαφορετικές επιδράσεις στην πίεση του αίματος. Ειδικότερα έχει βρεθεί ότι 4g καθαρού DHA/ημέρα αλλά όχι EPA μείωσαν την πίεση του αίματος και την καρδιακή συχνότητα σε υπέρβαρα υπερχοληστερολαιμικά άτομα. Οι ευνοϊκές επιδράσεις του DHA στην αγγειοαντιδραστικότητα οφείλονται σε άμεσες και έμμεσες επιδράσεις του στο αρτηριακό τοίχωμα και μπορεί να περιλαμβάνουν την ενσωμάτωσή του στις ενδοθηλιακές μεμβράνες αυξάνοντας τη ρευστότητα των μεμβρανών, την είσοδο ασβεστίου και την ενδογενή σύνθεση και απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου (Mori et al., 2000).

Στο δεύτερο Διεθνές συνέδριο για τις επιδράσεις στην υγεία των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων που απαντώνται στα θαλασσινά, παρουσιάστηκαν δεδομένα για τις επιπρόσθετες επιδράσεις των συμπληρωμάτων ιχθυελαίων στη δράση της προπρανολόλης. Συγκεκριμένα, ο συνδυασμός ω-3 λιπαρών οξέων και προπρανολόλης ενδυνάμωσε τη μείωση της αρτηριακής πίεσης και μάλιστα χωρίς αύξηση των τριγλυκεριδίων του πλάσματος που συχνά παρατηρείται κατά τη διάρκεια αντιυπερτασικής αγωγής. Έτσι τα συμπληρώματα ω-3 λιπαρών οξέων έχουν τη δυνατότητα ευεργετικής τροποποίησης διαφόρων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου ως επικουρικά στην αντιυπερτασική θεραπεία (Simopoulos, 1991).

Έχει δειχθεί επίσης ότι μια δίαιτα στην οποία τα ψάρια παρέχουν 3,65g λιπαρών οξέων/ημέρα μειώνει την αρτηριακή πίεση σε θεραπευόμενους για την υπέρταση ασθενείς προτείνοντας ότι η αντιυπερτασική θεραπεία από μόνη της δεν επισκιάζει την απόκριση στα ω-3 λιπαρά οξέα (Bao et al., 1998). Η αντιυπερτασική δράση των ιχθυελαίων όμως δεν είναι απαραίτητα επιπρόσθετη όταν συνδυάζεται με άλλους τύπους αντιυπερτασικής αγωγής όπως συμβαίνει με την περίπτωση των αΜΕΑ (Howe, 1997).

Όσον αφορά τα ω-6 λιπαρά οξέα, έχει δειχθεί ότι υψηλότερα επίπεδα λινελαϊκού οξέος (ω-6), σχετίζονται με χαμηλότερη αρτηριακή πίεση (Harris et al., 2009b). Έχει δειχθεί σε ζώα ότι το λινελαϊκό οξύ (ω-6) μπορεί να μειώνει την αρτηριακή πίεση με το να χρησιμεύει ως υπόστρωμα των αγγειοδραστικών προσταγλαδινών και να προωθεί τη χαλάρωση των λείων μυϊκών κυττάρων (Pomposiello et al., 1998). Έχει επίσης υποστηριχθεί ότι η ενίσχυση της δίαιτας με λινελαϊκό (ω-6) μπορεί από μόνη της να μειώσει την πίεση του αίματος μέσω της παραγωγής αγγειοδιασταλτικών και νατριουρητικών εικοσανοειδών (Comberg et al., 1978). Επιπρόσθετα, οι δίαιτες που είναι πλούσιες σε γ-λινολενικο οξύ (ω-6), ένα ενδιάμεσο της μετατροπής του λινελαϊκού (ω-6) σε αραχιδονικό οξύ (ω-6) που είναι το πρόδρομο μόριο της σύνθεσης των εικοσανοειδών, έχει δειχθεί ότι μειώνουν την υπέρταση σε πειραματικές μελέτες (Singer et al., 1990). Οι επιδράσεις των ω-6 λιπαρών διαφέρουν μεταξύ διαφορετικών μοντέλων υπέρτασης σε ζώα και επηρεάζονται από το στάδιο της υπέρτασης και από τις διαιτητικές προσλήψεις των απαραίτητων λιπαρών οξέων και του αλατιού. Παρόλο που το αραχιδονικό οξύ (ω-6) παράγει τόσο αγγειοσυσπαστικά όσο και αγγειοδιασταλτικά εικοσανοειδή, το καθαρό αποτέλεσμα των ενδογενών εικοσανοειδών τείνει να είναι αγγειοδιασταλτικό και αντιυπερτασικό (Howe, 1997). Παρά ταύτα, η συσχέτιση των ω-6 λιπαρών με την πίεση του αίματος παραμένει ένα θέμα αμφιλεγόμενο, ενώ η ικανότητα της ενίσχυσης της δίαιτας με ω-6 στο να μειώνει την αρτηριακή πίεση μέσω αύξησης των επιπέδων αραχιδονικού οξέος, είναι περιορισμένη (Howe, 1997). Επιπλέον, ενώ μία ανασκόπηση, βασισμένη σε πειραματικά δεδομένα σε ζώα και ανθρώπους έδειξε ότι τα ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μειώνουν την αρτηριακή πίεση σε υπερτασικούς ασθενείς (Iacono and Dougherty, 1993), δυο ανασκοπήσεις μελετών παρατήρησης και κλινικών μελετών έχουν αναφέρει πως τα ω-6 λιπαρά οξέα της δίαιτας, δεν επηρεάζουν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης (Sacks, 1989, Morris, 1994).

1.5.2.8 Ρόλος των ω-3/ω-6 λιπαρών στην κατάθλιψη

Πιθανολογείται πως ένας από τους λόγους της αύξησης των διαταραχών κατάθλιψης τον τελευταίο αιώνα, μπορεί να είναι η αξιοσημείωτη μείωση στο λόγο ω-3/ω-6 μακράς αλύσου πολυκόρεστων λιπαρών (Sonnenberg et al., 2008). Τα δυο ω-3 μακράς αλύσου πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (EPA και DHA), παίζουν σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος και μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς που υποφέρουν από κατάθλιψη ή διαταραχές της διάθεσης, έχουν σημαντικά χαμηλότερη διαιτητική πρόσληψη και επίπεδα ορού των ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών (Hakkarainen et al., 2004a, Parker et al., 2006a). Σε παρουσία χαμηλής συγκέντρωσης μακράς αλύσου πολυακόρεστων λιπαρών, έχει παρατηρηθεί μια μη ομαλή λειτουργία και μεταβολισμός διαφόρων νευροδιαβιβαστών καθώς και μια μειωμένη δραστηριότητα υποδοχέων που συνδέονται με πρωτεΐνες G και κανάλια ιόντων (Hallaq et al., 1992). Ιδιαίτερα, χαμηλά επίπεδα DHA (ω-3) συνδέονται με χαμηλά επίπεδα 5-υδροξυϊνδολοξικού οξέος στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Το οξύ αυτό είναι ο κύριος μεταβολίτης της σεροτονίνης και προστατεύει από την κατάθλιψη. (Sontrop and Campbell, 2006). Μια ενδιαφέρουσα υπόθεση υποστηρίζει πως η χαμηλή αφθονία σε ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά σε ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη και άλλες σχετικές διαταραχές οφείλεται σε μια υποβόσκουσα γενετικώς καθορισμένη ανωμαλία. Δηλαδή πως αυτό οφείλεται σε ένα συνδυασμό δίαιτας και γενετικώς καθορισμένης έλλειψης που σχετίζεται με τη σύνθεση φωσφολιπιδίων. Η υπόθεση αυτή μπορεί να εξηγήσει το γιατί ενώ μια συγκεκριμένη και συνεχής έλλειψη σε ω-3 λιπαρά αλλά όχι σε ω-6 λιπαρά παρατηρείται σε μείζονες καταθλιπτικές και άλλες διαταραχές, η βιβλιογραφία δεν υποστηρίζει συνεχώς την άποψη πως αυτό οφείλεται σε ελλιπή πρόσληψη. Ειδικότερα έχει υποτεθεί πως το να έχει

κανείς γενετικά καθορισμένη χαμηλή δραστηριότητα της CoA λιγάσης των λιπαρών οξέων ή/και της τύπου IV φωσφολιπάσης A2 σε συνδυασμό με χαμηλή διαιτητική διαθεσιμότητα ω-3, οδηγεί σε μειωμένη κυτταρική πρόσληψη ω-3 και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για κατάθλιψη (Ross, 2007).

Λόγω του αυξημένου κοινωνικού και οικονομικού κόστους της κατάθλιψης, έχει διατυπωθεί η ανάγκη για εναλλακτική αντικαταθλιπτική αγωγή σε σχέση με τη συνήθη θεραπεία, η οποία θα έχει λιγότερες παρενέργειες. Τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά θεωρείται πως παρέχουν μια τέτοια εναλλακτική (Tajalizadekhoob et al., 2011). Μελέτες έχουν δείξει ότι η συχνή κατανάλωση ψαριού μειώνει την πιθανότητα καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε σύγκριση με τη μη συχνή κατανάλωση (Hibbeln, 1998, Tanskanen et al., 2001, Timonen et al., 2004, Colangelo et al., 2009, Bountziouka et al., 2009, Suonimen-Taipale et al., 2010). Μερικές μελέτες δείχνουν άμεσα προστατευτική δράση των ω-3 στην κατάθλιψη (Colangelo et al., 2009) ενώ άλλες μελέτες δείχνουν ότι ένας χαμηλός λόγος ω-6/ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών είναι μεγάλης σημασίας (Adams et al., 1996, Lucas et al., 2011). Το να καθιερωθεί μια άποψη για αιτιότητα είναι πολύ δύσκολο στην επιδημιολογική έρευνα λόγω πολλών πιθανών συγχυτικών παραγόντων. Τα περισσότερα δεδομένα πάντως τείνουν προς την άποψη ότι η πρόσληψη ψαριού βοηθά στην προστασία ενάντια στην κατάθλιψη, αντίθετα από την άποψη ότι η κατάθλιψη μειώνει την πρόσληψη ψαριού (Timonen et al., 2004). Η συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών στο γενικό πληθυσμό μειώνει την εμφάνιση διαταραχών της διάθεσης ενώ ένας χαμηλότερος ρυθμός συμπτωμάτων παρατηρείται σε ασθενείς που ήδη έχουν διαταραχές διάθεσης ή προσωπικότητας (Stahl et al., 2008, Hakkarainen et al., 2004b, Ohara, 2005). Παρόλα αυτά τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών είναι αντιφατικά. Μερικές από αυτές έδειξαν σημαντικές βελτιώσεις στην κατάσταση των ασθενών (Su et al., 2003, Nemets et al., 2002, Osher et al., 2005), ενώ άλλες υπήρξαν διφορούμενες (Silvers et al., 2005, Grenyer et al., 2007, Rogers et al., 2008). Αυτή η διαφορά στα ευρήματα μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικότητα στον τύπο πολυακόρεστων λιπαρών και στη δόση που χρησιμοποιείται σε διάφορες μελέτες, στα σχετικά χαμηλά μεγέθη δειγμάτων, και στη χρήση μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων όπως η συμβουλευτική τόσο στα άτομα της ομάδας ελέγχου όσο και στην ομάδα παρέμβασης (Grenyer et al., 2007). Σε μία ανασκόπηση που διεξήχθη το 2006 αναφέρεται πως η συσχέτιση μεταξύ ω-3 λιπαρών και κατάθλιψης είναι συνεχής μεταξύ διαφόρων σχεδιασμών έρευνας, ομάδων μελέτης και πληθυσμών. Ωστόσο η μετανάλυση αναφέρει επίσης ότι δεν είναι ξεκάθαρο εάν η συμπληρωματική χορήγηση EPA ή/και DHA είναι αποτελεσματική για ασθενείς με κατάθλιψη γενικά ή μόνο σε αυτούς με μη ομαλώς χαμηλά επίπεδα EPA και DHA (Sontrop and Campbell, 2006).

Οι περισσότερες δοκιμές έχουν χρησιμοποιήσει έναν συνδυασμό EPA και DHA και δεν είναι ξεκάθαρο ποιο από τα δυο είναι πιο σημαντικό έναντι της κατάθλιψης ή εάν ο συνδυασμός τους είναι πιο σημαντικός, παρόλο που μια πρόσφατη μετανάλυση προτείνει πως το EPA είναι πιο αποτελεσματικό στη θεραπεία της κατάθλιψης αλλά χρειάζεται περεταίρω έρευνα σε αυτόν τον τομέα (Martins, 2009). Δεδομένου ότι μερικές μελέτες έχουν δείξει οφέλη κάποιων τροφίμων σε σχέση με τον κίνδυνο της κατάθλιψης, ενώ άλλες μελέτες επικεντρώθηκαν σε συγκεκριμένα λιπαρά οξέα σε σχέση με τον κίνδυνο κατάθλιψης και καμία μελέτη δεν έχει αξιολογήσει τα τρόφιμα και τα λιπαρά οξέα μαζί, ο στόχος της μελέτης της Meyer και των συνεργατών της ήταν να προσδιοριστεί εάν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ ομάδων τροφίμων καθώς και διαιτητικών πολυακόρεστων λιπαρών και κατάθλιψης. Η έρευνα κατέληξε στο ότι αυξημένες προσλήψεις λαχανικών, κρέατος, πουλερικών και EPA σε Αυστραλούς ενήλικες συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο κατάθλιψης, ενώ αυξημένες προσλήψεις μη αλκοολούχων ποτών, γάλακτος και DPA (d-φαινυλαναλίνη) συσχετίστηκαν με αύξηση της πιθανότητας ανάπτυξης κατάθλιψης, αλλά χρειάζεται περεταίρω έρευνα (Meyer et al., 2013).

ω-3 και κατάθλιψη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο:

Η χαμηλή διαιτητική πρόσληψη και τα χαμηλά επίπεδα ορού ή χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων σε ω-3 λιπαρά σχετίζονται με κατάθλιψη σε ασθενείς με (Armin et al., 2008, Frasure-Smith et al., 2004, Parker et al., 2006b) και χωρίς (Hibbeln, 1998, Kiecolt-Glaser et al., 2007, Sontrop and Campbell, 2006) στεφανιαία νόσο και με αυξημένο κίνδυνο καρδιακής θνησιμότητας (Kris-Etherton et al., 2002, Psota et al., 2006). Η κατανάλωση τροφίμων ή συμπληρωμάτων με EPA και DHA μπορεί να μειώνει τους καρδιακούς θανάτους σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (Anonymous, 1999, Albert et al., 2002, Burr et al., 1989, Leon et al., 2008), να βελτιώνει την κατάθλιψη και να ενισχύει την αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών (Lin and Su, 2007, Nemets et al., 2002). Ωστόσο, όταν εξετάστηκε εάν η ενίσχυση με ω-3 βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της σερτραλίνης στη μείζονα κατάθλιψη σε άτομα με στεφανιαία νόσο, δεν αναδείχθηκαν δεδομένα για την ανωτερότητα των ω-3 έναντι της σερτραλίνης και του placebo. Εάν υψηλότερες δόσεις EPA και DHA ή σερτραλίνης, μια μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία ή η χρήση ω-3 ως μονοθεραπεία μπορεί να βελτιώσει την κατάθλιψη σε ασθενείς με σταθεροποιημένη καρδιακή νόσο παραμένει άγνωστο (Carney et al., 2009). Πάντως μια μελέτη συμπέρανε μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ω-3 και κατάθλιψης σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, έναν πληθυσμό διακριτό από τους πιο άρρωστους, νοσοκομειακούς ασθενείς με ΟΣΣ. Επιπλέον, ελέγχθηκε ο ρόλος διαφόρων σημαντικών πιθανών συγχυτικών παραγόντων και μετρήθηκαν τα επίπεδα λιπαρών οξέων στις μεμβράνες των ερυθροκυττάρων (Carney and Freedland, 2003). Προκειμένου να βελτιωθούν οι στρατηγικές πρόληψης των καρδιαγγειακών, ορισμένοι έχουν προτείνει την παροχή συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο με διάγνωση κατάθλιψης (Frasure-Smith et al., 2004). Επειδή η κατάθλιψη αυξάνει τόσο τον καρδιαγγειακό κίνδυνο όσο και την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα (Rugulies, 2002, Blumenthal et al., 2003, Abramson et al., 2001), μια πιθανή μείωση στην εμφάνιση κατάθλιψης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο με λήψη συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών θα μπορούσε να οδηγεί σε λιγότερο δυσμενείς καρδιακές εκβάσεις. Παρόλα αυτά έχει υποστηριχθεί πως οι διαφορές στο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο φαίνεται να εξηγούν την συσχέτιση μεταξύ ω-3 λιπαρών και κατάθλιψης και έτσι ίσως δεν είναι δυνατόν με σιγουριά να πούμε πως η θεραπεία με ω-3 λιπαρά μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα κατάθλιψης σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Εφόσον το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο είναι ένας σημαντικός παράγοντας τόσο για μια πτωχή δίαιτα όσο και για την κατάθλιψη (Lorant et al., 2003), είναι πιθανό τα επίπεδα ω-3 να μη συσχετίζονται με τα συμπτώματα κατάθλιψης ανεξάρτητα από το κοινωνικοοικονιμικό επίπεδο (Johansson et al., 1998). Για να κατανοηθεί καλύτερα η πιθανή αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων ω-3 στη βελτίωση των συμπτωμάτων κατάθλιψης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, μελλοντικές μελέτες πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τους το ρόλο του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου σε αυτή τη συσχέτιση (Ali et al., 2009).

Λαμβάνοντας υπόψη συνολικά τα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών, υποστηρίζεται η συσχέτιση μεταξύ ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και κατάθλιψης. Παρόλα αυτά η αποτυχία του να προσδιοριστούν οι συγχυτικοί παράγοντες ή εκτενής προσπάθεια ελέγχου για συγχυτικούς παράγοντες δεν επιβεβαιώνει την απουσία συγχυτικών παραγόντων. Ενώ δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί η πιθανότητα η κατάθλιψη από μόνη της να προκαλεί αλλαγές είτε στην πρόσληψη είτε στη συγκέντρωση των ω-3 λιπαρών, είναι πιο πιθανό ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις ω-3 λιπαρών που οφείλονται σε μη ομαλό μεταβολισμό ή χαμηλή πρόσληψη, συνεισφέρουν σε μια ευαισθησία στην κατάθλιψη (Sontrop and Campbell, 2006). Περεταίρω έρευνα με μεγαλύτερα δείγματα και πιο καλό σχεδιασμό απαιτούνται για να παρέχουν μια αιτιολογική συσχέτιση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΣΚΟΠΟΣ

Όπως φαίνεται από τα βιβλιογραφικά δεδομένα που παρατέθηκαν ο ρόλος των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων στη δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου είναι αμφιλεγόμενος. Μάλιστα ενώ τα ω-3 λιπαρά οξέα είχαν αρχικά συμπεριληφθεί στις συστάσεις δευτερογενούς πρόληψης της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας το έτος 2002 για όλους τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο, πλέον στις πιο πρόσφατες συστάσεις του 2011, τα ω-3 λιπαρά οξέα συστήνονται μόνο για τους υπερλιπιδαιμικούς καρδιακούς ασθενείς.

Σκοπός της παρούσας μελέτης, ήταν να μελετήσει το ρόλο των ω3/ω-6 λιπαρών οξέων, μέσω της κατανάλωσης ψαριού και σπορελαίων, στον 10ετή κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ- ΥΛΙΚΟ

Η παρούσα εργασία αποτελεί μέρος μιας ευρύτερης επιδημιολογικής μελέτης (Greek Acute Coronary Syndrome, GREECS), στην οποία παρουσιάζονται πρωταρχικά ευρήματα, μιας και ο επανέλεγχος είναι εν εξελίξει. Αρχικός σκοπός της μελέτης GREECS ήταν η αποτίμηση του επιπολασμού και της ετήσιας επίπτωσης του ΟΣΣ και των χαρακτηριστικών και της αντιμετώπισης των ασθενών που πάσχουν από ΟΣΣ. Επιπλέον, δευτερογενείς σκοποί της έρευνας GREECS ορίστηκαν ο προσδιορισμός της σχέσης μεταξύ της προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή, συνηθειών του τρόπου ζωής και διαφόρων κλινικών, βιοχημικών και ψυχολογικών παραμέτρων αυτών των ασθενών και της βαρύτητας της νόσου όσο και της βραχυπρόθεσμης (30 ημέρες) και μακροπρόθεσμης (6,12 μήνες) πρόγνωσης. Η έρευνα ωστόσο προσφέρεται και για προοπτική παρακολούθηση. Ο 10ετής επανέλεγχος της μελέτης βρίσκεται ακόμη σε εξέλιξη και στοχεύει στο να προσδιορίσει την πρόγνωση και την επίπτωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων στη δεκαετία καθώς και τη σχέση αυτών με τις προαναφερθείσες παραμέτρους.

3.1 Δείγμα της μελέτης

Σε χρονικό διάστημα 12 μηνών (από 1η Οκτωβρίου 2003 έως 30 Σεπτεμβρίου 2004) έγινε καταγραφή σχεδόν όλων των ασθενών που εισήχθησαν στις καρδιολογικές κλινικές ή στα τμήματα επειγόντων περιστατικών 6 μεγάλων γενικών νοσοκομείων της Ελλάδας. Η συμμετοχή ανήλθε στο ποσοστό του 98% και τα νοσοκομεία αυτά συγκεκριμένα ήταν το Ιπποκράτειο νοσοκομείο Αθηνών (Α καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών) και τα γενικά νοσοκομεία της Λαμίας, Καρδίτσας, Χαλκίδας, Καλαμάτας και Ζακύνθου. Όλα τα νοσοκομεία, με εξαίρεση την περιοχή της Αθήνας, κάλυπταν ολόκληρο τον πληθυσμό των προαναφερθέντων περιοχών και οι περιοχές της Ελλάδας επιλέχθηκαν τυχαία ώστε να καλύπτουν ένα μεγάλο εύρος της χώρας. Στη μελέτη εισήχθησαν 2172 ασθενείς, οι οποίοι εδιαγνώσθησαν με ΟΣΣ στα επιλεγμένα νοσοκομεία. Από αυτούς 1649 (76%) ήταν άνδρες και 523 (24%) ήταν γυναίκες. Στη συγκεκριμένη ανάλυση, περιλαμβάνονται τα στοιχεία από 1175 ασθενείς με εκδήλωση ΟΣΣ (ηλικία ετών, άνδρες, γυναίκες), καθώς ο 10ετής επανέλεγχος δεν έχει ολοκληρωθεί ακόμη.

3.2 Κριτήρια διάγνωσης του Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου

Κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο πραγματοποιήθηκε ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών. Ένας καρδιολόγος της μελέτης ανέλαβε στη συνέχεια να αξιολογήσει τα κλινικά τους συμπτώματα. Με βάση τα αποτελέσματα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και της αξιολόγησης του καρδιολόγου οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε αυτούς που έπασχαν από ΟΕΜ με ανάσπαση του ST, ΟΣΣ χωρίς ανάσπαση του ST και σε αυτούς με άλλες αλλοιώσεις. Εκτός αυτών πραγματοποιήθηκαν εξετάσεις αίματος για την ανίχνευση νέκρωσης μυοκαρδιακών κυττάρων. Συγκεκριμένα μετρήθηκαν τα επίπεδα καρδιακής τροπονίνης Ι και του ΜΒ ισοενζύμου της κρεατινικής κινάσης (CPK). Τα δείγματα αίματος ελήφθησαν ύστερα από 6-9 ώρες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο και ξανά στις 12-24 ώρες εάν τα προηγούμενα δείγματα ήταν αρνητικά αλλά παρόλα αυτά η κλινική εικόνα ήταν αρκετά ύποπτη για παρουσία ΟΣΣ (Joint European Society of Cardiology and American College of Cardiology Committiee). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνοι οι ασθενείς με διάγνωση ΟΣΣ κατά την έξοδο από το νοσοκομείο (με έπαρμα Q ή χωρίς έπαρμα Q έμφραγμα του μυοκαρδίου και ασταθή στηθάγχη).

Ως ΟΣΣ θεωρήθηκε η παρουσία τυπικής αύξησης και βαθμιαίας πτώσης (τροπονίνη) ή ταχύτερης αύξησης και πτώσης (CPK-MB) βιοχημικών δεικτών της νέκρωσης των μυοκαρδιακών κυττάρων με ένα τουλάχιστον από τα παρακάτω: α) ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις (ασθενείς με ανάσπαση ή όχι του ST), β) συμβατά κλινικά συμπτώματα και/ή γ) ανάπτυξη παθολογικού επάρματος Q στο ηλεκτροκαρδιογράφημα. Η ασταθής στηθάγχη ορίστηκε ως η ύπαρξη ενός ή περισσοτέρων επεισοδίων στηθάγχης, μέσα στις προηγούμενες

48 ώρες, που αντιστοιχεί στην κατηγορία ΙΙΙ της ταξινόμησης του Braunwald (Braunwald, 1997).

3.3 Μετρήσιμα Χαρακτηριστικά

3.3.1 Κλινικά Χαρακτηριστικά

Για όλους τους ασθενείς ελήφθη ένα λεπτομερές ατομικό ιατρικό ιστορικό. Οι πληροφορίες αφορούσαν προηγούμενη νοσηλεία για καρδιαγγειακά νοσήματα (πχ στεφανιαία νόσο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή άλλη καρδιαγγειακή αιτία), παρουσία και αντιμετώπιση υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας, σακχαρώδους διαβήτη και νεφρικής νόσου. Εκτός από το ατομικό ελήφθη και πλήρες οικογενειακό ιατρικό ιστορικό το οποίο περιελάμβανε πληροφορίες για παρουσία στεφανιαίας νόσου, υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και σακχαρώδους διαβήτη σε συγγενείς πρώτου βαθμού (βιολογικοί γονείς, αδέρφια). Η παρουσία οικογενειακού ιστορικού πρώιμου (<55 ετών για τους άνδρες και <65 ετών για τις γυναίκες) ΟΕΜ, αιφνιδίου θανάτου, αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με μόσχευμα ή διαδερμικής αγγειοπλαστικής σε συγγενείς πρώτου βαθμού κατέτασσε τα άτομα σε αυτούς με θετικό οικογενειακό ιστορικό για στεφανιαία νόσο. Επίσης, ένα ιστορικό πρώιμης (<55 ετών για τους άνδρες και <65 ετών για τις γυναίκες) υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας, δυσλιπιδαιμίας και διαβήτη σε συγγενείς πρώτου βαθμού που ορίστηκαν με βάση τη λήψη ειδικής φαρμακευτικής αγωγής ή και απλή γνώση των διαταραχών, κατέτασσε τα άτομα σε αυτούς με θετικό οικογενειακό ιστορικό αυτών των νοσημάτων.

3.3.2 Ανθρωπομετρικά Χαρακτηριστικά

Κατά την έναρξη της μελέτης υπολογίστηκαν το ύψος και το βάρος με ακρίβεια 0,5cm και 100g αντίστοιχα, χωρίς υποδήματα. Με βάση αυτές τις μετρήσεις υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ως το ποιλίκο του βάρους (σε κιλά) προς το ύψος (σε μέτρα) στο τετράγωνο. Ως υπέρβαρα ορίστηκαν τα άτομα ΔΜΣ από 25 έως 29,9 Kg/m^2, ενώ ως παχύσαρκα, τα άτομα με ΔΜΣ μεγαλύτερο από 29,9kg/m^2. Τα άτομα με ΔΜΣ μικρότερο από 18,5 kg/m^2 θεωρούνται ελλιποβαρή ενώ φυσιολογικού βάρους θεωρούνται τα άτομα με ΔΜΣ από 18,5 kg/m^2 έως 24,9 kg/m^2.

3.3.3 Κοινωνικο-δημογραφικά Χαρακτηριστικά

Καταγράφηκαν χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το φύλο, η οικογενειακή κατάσταση, ο αριθμός των παιδιών, τα συνολικά έτη εκπαίδευσης, η επαγγελματική κατάσταση, η οικονομική κατάσταση των ασθενών κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριών ετών (προσωπική αναφορά). Για άτομα που δεν εργάζονταν χρησιμοποιήθηκε το μέσο οικογενειακό εισόδημα και για τους άνεργους το βασικό μηνιαίο επίδομα που χορηγείται από το κράτος.

3.3.4 Καπνιστικές Συνήθειες

Ως νυν καπνιστές θεωρήθηκαν τα άτομα που κάπνιζαν το λιγότερο ένα τσιγάρο την ημέρα ή διέκοψαν τα κάπνισμα μέσα στους προηγούμενους 12 μήνες. Τα άτομα που είχαν διακόψει το κάπνισμα περισσότερο από ένα χρόνο πριν ορίστηκαν ως πρώην καπνιστές. Όλοι οι υπόλοιποι συμμετέχοντες θεωρήθηκαν ως σπάνιοι ή μη καπνιστές. Επιπρόσθετα, καταγράφηκε και η παράμετρος της έκθεσης των ασθενών σε καπνό από το περιβάλλον (χώρος εργασίας, σπίτι, κοινόχρηστοι χώροι), για τουλάχιστον 30 λεπτά ημερησίως για τουλάχιστον 3 ημέρες την εβδομάδα.

3.3.5 Διατροφικές Συνήθειες

Για την αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών χρησιμοποιήθηκε ένα έγκυρο ημι-ποσοτικό ερωτηματολόγιο για τη συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων (Katsouyanni et al.,

1997), με το οποίο καταγράφηκε η κατανάλωση συγκεκριμένων τροφίμων: ακατέργαστα δημητριακά και παράγωγα, φρούτα και ξηροί καρποί, λαχανικά, ελαιόλαδο, γαλακτοκομικά προϊόντα, ψάρια, πουλερικά, πατάτες, όσπρια, αυγά, γλυκά, κόκκινο κρέας και παράγωγά του, κρασί, λίπος και το μέγεθος της μερίδας κατά μέσο όρο την εβδομάδα, κατά τη διάρκεια των δυο τελευταίων ετών. Έπειτα, αυτή η συχνότητα κατανάλωσης ανήχθη σε όρους μηνιαίας κατανάλωσης και υπολογίστηκε για κάθε ασθενή ένας ειδικός διατροφικός δείκτης (MedDiet Score, εύρος 0-55) που αξιολογούσε την προσαρμογή στη Μεσογειακή διατροφή, σύμφωνα πάντα με τη διατροφική πυραμίδα που είχε αναπτυχθεί ώστε να περιγράψει τη Μεσογειακή δίαιτα.

3.3.6 Σωματική δραστηριότητα

Η αξιολόγηση του επιπέδου σωματικής άσκησης έγινε μέσα από μια σειρά ερωτήσεων σχετικά με τη συχνότητα (φορές/εβδομάδα), τη διάρκεια (λεπτά κάθε φορά) και την ένταση της δραστηριότητας ή του αθλήματος. Όσοι ασθενείς δεν ανέφεραν καμία σωματική δραστηριότητα θεωρήθηκαν ως άτομα με καθιστική ζωή. Για τους ασθενείς με σωματική δραστηριότητα υπολογίστηκε ένας συνδυασμένος δείκτης, πολλαπλασιάζοντας στην ουσία την εβδομαδιαία συχνότητα, τη διάρκεια και την ένταση της σωματικής δραστηριότητας.

3.3.7 10ετής επανέλεγχος

Ο 10ετής επανέλεγχος πραγματοποιήθηκε με διαπροσωπική συνέντευξη οι οποίες καθορίστηκαν μέσω τηλεφωνικών προσκλήσεων, και κατά τις οποίες εξετάστηκαν τα ακόλουθα:

3.3.7.1 Θάνατος

Η μεταβλητή είναι δίτιμη και έχει πιθανές απαντήσεις Ναι/Όχι. Εάν η απάντηση ήταν Ναι τότε σημειωνόταν η ημερομηνία θανάτου και η αιτία θανάτου (Α.Ε.Ε, Στεφανιαία Νόσος/ΟΕΜ, Άλλη καρδιαγγειακή πάθηση, Κακοήθεια από, Λοίμωξη, Αυτοκτονία, Ατύχημα, Άλλο).

3.3.7.2 Νοσηλεία στη 10ετία

Η μεταβλητή είναι δίτιμη και έχει πιθανές απαντήσεις Ναι/Όχι. Εάν η απάντηση ήταν Ναι τότε σημειωνόταν η ημερομηνία νοσηλείας και η αιτία νοσηλείας (Α.Ε.Ε, Στεφανιαία Νόσος/ΟΕΜ, Καρδιακή ανεπάρκεια, Αρρυθμία, Κακοήθεια από, Λοίμωξη).

3.3.7.3 Αρτηριακή υπέρταση

Η μεταβλητή είναι δίτιμη με πιθανές απαντήσεις Ναι/Όχι. Εάν η απάντηση ήταν Ναι τότε σημειωνόταν το έτος διάγνωσης και η θεραπεία που ακολουθείται (Ειδική δίαιτα, Φάρμακα, Είδος φαρμάκων, Δόση φαρμάκων).

3.3.7.4 Υπερλιπιδαιμία

Η μεταβλητή είναι δίτιμη με πιθανές απαντήσεις Ναι/Όχι. Εάν η απάντηση ήταν Ναι τότε σημειωνόταν το έτος διάγνωσης και η θεραπεία που ακολουθείται (Ειδική δίαιτα, Φάρμακα, Είδος φαρμάκων, Δόση φαρμάκων).

3.3.7.5 Σακχαρώδης Διαβήτης

Η μεταβλητή είναι δίτιμη με πιθανές απαντήσεις Ναι/Όχι. Εάν η απάντηση ήταν Ναι τότε σημειωνόταν το έτος διάγνωσης και η θεραπεία που ακολουθείται (Ειδική δίαιτα, Φάρμακα, Είδος φαρμάκων, Δόση φαρμάκων).

3.3.7.6 Επιρροή οικονομικής κατάστασης στη λήψη της θεραπείας-Αντικατάσταση της φαρμακευτικής αγωγής λόγω κόστους

Οι μεταβλητές είναι δίτιμες με πιθανές απαντήσεις Ναι/Όχι.

3.3.7.7 Συχνότητα επίσκεψης στον ιατρό και τύπος ιατρείου

Οι συμμετέχοντες ερωτήθηκαν για το εάν επισκέπτονται το ίδιο συχνά το γιατρό τους (Ναι/Όχι), για τη συχνότητα επίσκεψης (καθόλου, ανά 3μηνο, ανά 6μηνο, ανά έτος, ανά 2ετία, σπάνια) και για τον τύπο ιατρείου που επιλέγουν (Ιδιωτικό, Νοσοκομειακό, Κανένα).

3.3.7.8 Ικανοποίηση από τις δημόσιες παροχές υγείας

Η μεταβλητή έχει πιθανές απαντήσεις: καθόλου, μερικώς, πολύ, πάρα πολύ)

3.3.7.9 Προβλήματα στη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής και διακοπή φαρμακευτικής αγωγής για τη στεφανιαία νόσο λόγω επιπλοκών

Οι συμμετέχοντες ερωτήθηκαν εάν έχουν αντιμετωπίσει πρόβλημα στη λήψη της φαρμακευτικής τους αγωγής (καθόλου, μερικώς, πολύ, πάρα πολύ) και εάν έχουν ποτέ διακόψει τη φαρμακευτική τους αγωγή για τη στεφανιαία νόσο λόγω επιπλοκών (Ναι/Όχι).

3.3.7.10 Παρουσία εμφυτευμένης συσκευής ή απεινιδωτή

Οι μεταβλητές είναι δίτιμες με πιθανές απαντήσεις Ναι/Όχι. Σε περίπτωση που η απάντηση ήταν Ναι τότε σημειωνόταν το έτος εμφύτευσης.

3.3.7.11 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Σημειωνόταν το ύψος και το βάρος με ακρίβεια 0,5cm και 100g αντίστοιχα, σύμφωνα με τη δήλωση του ασθενούς. Μια επιπλέον ερώτηση για το βάρος αφορά τη σύγκρισή του με το βάρος πριν από 10 χρόνια (Σταθερό, Μικρότερο, Μεγαλύτερο).

3.3.7.12 Επάγγελμα

Οι συμμετέχοντες ερωτήθηκαν εάν ασκούν κάποιο επάγγελμα το τελευταίο έτος και αν ναι τότε το είδος του επαγγέλματος.

3.3.7.13 Σωματική δραστηριότητα

Οι ερωτήσεις που τέθηκαν περιλαμβάνονται στο ερωτηματολόγιο IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) και είναι συγκεκριμένα:

1) Πόσες από τις τελευταίες επτά ημέρες της εβδομάδας πραγματοποιήθηκε σωματική δραστηριότητα μεγάλης έντασης (π.χ. άρση βαρών, σκάψιμο, αεροβική γυμναστική, έντονη ποδηλασία) και πόσο χρόνο αφιέρωσε σε αυτές σε μια από τις μέρες. Συμπεριλήφθηκε μόνο η σωματική δραστηριότητα που διήρκησε για τουλάχιστον 10 λεπτά.
2) Πόσες από τις τελευταίες επτά ημέρες της εβδομάδας πραγματοποιήθηκε σωματική δραστηριότητα μέτριας έντασης (π.χ. μεταφορά ελαφρού φορτίου, ποδηλασία σε μέτρια ένταση, διπλό τένις) και πόσο χρόνο αφιέρωσε σε αυτές σε μια από τις μέρες. Συμπεριλήφθηκε μόνο η σωματική δραστηριότητα που διήρκησε για τουλάχιστον 10 λεπτά.
3) Πόσες από τις τελευταίες επτά ημέρες της εβδομάδας περπάτησε για τουλάχιστον δέκα λεπτά και πόσο χρόνο αφιέρωσε για περπάτημα σε κάποια από αυτές τις μέρες.
4) Πόσο χρόνος αφιερώθηκε σε καθιστικές δραστηριότητες συνολικά στις τελευταίες επτά μέρες της εβδομάδας (πχ καθιστός στο γραφείο, με φίλους, διαβάζοντας, ή καθιστός ή ξαπλωμένος βλέποντας τηλεόραση).

3.3.7.14 Καπνιστικές συνήθειες

Ως νυν καπνιστές θεωρήθηκαν τα άτομα που κάπνιζαν το λιγότερο ένα τσιγάρο την ημέρα ή διέκοψαν τα κάπνισμα μέσα στους προηγούμενους 12 μήνες. Ερωτήθηκε και ο αριθμός των τσιγάρων την ημέρα και η διάρκεια (σε έτη) του καπνίσματος. Τα άτομα που είχαν διακόψει το κάπνισμα περισσότερο από ένα χρόνο πριν ορίστηκαν ως πρώην καπνιστές. Όλοι οι υπόλοιποι συμμετέχοντες θεωρήθηκαν ως σπάνιοι ή μη καπνιστές. Επιπρόσθετα, καταγράφηκε και η παράμετρος της έκθεσης των ασθενών σε καπνό από το περιβάλλον (χώρος εργασίας, σπίτι, κοινόχρηστοι χώροι), για τουλάχιστον 30 λεπτά ημερησίως και για τουλάχιστον 5 ημέρες την εβδομάδα.

3.3.7.15 Διατροφικές συνήθειες

Υπολογίστηκε για κάθε συμμετέχοντα το MedDiet Score, το οποίο αποτελείται από 11 συνιστώσες, οι 9 από τις οποίες αντιπροσωπεύονται από τις εξής ομάδες τροφίμων: δημητριακά ολικής αλέσεως, πατάτες, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ψάρι, κόκκινο κρέας και παράγωγα, πουλερικά, γαλακτοκομικά πλήρη σε λιπαρά (μερίδες/εβδομάδαα) και 2 από τις οποίες αντιπροσωπεύονται από την καθημερινή χρήση ελαιολάδου στη μαγειρική ανά εβδομάδα και την καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ. Η βαθμολόγηση κάθε συνιστώσας κυμαίνεται από 0 έως 5. Όσον αφορά τις συνιστώσες που θεωρείται ότι βρίσκονται πιο κοντά στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο (δημητριακά ολικής αλέσεως, πατάτες, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ψάρι, ελαιόλαδο), η βαθμολογία αυξάνεται όταν αυξάνεται και η κατανάλωση. Αντίθετα όσον αφορά συνιστώσες που θεωρείται ότι βρίσκονται πιο μακριά από το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο (κόκκινο κρέας και προϊόντα του, πουλερικά, γαλακτοκομικά πλήρη σε λιπαρά) η βαθμολογία μειώνεται όσο αυξάνεται η κατανάλωση. Η κατανάλωση αλκοόλ βαθμολογείται διαφορετικά. Συγκεκριμένα, η κατανάλωση <300mL αλκοόλ/ημέρα βαθμολογείται με 5, η κατανάλωση 300mL/ημέρα με 4, η κατανάλωση 400mL/ημέρα με 3, η κατανάλωση 500mL/ημέρα με 2, η κατανάλωση 600mL/ημέρα με 1 και τέλος, η κατανάλωση >700 ή 0mL/ημέρα με 0, δεδομένου ότι 100mL= 1 ποτήρι 12%. Έτσι η βαθμολογία που μπορεί κάποιος να συγκεντρώσει κυμαίνεται από 0-55.

ΤΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟ ΣΚΟΡ (MedDiet Score)						
Πόσο συχνά καταναλώνετε τα παρακάτω τρόφιμα;	**Συχνότητα Κατανάλωσης (μερίδες/εβδομάδα)**					
1. Δημητριακά ολικής αλέσεως (πχ ψωμί, ζυμαρικά, ρύζι, κλπ)	Ποτέ	1-6	7-12	13-18	19-31	>32
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
2. Πατάτες	Ποτέ	1-4	5-8	9-12	13-18	>18
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
3. Φρούτα και χυμούς	Ποτέ	1-4	5-8	9-15	16-21	>22
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
4. Λαχανικά και σαλάτες	Ποτέ	1-6	7-12	13-20	21-32	>33
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
5. Όσπρια	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
6. Ψάρι και σούπες	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
7. Κόκκινο κρέας και προϊόντα του	≤1	2-3	4-5	6-7	8-10	>10
	5	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**
8. Πουλερικά	≤3	4-5	5-6	7-8	9-10	>10
	5	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**
9. Γαλακτοκομικά πλήρη σε λιπαρά	≤10	11-15	16-20	21-28	29-30	>30

	5	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**
10. Ελαιόλαδο στην καθημερινή μαγειρική	Ποτέ	Σπάνια	<1	1-3	3-5	καθημερινά
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
11. Αλκοολούχα ποτά (mL/ημέρα, 100mL=1 ποτήρι 12%)	<300	300	400	500	600	>700 ή 0
	5	**4**	**3**	**2**	**1**	**0**

Ακόμη, αξιολογήθηκε η συχνότητα κατανάλωσης πρωινού, δεκατιανού, μεσημεριανού, απογευματινού, βραδινού και προ ύπνου γεύματος (σπάνια, 1-2 φορές εβδομάδα, 3-5 φορές την εβδομάδα και σχεδόν καθημερινά). Επιπλέον, αξιολογήθηκαν η ώρα κατανάλωσης πρωινού γεύματος (μη κατανάλωση, <6:00, 6:00-8:00, 08:00-10:00, >10:00), η διάρκεια του μεσημεριανού και βραδινού γεύματος (0-15 min, 15-30 min, 30-45 min, 45-60 min, >60 min), η κατανάλωση αλκοόλ με το μεσημεριανό ή και το βραδινό και το είδος του αλκοολούχου ποτού που καταναλώνεται (μη κατανάλωση, κρασί κόκκινο, κρασί άσπρο, μπύρα, άλλο αλκοολούχο ποτό). Επιπρόσθετα, εκτιμήθηκε η συχνότητα παράλειψης κάποιου γεύματος λόγω φόρτου εργασίας (<1 φορά/ 3μηνο, 1-3 φορές/ μήνα, 2-4 φορές/ εβδομάδα, σχεδόν κάθε μέρα) καθώς και η συχνότητα κατανάλωσης τροφής ταυτόχρονα με την τέλεση εργασίας (όχι στα διαλείμματα) (σπάνια, 1-2 φορές εβδομάδα, 3-5 φορές την εβδομάδα και σχεδόν καθημερινά). Στη συνέχεια, αξιολογήθηκε η συχνότητα κατανάλωσης τροφής μπροστά στην τηλεόραση (<1 φορά/ 3μηνο, 1-3 φορές/ μήνα, 2-4 φορές/ εβδομάδα, σχεδόν κάθε μέρα). Αξιολογήθηκε και η κατανάλωση τροφής κάτω από συνθήκες πίεσης (βιασύνη, άγχος), και σε όρθια στάση ή κατά το περπάτημα (σπάνια, 1-2 φορές εβδομάδα, 3-5 φορές την εβδομάδα και σχεδόν καθημερινά). Ύστερα εκτιμήθηκε, η συχνότητα κατανάλωσης γευμάτων χωρίς συντροφιά (σπάνια, μερικές φορές την εβδομάδα, κάποιο γεύμα της ημέρας, σχεδόν όλα τα γεύματα), η συχνότητα εμφάνισης δυσφορίας λόγω κατανάλωσης γεύματος που είναι πιο βαρύ (<1 φορά/ 3μηνο, 1-4 φορές/ μήνα, 2-4 φορές/ εβδομάδα, σχεδόν κάθε μέρα). Μια άλλη παράμετρος που εκτιμήθηκε ήταν η συχνότητα συμμετοχής στην προετοιμασία των γευμάτων (σπάνια, μερικές φορές την εβδομάδα, κάποιο γεύμα της ημέρας, σχεδόν όλα τα γεύματα). Επίσης αξιολογήθηκε η συχνότητα κατανάλωσης (σπάνια, 1-2 φορές/ εβδομάδα, 3-5 φορές/ εβδομάδα, σχεδόν κάθε μέρα) διαφόρων ειδών πρωινού γεύματος (καφές ή τσάι χωρίς ζάχαρη, καφές ή τσάι με ζάχαρη, 1 ποτήρι γάλα ή 1 κεσεδάκι γιαούρτι, 1 ποτήρι χυμό, φρυγανιές ή κουλουράκια ή δημητριακά πρωινού, φρούτο, ψωμί με τυρί, ψωμί με μέλι ή μαρμελάδα, τοστ, κρουασάν, κέικ, άλλα αρτοποιήματα, αβγά, ομελέτα, αλλαντικά). Ύστερα, σημειώθηκε η κατανάλωση ορατού λίπους από το κρέας (όλο, περισσότερο, μέρος, καθόλου) και η ποσότητα κατανάλωσης αλκοόλ τις καθημερινές (0-1, 2-4, 5-10, 11-15, >16) και τα Σαββατοκύριακα (0, 1, 2-4, 5-8, >8), καθώς και ο τύπος κρασιού που καταναλώνεται συχνά (σε περίπτωση που καταναλώνεται κρασί) (πιο συχνά λευκό, πιο συχνά κόκκινο, κόκκινο και λευκό). Τέλος αξιολογήθηκε η συχνότητα κατανάλωσης φαγητού απ έξω, πρωινού και γευμάτων με συντροφιά για τον τελευταίο μήνα (ποτέ/σπάνια, 1-3 φορές/μήνα, 1-2 φορές/εβδομάδα, 3-6 φορές/εβδομάδα, 1 φορά/ημέρα, ≥ 2 φορές/ημέρα).

3.3.7.16 Βραδινός και μεσημεριανός ύπνος

Οι συμμετέχοντες ερωτούνταν για τη διάρκεια του βραδινού τους ύπνου (ώρες) και το χρονικό διάστημα μεταξύ βραδινού/προ ύπνου γεύματος και βραδινού ύπνου (λεπτά). Όσον αφορά το μεσημεριανό ύπνο ερωτούνταν για τη συχνότητά του (σχεδόν ποτέ, στις διακοπές, κάποιες φορές την εβδομάδα, σχεδόν κάθε μέρα) καθώς και τη διάρκειά του (λεπτά).

3.3.7.17 Ψυχολογική αξιολόγηση

Ζητήθηκε από τους ασθενείς να εκφράσουν την ψυχολογική τους κατάσταση μέσα στο τελευταίο τρίμηνο. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν δυο αυτοσυμπληρούμενα ερωτηματολόγια: Η πρώτη κλίμακα που χρησιμοποιήθηκε ήταν αυτή του ZDRS (Zung Self

Rating Depression), η οποία αποτελείται από 20 συνιστώσες που αποτιμούν και κατατάσσουν την κατάθλιψη. Η βαθμολογία κάθε συνιστώσας κυμαίνεται από 1-4 ανάλογα με τη συχνότητα που απαντούν οι εθελοντές πως τους αντιπροσωπεύει η κάθε συνιστώσα για τους τελευταίους 3 μήνες (Σχεδον ποτέ, Μερικές φορές, Συχνά, Σχεδόν πάντοτε). Η συνολική βαθμολογία του εθελοντή κυμαίνεται από 20-80. Ένα σκορ 25-49 αξιολογείται ως φυσιολογικό, ένα σκορ 50-59 αντιπροσωπεύει ήπια κατάθλιψη, ένα σκορ 60-69 μέτρια κατάθλιψη ενώ 70 και άνω μείζονα κατάθλιψη (Fountoulakis K.N. et al., 2007). Το δεύτερο ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση του άγχους ήταν το STAI. Περιλαμβάνει 20 συνιστώσες σχετικά με το πώς αισθάνεται γενικότερα ο ασθενής. Η βαθμολογία κυμαίνεται από 1-4 ανάλογα με τη συχνότητα της κάθε φράσης (Σχεδόν ποτέ, Μερικές φορές, Συχνά, Σχεδόν πάντοτε). Η συνολική βαθμολογία του εξεταζόμενου κυμαίνεται από 20-80 (Fountoulakis, 2006).

3.3.7.18 Αυτοεκτίμηση του επιπέδου υγείας

Το EQ-5D είναι ένα εργαλείο περιγραφής της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία, μη ειδικό για κάποια ασθένεια. Συμπληρώνεται από τον ίδιο τον εθελοντή, ή από τον ειδικό πρόσωπο με πρόσωπο με τον εθελοντή, ή ακόμα και μέσω τηλεφωνικής συνέντευξης όπως έγινε και στην προκειμένη περίπτωση και αξιολογεί τη λειτουργικότητα σε 5 τομείς: την κινητικότητα, την αυτοεξυπηρέτηση, τις συνήθεις δραστηριότητες, την αίσθηση πόνου ή δυσφορίας, το άγχος-κατάθλιψη. Για κάθε τομέα υπάρχουν 3 επίπεδα λειτουργικότητας: Δεν έχω κανένα πρόβλημα, Έχω κάποια προβλήματα, Έχω πολλά προβλήματα-σοβαρή ανικανότητα. Επιπλέον συνοδεύεται και από μια οπτική κλίμακα στην οποία ο εθελοντής καλείται να αξιολογήσει την κατάσταση της υγείας του. Η κλίμακα βαθμολογείται από το 0 (χειρότερη κατάσταση που μπορεί να φανταστεί) έως το 100 (καλύτερη κατάσταση που μπορεί να φανταστεί.

3.4 Βιοηθική

Η παρούσα έρευνα πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι (1989). Η έρευνα αυτή έλαβε έγκριση από την επιτροπή βιοηθικής της Α' Καρδιολογικής Κλινικής του Ιπποκρατείου ΓΝΑ. Οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τους σκοπούς της μελέτης και συναίνεσαν εγγράφως για τη συμμετοχή τους.

3.5 Στατιστική Ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση και οι κατηγορικές μεταβλητές ως συχνότητες. Ο έλεγχος των υποθέσεων των συνεχών ποσοτικών μεταβλητών που ακολουθούσαν την κανονική κατανομή, ύστερα από γραφικό έλεγχο έγινε με το κριτήριο t-test του Student. Ο έλεγχος των υποθέσεων για τις κατηγορικές μεταβλητές έγινε με τη χρήση του κριτηρίου X^2. Συγκεκριμένα, το κριτήριο t-test χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο των συσχετίσεων της ηλικίας και του ΔΜΣ, με την εμφάνιση ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου στη δεκαετία, ενώ ο συντελεστής συσχέτισης X^2 χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο των συσχετίσεων μεταξύ του φύλου, του καπνίσματος, του οικογενειακού ιστορικού, της υπέρτασης, της υπερχοληστερολαιμίας, της υπερτριγλυκεριδαιμίας, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, της παχυσαρκίας, της σωματικής δραστηριότητας και της εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου στη δεκαετία. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση βάσει του υπολογισμού σχετικών λόγων και των αντίστοιχων 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης (ΔΕ) για να εξακριβωθεί η σχέση της κατανάλωσης τοφίμων πλούσιων σε ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα με την πιθανότητα παρουσίας καρδιαγγειακού επεισοδίου στη δεκαετία. Για την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση λήφθηκαν υπόψη ως συγχυστές: η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό, η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η παχυσαρκία και η σωματική δραστηριότητα. Το κριτήριο Hosmer-Lemeshow χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να αξιολογηθεί η καλή προσαρμογή του υποδείγματος της λογαριθμιστικής παλινδρόμησης. Όλα τα p που παρουσιάζονται συγκρίνονται με το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%.

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό IBM SPSS Statistics 21 (IBM Hellas).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα αφορούν μια ενδιάμεση φάση της μελέτης GREECS (1175 από τους 2175 ασθενείς του αρχικού δείγματος), καθώς η μελέτη βρίσκεται ακόμη σε εξέλιξη.

4.1 Περιγραφικά χαρακτηριστικά

Στον **Πίνακα 4.1** παρουσιάζονται τα κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη δείγματος κατά την έναρξη της μελέτης GREECS, συγκριτικά με την επανεμφάνιση ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία.

Πίνακας 4.1: Κοινωνικό-δημογραφικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη δείγματος κατά την έναρξη της μελέτης GREECS, συγκριτικά με την επανεμφάνιση ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία

	Καρδιαγγειακό συμβάν	Όχι καρδιαγγειακό συμβάν	P
N (αριθμός συμμετεχόντων)	610	565	
Ηλικία (έτη)	68,67±12,7	63,12±11,8	<0,001
Φύλο			0,227
Άρρεν	474 (51,2%)	451 (48,8%)	
Θήλυ	127 (55,7%)	101 (44,3%)	
Οικογενειακή κατάσταση			<0,001
Άγαμος	26 (53,1%)	23 (26,9%)	
Έγγαμος	470 (49,1%)	487 (50,9%)	
Διαζευγμένος	15 (65,2%)	8 (34,8%)	
Χήρος	63 (71,6%)	25 (28,4%)	
Έτη σχολικής εκπαίδευσης	7,27±4,2	8,28±4,3	<0,001
Οικονομική κατάσταση			0,109
Κακή	44 (61,1%)	28 (38,9%)	
Μέτρια	314 (52,3%)	286 (47,7%)	
Καλή	140 (46,5%)	161 (53,5%)	
Πολύ καλή	13 (56,5%)	10 (43,5%)	

Τα ποσοτικά δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση
Τα ποιοτικά δεδομένα παρουσιάζονται ως συχνότητες n (%)
Οι τιμές p προέκυψαν από τον έλεγχο t-test ή X^2

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ανάλυσης, τα άτομα που εμφάνισαν καρδιαγγειακό επεισόδιο στη 10ετία συγκριτικά με τα άτομα που δεν εμφάνισαν καρδιαγγειακό επεισόδιο στη δεκαετία διέφεραν σημαντικά ως προς την ηλικία (p<0,001), την οικογενειακή κατάσταση (p<0,001) και τα έτη σπουδών (p<0,001). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς, οι οποίοι μέσα στη 10ετία επανεμφάνισαν καρδιαγγειακό επεισόδιο (θανατηφόρο ή μη) ήταν ηλικιακά μεγαλύτεροι σε σχέση με τους ασθενείς που δεν παρουσίασαν κάποιο αντίστοιχο επεισόδιο. Επίσης, οι άγαμοι, οι διαζευγμένοι και οι χήροι είχαν μεγαλύτερα ποσοστά επανεμφάνισης καρδιακού επεισοδίου συγκριτικά με τους έγγαμους. Αναφορικά με τα έτη σπουδών, οι ασθενείς με περισσότερα χρόνια εκπαίδευσης φάνηκαν πιο προστατευμένοι μέσα στη 10ετία.

Στον **Πίνακα 4.2** παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής του υπό μελέτη δείγματος κατά την έναρξη της μελέτης GREECS, συγκριτικά με την επανεμφάνιση ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία.

Πίνακας 4.2: Χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής του υπό μελέτη δείγματος κατά την έναρξη της μελέτης GREECS, συγκριτικά με την επανεμφάνιση ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία			
	Καρδιαγγειακό συμβάν	Όχι καρδιαγγειακό συμβάν	P
N (αριθμός συμμετεχόντων)	610	565	
Σωματική δραστηριότητα στην ένταξη στη μελέτη			0,080
Όχι	355 (53,5%)	308 (46,5%)	
Ναι	196 (48,0%)	212 (52,0%)	
Κάπνισμα στην ένταξη στη μελέτη			0,007
Όχι	415 (54,2%)	350 (45,8%)	
Ναι	165 (45,6%)	197 (54,4%)	
Μεσογειακή διατροφή στην ένταξη στη μελέτη (MedDiet Score:0-55)			0,802
Χαμηλή προσκόλληση (σκορ:0-29)	239 (52,4%)	217 (47,6%)	
Μέτρια προσκόλληση (σκορ:30-33)	190 (50,8%)	184 (49,2%)	
Υψηλή προσκόλληση (σκορ:34-55)	172 (53,3%)	151 (46,7%)	
Κατανάλωση ψαριού στην ένταξη στη μελέτη			0,097
Καθόλου	62 (55,4%)	40 (44,6%)	
Μικρή (1-2 φορές/εβδομάδα)	360 (50,6%)	352 (49,4%)	
Μέτρια (3-5 φορές/εβδομάδα)	129 (51,2%)	123 (48,8%)	
Υψηλή (>5 φορές/εβδομάδα)	50 (64,9%)	27 (35,1%)	
Κατανάλωση σπορελαίου στην ένταξη στη μελέτη			0,003
Όχι	303 (55,9%)	239 (44,1%)	
Ναι	123 (44,9%)	151 (55,1%)	

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως συχνότητες n (%)
Οι τιμές p προέκυψαν από τον έλεγχο X^2

Στον πίνακα φαίνεται μία οριακά (p=0,080) αρνητική συσχέτιση μεταξύ σωματικής δραστηριότητας και επανεμφάνισης επεισοδίου στη 10ετία (θανατηφόρου ή μη), ενώ δεν παρατηρείται προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής διατροφής και της κατανάλωσης ψαριού. Αναφορικά με τις καπνιστικές συνήθειες, παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά (p=0,007) μεταξύ των ασθενών που επανεμφάνισαν μέσα στη 10ετία καρδιαγγειακό επεισόδιο (θανατηφόρο ή μη) και των ασθενών που δεν παρουσίασαν κάποιο αντίστοιχο επεισόδιο. Συγκεκριμένα, οι καπνιστές είχαν μικρότερα ποσοστά επανεμφάνισης καρδιακού επεισοδίου συγκριτικά με τους μη καπνιστές. Τέλος, σχετικά με την κατανάλωση σπορελαίου (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών), φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (p=0,003) μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν καρδιαγγειακό επεισόδιο (θανατηφόρο ή μη) στη 10ετία, με αυτούς που κατανάλωναν σπορέλαιο (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών) να έχουν μικρότερα ποσοστά επανεμφάνισης καρδιακού επεισοδίου συγκριτικά με αυτούς που δεν κατανάλωναν.

Στον **Πίνακα 4.3** παρουσιάζονται τα κλινικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη δείγματος κατά την έναρξη της μελέτης GREECS, συγκριτικά με την επανεμφάνιση ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία.

Πίνακας 4.3: Κλινικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη δείγματος κατά την έναρξη της μελέτης GREECS, συγκριτικά με την επανεμφάνιση ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία

	Καρδιαγγειακό συμβάν	Όχι καρδιαγγειακό συμβάν	P
N (αριθμός συμμετεχόντων)	610	565	
Δείκτης Μάζας Σώματος (Kg/m^2)	27,6±3,9	27,5±3,7	0,836
Παχυσαρκία			0,203
Φυσιολογικό/Υπερβάλλον βάρος	428 (51,2%)	408 (48,8%)	
Παχυσαρκία	140 (55,8%)	111 (44,2%)	
Οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου			0,386
Όχι	359 (52,3%)	336 (47,7%)	
Ναι	197 (49,6%)	200 (50,4%)	
Υπέρταση			<0,001
Νορμοτασικοί	259 (46,1%)	303 (53,9%)	
Υπερτασικοί	324 (56,7%)	247 (43,3%)	
Υπερχοληστερολαιμία			0,804
Φυσιολογικοί	290 (54,0%)	247 (46,0%)	
Υπερχοληστερολαιμικοί	248 (53,2%)	218 (46,8%)	
Υπερτριγλυκεριδαιμία			0,381
Φυσιολογικοί	359 (52,4%)	326 (47,6%)	
Υπερτριγλυκεριδαιμικοί	175 (55,4%)	141 (44,6%)	
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2			<0,001
Φυσικολογικοί	354 (47,6%)	389 (52,4%)	
Διαβητικοί	195 (60,6%)	12 (39,4%)	

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως συχνότητες n (%). Οι τιμές p προέκυψαν από τον έλεγχο X^2

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ύπαρξης υπέρτασης (p<0,001) και σακχαρώδους διαβήτη (p<0,001) στην εμφάνιση δεύτερου καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) κατά τη διάρκεια της 10ετούς παρακολούθησης.

4.2 Πολυπαραγοντική ανάλυση

Στον **Πίνακα 4.4** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων μέσω του ψαριού στο υπό μελέτη δείγμα, κατά την ένταξη στη μελέτη.

Πίνακας 4.4: Αποτελέσματα ανάλυσης επιβίωσης για τη διερεύνηση της σχέσης κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων μέσω του ψαριού, στην ένταξη στη μελέτη, με την πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία

Ανεξάρτητες Μεταβλητές	Μοντέλο 1	Μοντέλο 2	Μοντέλο 3
Κατανάλωση ψαριού	1,059 (0,898-1,250)	1,005 (0,838-1,205)	1,108 (0,899-1,366)
Ηλικία (έτη)	1,037 (1,027-1,047)	1,034 (1,023-1,045)	1,033 (1,019-1,046)
Φύλο (Άρρεν/Θήλυ)	0,987 (0,729-1,336)	0,965 (0,699-1,333)	0,768 (0,534-1,105)
Σωματική δραστηριότητα (Όχι/Ναι)		0,862 (0,668-1,112)	0,744 (0,557-0,993)
Κάπνισμα (Όχι/Ναι)		0,902 (0,678-1,199)	0,956 (0,686-1,333)
Παχυσαρκία (Φυσιολογικό-Υπερβάλλον βάρος/Παχυσαρκία)			1,223 (0,878-1,702)
Οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι)			1,122 (0,836-1,507)
Υπέρταση (Νορμοτασικοί/Υπερτασικοί)			1,310 (0,980-1,750)
Υπερχοληστερολαιμία (Φυσιολογικοί/Υπερχοληστερολαιμικοί)			1,151 (0,867-1,529)
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (Φυσιολογικοί/Διαβητικοί)			1,506 (1,100-2,060)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως Σχετικός Λόγος (95%Διάστημα Εμπιστοσύνης) όπως προέκυψαν από πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση

Σύμφωνα με την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, όταν ελήφθησαν υπόψη ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες η ηλικία και το φύλο, φάνηκε ότι ο Σχετικός Λόγος για την κατανάλωση ψαριού είναι 1,059 (95% ΔΕ= 0,898-1,250), αλλά η συσχέτιση δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Όταν ελήφθησαν υπόψη ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες: η ηλικία, το φύλο, η σωματική δραστηριότητα και οι καπνιστικές συνήθειες, φάνηκε ότι ο Σχετικός Λόγος για την κατανάλωση ψαριού είναι 1,005 (95% ΔΕ= 0,838-1,205), χωρίς πάλι η συσχέτιση να είναι στατιστικά σημαντική. Τέλος, όταν στο υπόδειγμα συμπεριλήφθηκαν ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες: η ηλικία, το φύλο, η σωματική δραστηριότητα, οι καπνιστικές συνήθειες, η παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, φάνηκε ότι ο

Σχετικός Λόγος για την κατανάλωση ψαριού είναι 1,108 (95% ΔΕ= 0,899-1,366), αλλά η συσχέτιση δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Στον **Πίνακα 4.5** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων μέσω του ψαριού, ανά συχνότητα κατανάλωσης την εβδομάδα, στο υπό μελέτη δείγμα, κατά την ένταξη στη μελέτη.

Πίνακας 4.5: Αποτελέσματα ανάλυσης επιβίωσης για τη διερεύνηση της σχέσης κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων μέσω του ψαριού (ανά συχνότητα κατανάλωσης/εβδομάδα), στην ένταξη στη μελέτη, με την πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία

Ανεξάρτητες Μεταβλητές	Μοντέλο 1	Μοντέλο 2	Μοντέλο 3
Κατανάλωση ψαριού			
Καθόλου (κατηγορία αναφοράς)	1,00	1,00	1,00
Μικρή (1-2 φορές/εβδομάδα)	0,715 (0,387-1,321)	0,800 (0,397-1,611)	0,520 (0,233-1,161)
Μέτρια (3-5 φορές/εβδομάδα)	0,545 (0,329-0,902)	0,638 (0,352-1,155)	0,478 (0,241-0,948)
Υψηλή (>5 φορές την εβδομάδα)	0,525 (0,304-0,904)	0,602 (0,320-1,131)	0,452 (0,217-0,943)
Ηλικία (έτη)	1,038 (1,028-1,048)	1,035 (1,023-1,046)	1,034 (1,020-1,047)
Φύλο (Άρρεν/Θήλυ)	0,969 (0,715-1,313)	0,951 (0,688-1,314)	0,752 (0,522-1,083)
Σωματική δραστηριότητα (Όχι/Ναι)		0,854 (0,661-1,103)	0,731 (0,547-0,978)
Κάπνισμα (Όχι/Ναι)		0,889 (0,668-1,184)	0,934 (0,668-1,304)
Παχυσαρκία (Φυσιολογικό-Υπερβάλλον βάρος/Παχυσαρκία)			1,232 (0,883-1,718)
Οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι)			1,138 (0,847-1,529)
Υπέρταση (Νορμοτασικοί/Υπερτασικοί)			1,293 (0,966-1,730)
Υπερχοληστερολαιμία (Φυσιολογικοί/Υπερχοληστερολαιμικοί)			1,172 (0,881-1,558)
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (Φυσιολογικοί/Διαβητικοί)			1,512 (1,104-2,071)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως Σχετικός Λόγος (95%Διάστημα Εμπιστοσύνης) όπως προέκυψαν από πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση

Σύμφωνα με την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, αφού ελήφθησαν υπόψη οι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες: ηλικία, φύλο, σωματική δραστηριότητα, καπνιστικές συνήθειες, παχυσαρκία, οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, φάνηκε ότι ο Σχετικός Λόγος για την κατανάλωση ψαριού 1-2 φορές/εβδομάδα είναι 0,520 (95% ΔΕ= 0,233-1,161), αλλά η συσχέτιση δεν ήταν στατιστικά σημαντική, για την κατανάλωση ψαριού 3-5 φορές/εβδομάδα είναι 0,478 (95% ΔΕ=0,241-0,948), με τη συσχέτιση να είναι στατιστικά σημαντική (p=0,034) και για την κατανάλωση ψαριού περισσότερες από 5 φορές/εβδομάδα είναι 0,452 (95% ΔΕ= 0,217-0,943), με τη συσχέτιση να είναι στατιστικά σημαντική (p=0,034). Από τα δυο τελευταία ευρήματα προκύπτει ότι τα άτομα που κατανάλωναν ψάρι 3-5 φορές/εβδομάδα και περισσότερο από 5 φορές/εβδομάδα είχαν 52,2% και 54,8% αντίστοιχα, σημαντικά μικρότερη πιθανότητα να επανεμφανίσουν καρδιαγγειακό επεισόδιο (θανατηφόρο ή μη) στη 10ετία.

Στις παρακάτω αναλύσεις, διερευνήθηκε μέσω ποιας ευεργετικής τους επίδρασης τα ω-3 λιπαρά οξέα ενδέχεται να είναι προστατευτικά στη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών.

Στον **Πίνακα 4.6** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων μέσω του ψαριού κατά την ένταξη στη μελέτη, διακρίνοντας το υπό μελέτη δείγμα ανάλογα με την παρουσία ή μη υπερτριγλυκεριδαιμίας.

Πίνακας 4.6: Αποτελέσματα ανάλυσης επιβίωσης για τη διερεύνηση της σχέσης κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων μέσω του ψαριού, στην ένταξη στη μελέτη, με την πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία, ανάλογα με την παρουσία ή μη υπερτριγλυκεριδαιμίας

Ανεξάρτητες Μεταβλητές	Φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων (TGL<150mg/dL) Μοντέλο 1	Μη φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων (TGL ≥150mg/dL) Μοντέλο 2
Κατανάλωση ψαριού	1,049 (0,817-1,348)	1,073 (0,720-1,600)
Ηλικία (έτη)	1,038 (1,022-1,054)	1,026 (1,001-1,051)
Φύλο (Άρρεν/Θήλυ)	0,694 (0,443-1,085)	1,088 (0,559-2,118)
Σωματική δραστηριότητα (Όχι/Ναι)	0,698 (0,493-0,988)	0,978 (0,564-1,695)
Κάπνισμα (Όχι/Ναι)	0,946 (0,631-1,420)	0,791 (0,435-1,439)
Παχυσαρκία (Φυσιολογικό-Υπερβάλλον βάρος/Παχυσαρκία)	0,959 (0,635-1,450)	1,779 (0,995-3,184)
Οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι)	0,956 (0,672-1,360)	1,534 (0,884-2,660)

Υπέρταση (Νορμοτασικοί/Υπερτασικοί)	1,414 (0,995-2,008)	1,121 (0,655-1,919)
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (Φυσιολογικοί/Διαβητικοί)	1,295 (0,875-1,915)	1,634 (0,940-2,840)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως Σχετικός Λόγος (95%Διάστημα Εμπιστοσύνης) όπως προέκυψαν από πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση

Ύστερα από το διαχωρισμό του δείγματος ανάλογα με την παρουσία ή μη υπερτριγλυκεριδαιμίας και την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, αφού ελήφθησαν υπόψη ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες: η ηλικία, το φύλο, η σωματική δραστηριότητα, οι καπνιστικές συνήθειες, η παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, φάνηκε πως ο Σχετικός Λόγος της κατανάλωσης ψαριού σε άτομα χωρίς υπερτριγλυκεριδαιμία είναι 1,049 (95% ΔΕ=0,817-1,348) και στα άτομα με υπερτριγλυκεριδαιμία 1,073 (95%ΔΕ=0,720-1,600). Ωστόσο οι συσχετίσεις αυτές δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

Στον **Πίνακα 4.7** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων μέσω του ψαριού, ανά συχνότητα κατανάλωσης την εβδομάδα, κατά την ένταξη στη μελέτη, διακρίνοντας το υπό μελέτη δείγμα ανάλογα με την παρουσία ή μη υπερτριγλυκεριδαιμίας.

Πίνακας 4.7: Αποτελέσματα ανάλυσης επιβίωσης για τη διερεύνηση της σχέσης κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων μέσω του ψαριού (ανά συχνότητα κατανάλωσης/εβδομάδα), στην ένταξη στη μελέτη, με την πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία, ανάλογα με την παρουσία ή υπερτριγλυκεριδαιμίας

Ανεξάρτητες Μεταβλητές	Φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων (TGL<150mg/dL) Μοντέλο 1	Μη φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων (TGL≥150mg/dL) Μοντέλο 2
Κατανάλωση ψαριού		
Καθόλου (κατηγορία αναφοράς)	1,00	1,00
Μικρή (1-2 φορές/εβδομάδα)	0,508 (0,190-1,359)	0,910 (0,183-4,526)
Μέτρια (3-5 φορές την εβδομάδα)	0,346 (0,150-0,798)	1,335 (0,330-5,393)
Υψηλή (>5 φορές την εβδομάδα)	0,283 (0,116-0,692)	1,376 (0,318-5,966)
Ηλικία (έτη)	1,039 (1,023-1,056)	1,025 (1,000-1,050)

Φύλο (Άρρεν/Θήλυ)	0,664 (0,422-1,044)	1,092 (0,560-2,129)
Σωματική δραστηριότητα (Όχι/Ναι)	0,674 (0,474-0,959)	0,992 (0,571-1,724)
Κάπνισμα (Όχι/Ναι)	0,894 (0,593-1,349)	0,776 (0,426-1,415)
Παχυσαρκία (Φυσιολογικό-Υπερβάλλον βάρος/Παχυσαρκία)	0,938 (0,618-1,424)	1,763 (0,979-3,173)
Οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι)	0,982 (0,688-1,401)	1,512 (0,870-2,628)
Υπέρταση (Νορμοτασικοί/Υπερτασικοί)	1,392 (0,977-1,984)	1,142 (0,665-1,961)
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (Φυσιολογικοί/Διαβητικοί)	1,295 (0,874-1,921)	1,600 (0,915-2,796)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως Σχετικός Λόγος (95%Διάστημα Εμπιστοσύνης) όπως προέκυψαν από πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση

Σύμφωνα με την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, όταν το δείγμα χωρίστηκε με βάση την παρουσία ή μη υπερτριγλυκεριδαιμίας και ελήφθησαν υπόψη ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες: η ηλικία, το φύλο, η σωματική δραστηριότητα, οι καπνιστικές συνήθειες, η παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, φάνηκε ότι στα άτομα χωρίς υπερτριγλυκεριδαιμία, ο Σχετικός Λόγος για την κατανάλωση ψαριού 1-2 φορές/εβδομάδα είναι 0,508 (95% ΔΕ= 0,190-1,359), με τη συσχέτιση να μην είναι στατιστικά σημαντική. Για την κατανάλωση ψαριού 3-5 φορές/εβδομάδα είναι 0,346 (95% ΔΕ=0,150-0,798), με τη συσχέτιση να είναι στατιστικά σημαντική (p=0,013) και για την κατανάλωση ψαριού περισσότερες από 5 φορές/εβδομάδα είναι 0,283 (95% ΔΕ= 0,116-0,692), με τη συσχέτιση να είναι στατιστικά σημαντική (p=0,006). Επομένως, τα άτομα χωρίς υπερτριγλυκεριδαιμία που κατανάλωναν ψάρι 3-5 φορές/εβδομάδα και περισσότερο από 5 φορές/εβδομάδα είχαν 65,4% και 71,7% αντίστοιχα, σημαντικά μικρότερη πιθανότητα να επανεμφανίσουν καρδιαγγειακό επεισόδιο (θανατηφόρο ή μη) στη 10ετία.

Στα άτομα με υπερτριγλυκεριδαιμία, ο Σχετικός Λόγος για την κατανάλωση ψαριού 1-2 φορές/εβδομάδα είναι 0,910 (95% ΔΕ= 0,183-4,526), αλλά η συσχέτιση δεν είναι στατιστικά σημαντική. Για την κατανάλωση ψαριού 3-5 φορές/εβδομάδα είναι 1,335 (95% ΔΕ=0,330-5,393) και για την κατανάλωση ψαριού περισσότερες από 5 φορές/εβδομάδα είναι 1,376 (95% ΔΕ= 0,318-5,966), αλλά οι συσχετίσεις δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

Στον **Πίνακα 4.8** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων μέσω του ψαριού κατά την ένταξη στη μελέτη, διακρίνοντας το υπό μελέτη δείγμα ανάλογα με την παρουσία ή μη υπερχοληστερολαιμίας.

Πίνακας 4.8: Αποτελέσματα ανάλυσης επιβίωσης για τη διερεύνηση της σχέσης κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων μέσω του ψαριού, στην ένταξη στη μελέτη, με την πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία, ανάλογα με την παρουσία ή μη υπερχοληστερολαιμίας

Ανεξάρτητες Μεταβλητές	Φυσιολογικοί (χολητερόλη<200mg/dL) Μοντέλο 1	Υπερχοληστερολαιμικοί (χοληστερόλη ≥200mg/dL) Μοντέλο 2
Κατανάλωση ψαριού	1,070 (0,799-1,434)	1,153 (0,846-1,572)
Ηλικία (έτη)	1,054 (1,035-1,074)	1,011 (0,991-1,030)
Φύλο (Άρρεν/Θήλυ)	0,846 (0,498-1,436)	0,754 (0,448-1,271)
Σωματική δραστηριότητα (Όχι/Ναι)	0,669 (0,444-1,008)	0,821 (0,538-1,253)
Κάπνισμα (Όχι/Ναι)	0,795 (0,497-1,269)	1,214 (0,742-1,986)
Παχυσαρκία (Φυσιολογικό-Υπερβάλλον βάρος/Παχυσαρκία)	1,008 (0,630-1,615)	1,454 (0,888-2,380)
Οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι)	1,148 (0,748-1,764)	1,066 (0,701-1,621)
Υπέρταση (Νορμοτασικοί/Υπερτασικοί)	1,309 (0,867-1,974)	1,386 (0,903-2,128)
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (Φυσιολογικοί/Διαβητικοί)	1,241 (0,792-1,945)	1,822 (1,155-2,875)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως Σχετικός Λόγος (95%Διάστημα Εμπιστοσύνης) όπως προέκυψαν από πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση

Σύμφωνα με την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, όταν το δείγμα χωρίστηκε με βάση την παρουσία ή μη υπερχοληστερολαιμίας και ελήφθησαν υπόψη ως πιθανοί

συγχυτικοί παράγοντες: η ηλικία, το φύλο, η σωματική δραστηριότητα, οι καπνιστικές συνήθειες, η παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, φάνηκε πως ο Σχετικός Λόγος της κατανάλωσης ψαριού σε άτομα χωρίς υπερχοληστερολαιμία είναι 1,070 (95% ΔΕ=0,799-1,434) και στα άτομα με υπερχοληστερολαιμία 1,153 (95%ΔΕ=0,846-1,572). Ωστόσο οι συσχετίσεις αυτές δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

Στον **Πίνακα 4.9** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων μέσω του ψαριού, ανά συχνότητα κατανάλωσης την εβδομάδα, κατά την ένταξη στη μελέτη, διακρίνοντας το υπό μελέτη δείγμα ανάλογα με την παρουσία ή μη υπερχοληστερολαιμίας.

Πίνακας 4.9: Αποτελέσματα της ανάλυσης επιβίωσης για τη διερεύνηση της σχέσης κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων μέσω του ψαριού (ανά συχνότητα κατανάλωσης/εβδομάδα), στην ένταξη στη μελέτη, με την πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία, ανάλογα με την παρουσία ή μη υπερχοληστερολαιμίας

Ανεξάρτητες Μεταβλητές	Φυσιολογικοί (χολητερόλη<200mg/dL) Μοντέλο 1	Υπερχοληστερολαιμικοί (χοληστερόλη ≥200mg/dL) Μοντέλο 2
Κατανάλωση ψαριού		
Καθόλου (κατηγορία αναφοράς)	1,00	1,00
Μικρή (1-2 φορές/εβδομάδα)	0,768 (0,265-2,222)	0,263 (0,062-1,117)
Μέτρια (3-5 φορές την εβδομάδα)	0,820 (0,336-2,001)	0,196 (0,054-0,709)
Υψηλή (>5 φορές την εβδομάδα)	0,843 (0,317-2,245)	0,171 (0,045-0,650)
Ηλικία (έτη)	1,055 (1,035-1,075)	1,012 (0,992-1,031)
Φύλο (Άρρεν/Θήλυ)	0,842 (0,494-1,435)	0,703 (0,414-1,196)
Σωματική δραστηριότητα (Όχι/Ναι)	0,668 (0,444-1,007)	0,766 (0,498-1,177)
Κάπνισμα (Όχι/Ναι)	0,793 (0,496-1,268)	1,121 (0,680-1,847)
Παχυσαρκία	1,009	1,469

(Φυσιολογικό-Υπερβάλλον βάρος/Παχυσαρκία)	(0,630-1,617)	(0,892-2,421)
Οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι)	1,149 (0,747-1,768)	1,085 (0,711-1,656)
Υπέρταση (Νορμοτασικοί/Υπερτασικοί)	1,311 (0,866-1,984)	1,332 (0,864-2,054)
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (Φυσιολογικοί/Διαβητικοί)	1,239 (0,788-1,947)	1,846 (1,164-2,928)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως Σχετικός Λόγος (95%Διάστημα Εμπιστοσύνης) όπως προέκυψαν από πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση

Σύμφωνα με την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, όταν το δείγμα χωρίστηκε με βάση την παρουσία ή μη υπερχοληστερολαιμίας και ελήφθησαν υπόψη ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες: η ηλικία, το φύλο, η σωματική δραστηριότητα, οι καπνιστικές συνήθειες, η παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, φάνηκε ότι στα άτομα χωρίς υπερχοληστερολαιμία, ο Σχετικός Λόγος για την κατανάλωση ψαριού 1-2 φορές/εβδομάδα είναι 0,768 (95% ΔΕ= 0,265-2,222), με τη συσχέτιση να μην είναι στατιστικά σημαντική. Για την κατανάλωση ψαριού 3-5 φορές/εβδομάδα είναι 0,820 (95% ΔΕ=0,336-2,001), με τη συσχέτιση να μην είναι στατιστικά σημαντική και για την κατανάλωση ψαριού περισσότερες από 5 φορές/εβδομάδα είναι 0,843 (95% ΔΕ= 0,317-2,245), με τη συσχέτιση να μην είναι στατιστικά σημαντική.

Στα άτομα με υπερχοληστερολαιμία, ο Σχετικός Λόγος για την κατανάλωση ψαριού 1-2 φορές/εβδομάδα είναι 0,263 (95% ΔΕ= 0,062-1,117), αλλά η συσχέτιση δεν είναι στατιστικά σημαντική. Για την κατανάλωση ψαριού 3-5 φορές/εβδομάδα είναι 0,196 (95% ΔΕ=0,054-0,709), με τη συσχέτιση να είναι στατιστικά σημαντική (p=0,013) και για την κατανάλωση ψαριού περισσότερες από 5 φορές/εβδομάδα είναι 0,171 (95% ΔΕ= 0,045-0,650), με τη συσχέτιση να είναι στατιστικά σημαντική (p=0,010). Επομένως, φάνηκε πως τα άτομα με υπερχοληστερολαιμία που κατανάλωναν ψάρι 3-5 φορές/εβδομάδα και περισσότερο από 5 φορές/εβδομάδα είχαν 80,4% και 82,9% αντίστοιχα, σημαντικά μικρότερη πιθανότητα να επανεμφανίσουν καρδιαγγειακό επεισόδιο (θανατηφόρο ή μη) στη 10ετία.

Στον **Πίνακα 4.10** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων μέσω του ψαριού κατά την ένταξη στη μελέτη, διακρίνοντας το υπό μελέτη δείγμα ανάλογα με την παρουσία ή μη υπέρτασης.

Πίνακας 4.10: Αποτελέσματα της ανάλυσης επιβίωσης για τη διερεύνηση της σχέσης κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων μέσω του ψαριού, στην ένταξη στη μελέτη, με την πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία, ανάλογα με την παρουσία ή μη υπέρτασης

Ανεξάρτητες Μεταβλητές	Νορμοτασικοί Μοντέλο 1	Υπερτασικοί Μοντέλο 2
Κατανάλωση ψαριού	1,339 (0,980-1,829)	1,028 (1,007-1,048)
Ηλικία (έτη)	1,038 (1,020-1,056)	1,028 (1,007-1,048)
Φύλο (Άρρεν/Θήλυ)	0,568 (0,310-1,040)	0,913 (0,572-1,455)
Σωματική δραστηριότητα (Όχι/Ναι)	0,880 (0,588-1,318)	0,626 (0,412-0,952)
Κάπνισμα (Όχι/Ναι)	0,843 (0,538-1,321)	1,104 (0,664-1,835)
Παχυσαρκία (Φυσιολογικό-Υπερβάλλον βάρος/Παχυσαρκία)	1,370 (0,844-2,224)	1,060 (0,668-1,682)
Οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι)	1,065 (0,695-1,634)	1,188 (0,786-1,796)
Υπερχοληστερολαιμία (Φυσιολογικοί/ Υπερχοληστερολαιμικοί)	1,210 (0,803-1,823)	1,057 (0,706-1,582)
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (Φυσιολογικοί/Διαβητικοί)	1,242 (0,774-1,992)	1,667 (01,088-2,552)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως Σχετικός Λόγος (95%Διάστημα Εμπιστοσύνης) όπως προέκυψαν από πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση

Σύμφωνα με την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, όταν το δείγμα χωρίστηκε με βάση την παρουσία ή μη υπέρτασης και ελήφθησαν υπόψη ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες: η ηλικία, το φύλο, η σωματική δραστηριότητα, οι καπνιστικές συνήθειες, η παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η υπερχοληστερολαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, φάνηκε πως ο Σχετικός Λόγος της κατανάλωσης ψαριού σε άτομα χωρίς υπέρταση είναι 1,339 (95% ΔΕ=0,980-1,829) και στα άτομα με υπέρταση 0,965 (95%ΔΕ=0,725-1,284). Ωστόσο οι συσχετίσεις αυτές δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

Στον **Πίνακα 4.11** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων μέσω του ψαριού, ανά συχνότητα κατανάλωσης την εβδομάδα, κατά την ένταξη στη μελέτη, διακρίνοντας το υπό μελέτη δείγμα ανάλογα με την παρουσία ή μη υπέρτασης.

Πίνακας 4.11: Αποτελέσματα της ανάλυσης επιβίωσης για τη διερεύνηση της σχέσης κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων μέσω του ψαριού (ανά συχνότητα κατανάλωσης/εβδομάδα), στην ένταξη στη μελέτη, με την πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία, ανάλογα με την παρουσία ή μη υπέρτασης

Ανεξάρτητες Μεταβλητές	Νορμοτασικοί Μοντέλο 1	Υπερτασικοί Μοντέλο 2
Κατανάλωση ψαριού		
Καθόλου (κατηγορία αναφοράς)	1,00	1,00
Μικρή (1-2 φορές/ εβδομάδα)	1,393 (0,121-1,280)	0,577 (0,185-1,797)
Μέτρια (3-5 φορές/εβδομάδα)	0,458 (0,176-1,189)	0,484 (0,178-1,322)
Υψηλή (>5 φορές/εβδομάδα)	0,595 (0,212-1,674)	0,342 (0,118-0,994)
Ηλικία (έτη)	1,038 (1,020-1,057)	1,029 (1,008-1,050)
Φύλο (Άρρεν/Θήλυ)	0,566 (0,308-1,040)	0,887 (0,554-1,422)
Σωματική δραστηριότητα (Όχι/Ναι)	0,876 (0,584-1,312)	0,608 (0,398-0,927)
Κάπνισμα (Όχι/Ναι)	0,844 (0,538-1,324)	1,033 (0,619-1,725)
Παχυσαρκία (Φυσιολογικό-Υπερβάλλον βάρος/Παχυσαρκία)	1,370 (0,844-2,225)	1,086 (0,681-1,733)
Οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι)	1,067 (0,696-1,638)	1,227 (0,809-1,862)
Υπερχοληστερολαιμία (Φυσιολογικοί/ Υπερχοληστερολαιμικοί)	1,222 (0,809-1,845)	1,068 (0,711-1,605)
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2	1,249	1,629

(Φυσιολογικοί/Διαβητικοί)	(0,778-2,007)	(1,059-2,506)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως Σχετικός Λόγος (95%Διάστημα Εμπιστοσύνης) όπως προέκυψαν από πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση

Σύμφωνα με την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, όταν το δείγμα χωρίστηκε με βάση την παρουσία ή μη υπέρτασης και ελήφθησαν υπόψη ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες: η ηλικία, το φύλο, η σωματική δραστηριότητα, οι καπνιστικές συνήθειες, η παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η υπερχοληστερολαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, φάνηκε ότι στα άτομα χωρίς υπέρταση, ο Σχετικός Λόγος για την κατανάλωση ψαριού 1-2 φορές/εβδομάδα είναι 0,393 (95% ΔΕ= 0,121-1,280), με τη συσχέτιση να μην είναι στατιστικά σημαντική. Για την κατανάλωση ψαριού 3-5 φορές/εβδομάδα είναι 0,458 (95% ΔΕ=0,176-1,189), με τη συσχέτιση μην είναι στατιστικά σημαντική και για την κατανάλωση ψαριού περισσότερες από 5 φορές/εβδομάδα είναι 0,595 (95% ΔΕ= 0,212-1,674), με τη συσχέτιση να μην είναι στατιστικά σημαντική.

Στα άτομα με υπέρταση, ο Σχετικός Λόγος για την κατανάλωση ψαριού 1-2 φορές/εβδομάδα είναι 0,577 (95% ΔΕ= 0,185-1,797), αλλά η συσχέτιση δεν είναι στατιστικά σημαντική. Για την κατανάλωση ψαριού 3-5 φορές/εβδομάδα είναι 0,484 (95% ΔΕ=0,178-0,322), με τη συσχέτιση να μην είναι στατιστικά σημαντική και για την κατανάλωση ψαριού περισσότερες από 5 φορές/εβδομάδα είναι 0,342 (95% ΔΕ= 0,118-0,994), με τη συσχέτιση να είναι στατιστικά σημαντική (p=0,049). Επομένως, φάνηκε πως τα άτομα με υπέρταση που κατανάλωναν ψάρι περισσότερες από 5 φορές/εβδομάδα είχαν κατά 65,8%, σημαντικά μικρότερη πιθανότητα να επανεμφανίσουν καρδιαγγειακό επεισόδιο (θανατηφόρο ή μη) στη 10ετία.

Στον **Πίνακα 4.12** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων μέσω του ψαριού, κατά την ένταξη στη μελέτη, διακρίνοντας το υπό μελέτη δείγμα ανάλογα με την παρουσία ή μη Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2.

Πίνακας 4.12: Αποτελέσματα της ανάλυσης επιβίωσης για τη διερεύνηση της σχέσης κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων μέσω του ψαριού, με την πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη δεκαετία, ανάλογα με την παρουσία ή μη Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2

Ανεξάρτητες Μεταβλητές	Φυσιολογικοί Μοντέλο 1	Διαβητικοί Μοντέλο 2
Κατανάλωση ψαριού	1,013 (0,790-1,298)	1,433 (0,946-2,170)
Ηλικία (έτη)	1,035 (1,019-1,050)	1,022 (0,995-1,051)
Φύλο (Άρρεν/Θήλυ)	0,662 (0,427-1,025)	1,166 (0,577-2,355)
Σωματική δραστηριότητα (Όχι/Ναι)	0,749 (0,553-1,052)	0,854 (0,482-1,512)
Κάπνισμα (Όχι/Ναι)	1,105 (1,750-1,628)	0,593 (0,304-1,155)

Παχυσαρκία (Φυσιολογικό-Υπερβάλλον βάρος/Παχυσαρκία)	1,176 (0,794-1,742)	1,318 (0,694-2,503)
Οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι)	1,018 (0,718-1,443)	1,299 (0,732-2,304)
Υπέρταση (Νορμοτασικοί/Υπερτασικοί)	1,264 (0,899-1,778)	1,441 (0,817-2,541)
Υπερχοληστερολαιμία (Φυσιολογικοί/ Υπερχοληστερολαιμικοί)	1,088 (0,779-1,521)	1,239 (0,713-2,154)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως Σχετικός Λόγος (95%Διάστημα Εμπιστοσύνης) όπως προέκυψαν από πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση

Σύμφωνα με την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, όταν το δείγμα χωρίστηκε με βάση την παρουσία ή μη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και ελήφθησαν υπόψη ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες: η ηλικία, το φύλο, η σωματική δραστηριότητα, οι καπνιστικές συνήθειες, η παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η υπέρταση και η υπερχοληστερολαιμία, φάνηκε πως ο Σχετικός Λόγος της κατανάλωσης ψαριού σε μη διαβητικούς είναι 1,013 (95% ΔΕ=0,790-1,298) και στους διαβητικούς είναι 1,433 (95%ΔΕ=0,946-2,170). Ωστόσο οι συσχετίσεις αυτές δεν είναι στατιστικά σημαντικές.

Στον **Πίνακα 4.13** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την κατανάλωση ω-3 λιπαρών οξέων μέσω του ψαριού, ανά συχνότητα κατανάλωσης την εβδομάδα, κατά την ένταξη στη μελέτη, διακρίνοντας το υπό μελέτη δείγμα ανάλογα με την παρουσία ή μη Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2.

Πίνακας 4.13: Αποτελέσματα ανάλυσης επιβίωσης για τη διερεύνηση της σχέσης κατανάλωσης ω-3 λιπαρών οξέων μέσω του ψαριού (ανά συχνότητα κατανάλωσης/εβδομάδα), στην ένταξη στη μελέτη, με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία, ανάλογα με την παρουσία ή μη Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2

Ανεξάρτητες Μεταβλητές	Φυσιολογικοί Μοντέλο 1	Διαβητικοί Μοντέλο 2
Κατανάλωση ψαριού		
Καθόλου (κατηγορία αναφοράς)	1,00	1,00
Μικρή (1-2 φορές/εβδομάδα)	0,564 (0,219-1,448)	0,390 (0,073-2,084)
Μέτρια (3-5 φορές την εβδομάδα)	0,562 (0,248-1,273)	0,316 (0,083-1,205)
	0,430	0,488

Υψηλή (>5 φορές την εβδομάδα)	(0,178-1,041)	(0,115-2,062)
Ηλικία (έτη)	1,036 (1,021-1,052)	1,025 (0,997-1,054)
Φύλο (Άρρεν/Θήλυ)	0,647 (0,416-1,004)	1,138 (0,563-2,301)
Σωματική δραστηριότητα (Δραστήριοι/Μη δραστήριοι)	0,726 (0,515-1,023)	0,834 (0,470-1,480)
Κάπνισμα (Όχι/Ναι)	1,078 (0,730-1,591)	0,593 (0,302-1,163)
Παχυσαρκία (Φυσιολογικό-Υπερβάλλον βάρος/Παχυσαρκία)	1,183 (0,797-1,755)	1,286 (0,673-2,457)
Οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι)	1,039 (0,732-1,476)	1,340 (0,750-2,393)
Υπέρταση (Νορμοτασικοί/Υπερτασικοί)	1,278 (0,906-1,803)	1,422 (0,802-2,523)
Υπερχοληστερολαιμία (Φυσιολογικοί/Υπερχοληστερο λαιμικοί)	1,099 (0,785-1,539)	1,224 (0,700-2,140)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως Σχετικός Λόγος (95%Διάστημα Εμπιστοσύνης) όπως προέκυψαν από πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση

Σύμφωνα με την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, όταν το δείγμα χωρίστηκε με βάση την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και ελήφθησαν υπόψη ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες: η ηλικία, το φύλο, η σωματική δραστηριότητα, οι καπνιστικές συνήθειες, η παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η υπέρταση και υπερχοληστερολαιμία, φάνηκε ότι στους μη διαβητικούς, ο Σχετικός Λόγος για την κατανάλωση ψαριού 1-2 φορές/εβδομάδα είναι 0,564 (95% ΔΕ= 0,219-1,448), με τη συσχέτιση να μην είναι στατιστικά σημαντική. Για την κατανάλωση ψαριού 3-5 φορές/εβδομάδα είναι 0,562 (95% ΔΕ=0,248-1,273), με τη συσχέτιση μην είναι στατιστικά σημαντική και για την κατανάλωση ψαριού περισσότερες από 5 φορές/εβδομάδα είναι 0,430 (95% ΔΕ= 0,178-1,041), με τη συσχέτιση να μην είναι στατιστικά σημαντική.

Στους διαβητικούς, ο Σχετικός Λόγος για την κατανάλωση ψαριού 1-2 φορές/εβδομάδα είναι 0,390 (95% ΔΕ= 0,073-2,084), αλλά η συσχέτιση δεν είναι στατιστικά σημαντική. Για την κατανάλωση ψαριού 3-5 φορές/εβδομάδα είναι 0,316 (95% ΔΕ=0,083-01,205), με τη συσχέτιση να μην είναι στατιστικά σημαντική και για την κατανάλωση ψαριού περισσότερες από 5 φορές/εβδομάδα είναι 0,488 (95% ΔΕ= 0,115-2,062), με τη συσχέτιση να μην είναι στατιστικά σημαντική.

Στον **Πίνακα 4.14** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την κατανάλωση ω-6 λιπαρών οξέων μέσω σπορελαίου (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών), στο υπό μελέτη δείγμα, κατά την ένταξη στη μελέτη.

Πίνακας 4.14: Αποτελέσματα ανάλυσης επιβίωσης για τη διερεύνηση της σχέσης κατανάλωσης ω-6 λιπαρών οξέων μέσω σπορελαίου (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών), στην ένταξη στη μελέτη, με την πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία

Ανεξάρτητες Μεταβλητές	Μοντέλο 1	Μοντέλο 2	Μοντέλο
Κατανάλωση σπορελαίου	0,648 (0,480-0,875)	0,609 (0,447-0,830)	0,656 (0,456-0,945)
Ηλικία (έτη)	1,038 (1,026-1,050)	1,038 (1,025-1,051)	1,032 (1,017-1,047)
Φύλο (Άρρεν/Θήλυ)	0,891 (0,620-1,282)	0,893 (0,610-1,308)	0,797 (0,525-1,209)
Σωματική δραστηριότητα (Όχι/Ναι)		0,709 (0,527-0,952)	0,626 (0,450-0,870)
Κάπνισμα (Όχι/Ναι)		1,081 (0,770-1,517)	1,085 (0,738-1,595)
Παχυσαρκία (Φυσιολογικό-Υπερβάλλον βάρος/Παχυσαρκία)			1,019 (0,693-1,499)
Οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι)			1,057 (0,755-1,481)
Υπέρταση (Νορμοτασικοί/Υπερτασικοί)			1,352 (0,971-1,883)
Υπερχοληστερολαιμία (Φυσιολογικοί/Υπερχοληστερολαιμικοί)			1,043 (0,754-1,442)
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (Φυσιολογικοί/Διαβητικοί)			1,724 (1,202-2,474)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως Σχετικός Λόγος (95%Διάστημα Εμπιστοσύνης) όπως προέκυψαν από πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση

Σύμφωνα με την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, όταν ελήφθησαν υπόψη ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες η ηλικία και το φύλο, φάνηκε ότι τα άτομα που κατανάλωναν σπορέλαιο (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών), είχαν κατά 35,2% (ΣΛ=0,648, 95% ΔΕ=0,480-0,875) στατιστικά σημαντικά μικρότερη πιθανότητα να επανεμφανίσουν καρδιαγγειακό επεισόδιο (θανατηφόρο ή μη) στη 10ετία. Όταν ελήφθησαν υπόψη ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες: η ηλικία, το φύλο, η σωματική δραστηριότητα και οι καπνιστικές συνήθειες, φάνηκε ότι τα άτομα που κατανάλωναν σπορέλαιο (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών), είχαν κατά 39,1% (ΣΛ=0.609, 95% ΔΕ=0,447-0,830) στατιστικά σημαντικά μικρότερη πιθανότητα να επανεμφανίσουν καρδιαγγειακό επεισόδιο (θανατηφόρο ή μη) στη 10ετία. Τέλος, όταν στο υπόδειγμα συμπεριλήφθηκαν ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες: η ηλικία, το φύλο, η σωματική δραστηριότητα, οι καπνιστικές συνήθειες, η παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, φάνηκε ότι τα άτομα που κατανάλωναν σπορέλαιο (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών), είχαν κατά 34,4%

(ΣΛ=0,656, 95% ΔΕ=0,456-0,945) στατιστικά σημαντικά μικρότερη πιθανότητα να επανεμφανίσουν καρδιαγγειακό επεισόδιο (θανατηφόρο ή μη) στη 10ετία.

Οι παρακάτω αναλύσεις εξετάζουν μέσω ποιας επίδρασής τους τα ω-6 λιπαρά οξέα φαίνεται να είναι ευεργετικά στη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών.

Στον **Πίνακα 4.15** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την κατανάλωση ω-6 λιπαρών οξέων μέσω σπορελαίου (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών), κατά την ένταξη στη μελέτη, διακρίνοντας το δείγμα ανάλογα με την παρουσία ή μη υπερχοληστερολαιμίας.

Πίνακας 4.15: Αποτελέσματα της ανάλυσης επιβίωσης για τη διερεύνηση της σχέσης κατανάλωσης ω-6 λιπαρών οξέων μέσω σπορελαίου (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών), στην ένταξη στη μελέτη, με την πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία, ανάλογα με την παρουσία ή μη υπερχοληστερολαιμίας

Ανεξάρτητες Μεταβλητές	Φυσιολογικοί (χολητερόλη<200mg/dL) Μοντέλο 1	Υπερχοληστερολαιμικοί (χοληστερόλη ≥200mg/dL) Μοντέλο 2
Κατανάλωση σπορελαίου	0,558 (0,324-0,962)	0,725 (0,434-1,210)
Ηλικία (έτη)	1,055 (1,033-1,078)	1,007 (0,986-1,030)
Φύλο (Άρρεν/Θήλυ)	0,927 (0,490-1,756)	0,754 (0,424-1,342)
Σωματική δραστηριότητα (Δραστήριοι/Μη δραστήριοι)	0,513 (0,317-0,830)	0,730 (0,456-1,169)
Κάπνισμα (Όχι/Ναι)	0,953 (0,545-1,669)	1,233 (0,705-2,155)
Παχυσαρκία (Φυσιολογικό-Υπερβάλλον βάρος/Παχυσαρκία)	0,994 (0,562-1,758)	1,034 (0,595-1,794)
Οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι)	1,065 (0,645-1,758)	0,999 (0,624-1,599)
Υπέρταση (Νορμοτασικοί/Υπερτασικοί)	1,321 (0,812-2,147)	1,375 (0,860-2,200)
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (Φυσιολογικοί/Διαβητικοί)	1,503 (0,887-2,547)	2,014 (1,202-3,374)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως Σχετικός Λόγος (95%Διάστημα Εμπιστοσύνης) όπως προέκυψαν από πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση

Σύμφωνα με την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, όταν το δείγμα χωρίστηκε με βάση την παρουσία ή μη υπερχοληστερολαιμίας και ελήφθησαν υπόψη ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες: η ηλικία, το φύλο, η σωματική δραστηριότητα, οι καπνιστικές συνήθειες, η παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, φάνηκε ότι τα άτομα με φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, που κατανάλωναν σπορέλαιο (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών) είχαν κατά 44,2% (ΣΛ=0,558, 95% ΔΕ=0,324-0,962) στατιστικά σημαντική μικρότερη πιθανότητα να επανεμφανίσουν καρδιαγγειακό επεισόδιο (θανατηφόρο ή μη) στη 10ετία. Στα υπερχοληστερολαιμικά άτομα που κατανάλωναν σπορέλαιο (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών), ο Σχετικός Λόγος βρέθηκε 0,725 (95% ΔΕ=0,434-1,210), χωρίς όμως η συσχέτιση να είναι στατιστικά σημαντική.

Στον **Πίνακα 4.16** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την κατανάλωση ω-6 λιπαρών οξέων μέσω σπορελαίου (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών), κατά την ένταξη στη μελέτη, διακρίνοντας το δείγμα ανάλογα με την παρουσία ή μη υπερτριγλυκεριδαιμίας.

Πίνακας 4.16: Αποτελέσματα της ανάλυσης επιβίωσης για τη διερεύνηση της σχέσης κατανάλωσης ω-6 λιπαρών οξέων μέσω του σπορελαίου (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών), στην ένταξη στη μελέτη, με την πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία, ανάλογα με την παρουσία ή μη υπερτριγλυκεριδαιμίας

Ανεξάρτητες Μεταβλητές	Φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων (TGL<150mg/dL) Μοντέλο 1	Μη φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων (TGL ≥150mg/dL) Μοντέλο 2
Κατανάλωση σπορελαίου	0,679 (0,438-1,052)	0,630 (0,313-1,267)
Ηλικία (έτη)	1,037 (1,019-1,056)	1,032 (1,002-1,062)
Φύλο (Άρρεν/Θήλυ)	0,785 (0,470-1,310)	0,811 (0,376-1,752)
Σωματική δραστηριότητα (Δραστήριοι/Μη δραστήριοι)	0,663 (0,446-0,986)	0,629 (0,335-1,184)
Κάπνισμα (Όχι/Ναι)	1,043 (0,648-1,678)	1,030 (0,511-2,076)
Παχυσαρκία (Φυσιολογικό-Υπερβάλλον βάρος/Παχυσαρκία)	0,880 (0,549-1,412)	1,369 (0,666-2,813)
Οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι)	0,930 (0,622-1,390)	1,387 (0,728-2,644)

Υπέρταση (Νορμοτασικοί/Υπερτασικοί)	1,296 (0,870-1,931)	1,395 (0,748-2,603)
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (Φυσιολογικοί/Διαβητικοί)	1,525 (0,974-2,388)	1,840 (0,959-3,527)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως Σχετικός Λόγος (95%Διάστημα Εμπιστοσύνης) όπως προέκυψαν από πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση

Σύμφωνα με την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, όταν το δείγμα χωρίστηκε με βάση την παρουσία ή μη υπερτριγλυκεριδαιμίας και ελήφθησαν υπόψη ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες: η ηλικία, το φύλο, η σωματική δραστηριότητα, οι καπνιστικές συνήθειες, η παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, φάνηκε ότι στα άτομα με φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων ο Σχετικός λόγος της κατανάλωσης σπορελαίου (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών) είναι 0,679 (95% ΔΕ=0,438-1,052), ενώ στα άτομα με υπερτριγλυκεριδαιμία που κατανάλωναν σπορέλαιο (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών), ο Σχετικός Λόγος βρέθηκε 0,630 (95% ΔΕ=0,313-1,267). Ωστόσο οι συσχετίσεις δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Στον **Πίνακα 4.17** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την κατανάλωση ω-6 λιπαρών οξέων μέσω σπορελαίου (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών), κατά την ένταξη στη μελέτη, διακρίνοντας το δείγμα ανάλογα με την παρουσία ή μη υπέρτασης.

Πίνακας 4.17: Αποτελέσματα της ανάλυσης επιβίωσης για τη διερεύνηση της σχέσης κατανάλωσης ω-6 λιπαρών οξέων μέσω του σπορελαίου (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών), στην ένταξη στη μελέτη, με την πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία, ανάλογα με την παρουσία ή μη υπέρτασης

Ανεξάρτητες Μεταβλητές	Νορμοτασικοί Μοντέλο 1	Υπερτασικοί Μοντέλο 2
Κατανάλωση σπορελαίου	0,830 (0,508-1,355)	0,487 (0,279-1,851)
Ηλικία (έτη)	1,040 (1,019-1,060)	1,021 (0,998-1,045)
Φύλο (Άρρεν/Θήλυ)	0,662 (0,346-1,264)	0,887 (0,501-1,568)
Σωματική δραστηριότητα (Δραστήριοι/Μη δραστήριοι)	0,876 (0,562-1,367)	0,414 (0,250-0,685)
Κάπνισμα (Όχι/Ναι)	0,910 (0,549-1,511)	1,410 (0,759-2,619)
Παχυσαρκία	1,108	0,863

(Φυσιολογικό-Υπερβάλλον βάρος/Παχυσαρκία)	(0,644-1,904)	(0,487-1,529)
Οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι)	1,026 (0,643-1,637)	1,135 (0,689-1,870)
Υπερχοληστερολαιμία (Φυσιολογικοί/ Υπερχοληστερολαιμικοί)	1,120 (0,715-1,756)	0,871 (0,535-1,416)
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (Φυσιολογικοί/Διαβητικοί)	1,424 (0,842-2,410)	2,029 (1,215-3,389)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως Σχετικός Λόγος (95%Διάστημα Εμπιστοσύνης) όπως προέκυψαν από πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση

Σύμφωνα με την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, όταν το δείγμα χωρίστηκε με βάση την παρουσία ή μη υπέρτασης και ελήφθησαν υπόψη ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες: η ηλικία, το φύλο, η σωματική δραστηριότητα, οι καπνιστικές συνήθειες, η παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η υπερχοληστερολαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, φάνηκε πως στα νορμοτασικά άτομα ο Σχετικός Λόγος κατανάλωσης σπορελαίου (εις αντικατάσταση άλλων λιπών) είναι 0,830 (95% ΔΕ=0,508-1,355), με τη συσχέτιση να μην είναι στατιστικά σημαντική. Τα υπερτασικά άτομα, που κατανάλωναν σπορέλαιο (εις αντικατάσταση άλλων λιπών) είχαν κατά 51,3% (ΣΛ=0,487, 95% ΔΕ=0,279-0,851) σημαντικά μικρότερη πιθανότητα να επανεμφανίσουν καρδιαγγειακό επεισόδιο (θανατηφόρο ή μη) στη 10ετία.

Στον **Πίνακα 4.18** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την κατανάλωση ω-6 λιπαρών οξέων μέσω σπορελαίου (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών), κατά την ένταξη στη μελέτη, διακρίνοντας το δείγμα ανάλογα με την παρουσία ή μη Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2.

Πίνακας 4.18: Αποτελέσματα της ανάλυσης επιβίωσης για τη διερεύνηση της σχέσης κατανάλωσης ω-6 λιπαρών οξέων μέσω του σπορελαίου (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών), στην ένταξη στη μελέτη, με την πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία, ανάλογα με την παρουσία ή μη Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2

Ανεξάρτητες Μεταβλητές	Φυσιολογικοί Μοντέλο 1	Διαβητικοί Μοντέλο 2
Κατανάλωση σπορελαίου	0,716 (0,460-1,114)	0,544 (0,280-1,057)
Ηλικία (έτη)	1,033 (1,015-1,050)	1,028 (0,996-1,060)
Φύλο (Άρρεν/Θήλυ)	0,625 (0,379-1,031)	1,454 (0,624-3,389)

Σωματική δραστηριότητα (Δραστήριοι/Μη δραστήριοι)	0,619 (0,421-0,912)	0,745 (0,387-1,435)
Κάπνισμα (Όχι/Ναι)	1,138 (0,728-1,779)	0,898 (0,412-1,959)
Παχυσαρκία (Φυσιολογικό-Υπερβάλλον βάρος/Παχυσαρκία)	0,892 (0,562-1,415)	1,280 (0,607-2,698)
Οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι)	0,980 (0,660-1,455)	1,285 (0,650-2,541)
Υπέρταση (Νορμοτασικοί/Υπερτασικοί)	1,301 (0,878-1,926)	1,446 (0,765-2,733)
Υπερχοληστερολαιμία (Φυσιολογικοί/ Υπερχοληστερολαιμικοί)	1,008 (0,688-1,476)	1,029 (0,546-1,938)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως Σχετικός Λόγος (95%Διάστημα Εμπιστοσύνης) όπως προέκυψαν από πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση

Σύμφωνα με την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, όταν το δείγμα χωρίστηκε με βάση την παρουσία ή μη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και ελήφθησαν υπόψη ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες: η ηλικία, το φύλο, η σωματική δραστηριότητα, οι καπνιστικές συνήθειες, η παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η υπέρταση και η υπερχοληστερολαιμία, φάνηκε πως στους μη διαβητικούς ο Σχετικός Λόγος κατανάλωσης σπορελαίου (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών) είναι 0,716 (95% ΔΕ=0,460-1,114), με τη συσχέτιση να μην είναι στατιστικά σημαντική. Στους διαβητικούς ο Σχετικός Λόγος κατανάλωσης σπορελαίου (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών) είναι 0,544 (95% ΔΕ=0,280-1,057), αλλά η συσχέτιση δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Τέλος, στο μοντέλο της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης εισήχθη και η μεταβλητή του MedDietScore για να διερευνηθεί εάν τα ω-6 λιπαρά οξέα εξακολουθούν να αποτελούν προστατευτικό παράγοντα έναντι της εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου στη 10ετία.

Στον **Πίνακα 4.19** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για την κατανάλωση ω-6 λιπαρών οξέων μέσω σπορελαίου (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών), κατά την ένταξη στη μελέτη, ύστερα από προσθήκη στο υπόδειγμα, του MedDiet Score.

Πίνακας 4.19: Αποτελέσματα ανάλυσης επιβίωσης για τη διερεύνηση της σχέσης κατανάλωσης ω-6 λιπαρών οξέων μέσω σπορελαίου (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών), στην ένταξη στη μελέτη, με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου στη 10ετία, με προσθήκη στο μοντέλο της μεταβλητής MedDiet Score

Ανεξάρτητες Μεταβλητές	Μοντέλο
Κατανάλωση σπορελαίου	0,654 (0,454-0,942)

Ηλικία (έτη)	1,032 (1,017-1,048)
Φύλο (Άρρεν/Θήλυ)	0,799 (0,526-1,212)
Σωματική δραστηριότητα (Δραστήριοι/Μη δραστήριοι)	0,629 (0,452-0,875)
Κάπνισμα (Όχι/Ναι)	1,073 (0,728-1,581)
Παχυσαρκία (Φυσιολογικό-Υπερβάλλον βάρος/Παχυσαρκία)	1,013 (0,688-1,491)
Οικογενειακό ιστορικό (Όχι/Ναι)	1,060 (0,757-1,485)
Υπέρταση (Νορμοτασικοί/Υπερτασικοί)	1,358 (0,975-1,892)
Υπερχοληστερολαιμία (Φυσιολογικοί/Υπερχοληστερολαιμικοί)	1,039 (0,751-1,437)
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (Φυσιολογικοί/Διαβητικοί)	1,735 (1,208-2,491)
MedDietScore	0,991 (0,960-1,023)

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως Σχετικός Λόγος (95%Διάστημα Εμπιστοσύνης) όπως προέκυψαν από πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση

Σύμφωνα με την πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση, όταν στο υπόδειγμα συμπεριλήφθηκαν ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες: η ηλικία, το φύλο, η σωματική δραστηριότητα, οι καπνιστικές συνήθειες, η παχυσαρκία, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και το MedDiet Score, φάνηκε ότι τα άτομα που κατανάλωναν σπορέλαιο (εις αντικατάσταση όλων των άλλων λιπών), είχαν κατά 34,6% (ΣΛ=0,654, 95% ΔΕ=0,454-0,942) στατιστικά σημαντικά μικρότερη πιθανότητα να επανεμφανίσουν καρδιαγγειακό επεισόδιο (θανατηφόρο ή μη) στη 10ετία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σχολιασμός

Παρόλο που επιδημιολογικές μελέτες και τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές ελεγχόμενες δοκιμές έχουν υποστηρίξει την ευεργετική επίδραση των ω-3 και ω-6 λιπαρών οξέων στη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών, τα δεδομένα παραμένουν αντιφατικά (Ramsden et al., 2013, Kwak et al., 2012). Επιπλέον, όπως προαναφέρθηκε, λίγα είναι γνωστά για τα χαρακτηριστικά των καρδιοπαθών στην Ελλάδα και δεν υπάρχουν πληροφορίες για τη σχέση μεταξύ καρδιολογικών συμβαμάτων και συνηθειών του τρόπου ζωής όπως η δίαιτα. Επιπλέον, οι κοινωνικοοικονομικές αλλαγές που έχουν συμβεί στην Ελλάδα, έχουν οδηγήσει σε αλλαγές του τρόπου ζωής των Ελλήνων και της επίπτωσης των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Dontas, 1994). Επομένως, η μελέτη αυτή προσθέτει πληροφορίες σχετικά με το προφίλ των ατόμων που πάσχουν από ΟΣΣ και το ρόλο των παραγόντων του τρόπου ζωής και συγκεκριμένα της πρόσληψης ω-3 και ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών, μέσω του ψαριού και του σπορελαίου αντίστοιχα, στην επανεμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (θανατηφόρων ή μη) σε αυτούς τους ασθενείς.

Η παρούσα εργασία, έστω και στο πιλοτικό στάδιο, ανέδειξε ότι τόσο η μέτρια (3-5 φορές/εβδομάδα) όσο και η υψηλή (>5 φορές/εβδομάδα) κατανάλωση ψαριού συγκριτικά με τη μη κατανάλωση, μειώνουν περίπου στο μισό την πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία. Τόσο η μέτρια (3-5 φορές/εβδομάδα) όσο και η υψηλή (>5 φορές/εβδομάδα) κατανάλωση ψαριού συγκριτικά με τη μη κατανάλωση, δρουν ιδιαίτερα ευεργετικά ως προς την επανεμφάνιση καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη), σε καρδιακούς ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων και σε καρδιακούς ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία. Επιπλέον, η υψηλή κατανάλωση (>5 φορές/εβδομάδα) ψαριού, σε σχέση με τη μη κατανάλωση, φάνηκε να προστατεύει έναντι της εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) καρδιακούς ασθενείς με υπέρταση, ενώ η συχνότητα κατανάλωσης ψαριού (μικρή: 1-2 φορές/εβδομάδα είτε μέτρια: 3-5 φορές/εβδομάδα είτε υψηλή: >5 φορές/εβδομάδα) δε συσχετίστηκε με την επανεμφάνιση καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία σε καρδιακούς ασθενείς με διαβήτη είτε φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης αίματος. Ακόμη, η αντικατάσταση όλων των άλλων λιπαρών στη δίαιτα με ω-6 λιπαρά μέσω της κατανάλωσης σπορελαίου φάνηκε να προστατεύει έναντι της επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία, συγκριτικά με τη μη κατανάλωση σπορελαίου, συσχέτιση που διατηρήθηκε ακόμα και ύστερα από έλεγχο σχετικά με την προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή. Η κατανάλωση σπορελαίου (όταν αντικαθιστά όλες τις άλλες μορφές λίπους) συγκριτικά με τη μη κατανάλωση, δρα ευεργετικά στα επίπεδα χοληστερόλης μη υπερχοληστερολαιμικών καρδιακών ασθενών, αλλά δεν προστατεύει σημαντικά τους υπερχοληστερολαιμικούς καρδιακούς ασθενείς, ούτε τους καρδιακούς ασθενείς με φυσιολογικά και αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων και γλυκόζης. Αντίθετα, αναδείχθηκε προστασία των καρδιακών ασθενών με υπέρταση ως προς την επανεμφάνιση καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία, με την κατανάλωση σπορελαίου (όταν αντικαθιστά όλες τις άλλες μορφές λίπους), συγκριτικά με τη μη κατανάλωση.

Η ανάλυση ανέδειξε πως με τη μέτρια (3-5 φορές/εβδομάδα) και υψηλή (>5 φορές/εβδομάδα) κατανάλωση ψαριού, η πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία, μειώθηκε σχεδόν στο μισό, συγκριτικά με τη μη κατανάλωση. Σε ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, έχουν φανεί αντίστροφες συσχετίσεις των επιπέδων ω-3 λιπαρών οξέων στο πλάσμα με φλεγμονώδη μόρια όπως η CRP, IL-6, TNF-a (Kalogeropoulos et al., 2010) και είναι αποδεδειγμένο ότι η φλεγμονή αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων (Libby, 2002). Η διαιτητική πρόσληψη ω-3 λιπαρών δε φάνηκε να συσχετίζεται με τους δείκτες φλεγμονής, ωστόσο αυτό αποδόθηκε στη δυσκολία αξιολόγησης της πραγματικής διαιτητικής πρόσληψης

καθώς και στο γεγονός πως τα επίπεδα των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στο πλάσμα, ενδέχεται να μη συμπίπτουν με τα επίπεδα πρόσληψης λόγω παρουσίας κλινικών καταστάσεων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης (Kalogeropoulos et al., 2010, Riserus et al., 2009). Επιπρόσθετα, η προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή, ένα από τα κύρια συστατικά της οποίας είναι η κατανάλωση ψαριού τουλάχιστον 2 φορές/εβδομάδα, έχει προταθεί ως ένας από τους παράγοντες που συμβάλλουν στη μακροβιότητα των πληθυσμών που την ακολουθούν (Tourlouki et al., 2010). Μάλιστα, παρόλο που υπάρχει η ανησυχία πως τα ψάρια και τα θαλασσινά αποτελούν πηγή μεθυλυδραργύρου και άλλων τοξικών μετάλλων, έχει δειχθεί ότι τα μαγειρεμένα μικρά ψάρια της Μεσογείου δε θέτουν την ανθρώπινη υγεία σε κίνδυνο (Kalogeropoulos et al., 2012) και η τήρηση των οδηγιών από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ, μπορεί να αποτρέψει από τους όποιους κινδύνους (FDA). Όσον αφορά τη δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, τα ω-3 λιπαρά οξέα είτε προέρχονται από την κατανάλωση ψαριού είτε λαμβάνονται μέσω συμπληρωμάτων ιχθυελαίων, φαίνεται να προστατεύουν έναντι της εμφάνισης τόσο θανατηφόρων όσο και μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (Anonymous, 1999, Yokoyama et al., 2007, Mozaffarian and Rimm, 2006, Marik and Varon, 2009). Μία μετανάλυση επιδημιολογικών μελετών και κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με και χωρίς στεφανιαία νόσο κατέδειξε πως συνολικά φαίνεται οι καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες του ψαριού να παρέχονται μέσα από ημερήσια κατανάλωση 25-57g ψαριού ή πρόσληψης ισοδύναμης ποσότητας μέσα από κατανάλωση περισσότερο του ενός γεύματος την εβδομάδα ή και το μήνα που περιέχει ψάρι, ενώ η περεταίρω αύξηση της κατανάλωσης ψαριού ενδέχεται να μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο με δοσοεξαρτώμενο τρόπο (Psota et al., 2006). Αντίθετα, άλλη άποψη υποστηρίζει πως ίσως υπάρχει κάποιο κατώφλι μέχρι το οποίο η κατανάλωση ψαριού φαίνεται να έχει ουσιαστικό όφελος στη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο και αυτό το κατώφλι ορίστηκε στην κατανάλωση ψαριού 1-2 φορές/εβδομάδα (Mozaffarian and Rimm, 2006). Στην ανάλυσή μας, η κατανάλωση ψαριού συνολικά, δε φάνηκε να συσχετίζεται με την πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου. Το μεγαλύτερο ποσοστό του δείγματός μας κατανάλωνε ψάρι 1-2 φορές/εβδομάδα κατά την ένταξή του στη μελέτη, ενώ η ανάλυση ανέδειξε προστατευτική επίδραση μόνο στη μέτρια και υψηλή συχνότητα κατανάλωσης. Τα δυο αυτά ευρήματα μπορεί να υποδεικνύουν πως η κατανάλωση ψαριού στα συνήθη επίπεδα δρα επικουρικά και δεν προστατεύει ουσιαστικά έναντι της επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου. Εξάλλου, πρόσφατα διατυπώθηκε και η άποψη πως τα ω-3 λιπαρά οξέα δε φαίνεται να έχουν θέση στη δευτερογενή πρόληψη καρδιακών συμβαμάτων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, γεγονός που αποδόθηκε κυρίως στην επισκίαση του επιπρόσθετου οφέλους των ω-3 λιπαρών από τη βέλτιστη χρήση της φαρμακευτικής θεραπείας (Rizos et al., 2012).

Η μέτρια (3-5 φορές/εβδομάδα) και υψηλή (>5 φορές/εβδομάδα) συχνότητα κατανάλωσης ψαριού φάνηκαν να μειώνουν αρκετά την πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία, σε άτομα με φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων, συγκριτικά με τη μη κατανάλωση ψαριού. Αντίθετα, η κατανάλωση ψαριού δε φάνηκε να προστατεύει τα άτομα με υπερτριγλυκεριδαιμία. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα έχουν πλέον καθιερώσει τον ευεργετικό ρόλο των ω-3 λιπαρών οξέων, είτε αυτά προέρχονται από το ψάρι είτε από πρόσληψη συμπληρωμάτων ιχθυελαίων, στη μείωση των επιπέδων τριγλυκεριδίων (Eslick et al., 2009, Panagiotakos et al., 2007). Μάλιστα συστήνεται οι ασθενείς με στεφανιαία νόσο και υπερλιπιδαιμία να προσλαμβάνουν 1g/ημέρα ω-3 λιπαρών είτε μέσω του ψαριού είτε μέσω των συμπληρωμάτων (Smith et al., 2011). Ενδέχεται ύστερα από τη συγκέντρωση ολόκληρου του δείγματος της μελέτης τα συμπεράσματα της ανάλυσης να μεταβληθούν, καθώς το εύρημα αυτό μπορεί να ανακλά υποεκτίμηση του ρόλου των ω-3 λιπαρών. Ωστόσο, μια πρόσφατη μετανάλυση απέτυχε στο να αναδείξει τον προστατευτικό ρόλο των ω-3 λιπαρών στη δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων, μέσω της ιδιότητάς τους να μειώνουν τα τριγλυκερίδια (Rizos et al., 2012), γεγονός που αποδόθηκε είτε στο ότι τα τριγλυκερίδια είναι μια δύσκολα ερμηνεύσιμη μεταβλητή λόγω της ποικιλότητάς τους, είτε στο ότι δε φαίνεται να σχετίζονται ανεξάρτητα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Η μέτρια (3-5 φορές/εβδομάδα) και υψηλή (>5 φορές/εβδομάδα) συχνότητα κατανάλωσης ψαριού φάνηκαν να μειώνουν αρκετά την πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία, σε άτομα με υπερχοληστερολαιμία, συγκριτικά με τη μη κατανάλωση ψαριού. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν πως η επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων στην LDL και HDL χοληστερόλη δεν είναι σημαντική, ενώ δε φαίνεται η χορήγηση ω-3 λιπαρών να επηρεάζει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης (He, 2009, Eslick et al., 2009), αν και έχει αναδειχθεί και μια οριακά σημαντική αρνητική συσχέτιση της μακροχρόνιας κατανάλωσης ψαριού (τουλάχιστον 1 φορά/εβδομάδα στην πλειοψηφία των ατόμων) με την ολική χοληστερόλη σε ηλικιωμένους κατοίκους της Μεσογείου (Panagiotakos et al., 2007). Το εύρημα μπορεί να οφείλεται στο γεγονός πως δεν έχει ακόμα ολοκληρωθεί η συγκέντρωση ολόκληρου του δείγματος της μελέτης. Μία άλλη εξήγηση του ευρήματος μπορεί να είναι το γεγονός πως τα άτομα με υπερχοληστερολαιμία που κατανάλωναν ψάρι σε μέτρια και υψηλή συχνότητα, ίσως να είχαν στραφεί ταυτόχρονα και προς την κατανάλωση άλλων τροφίμων των οποίων ο ρόλος στη μείωση της χοληστερόλης έχει αναδειχθεί (Rajaram et al., 2009).

Η κατανάλωση ψαριού περισσότερες από 5 φορές/εβδομάδα συσχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία, σε άτομα με υπέρταση, συγκριτικά με τη μη κατανάλωση ψαριού. Είναι γνωστό πως η αρτηριακή πίεση αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για επανεμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (Chen et al., 2009a). Στην επιδημιολογική μελέτη MEDIS σε ηλικιωμένους ασθενείς της Μεσογείου χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της συστολικής πίεσης, αλλά όχι της διαστολικής, και της μακροχρόνιας κατανάλωσης ψαριού (τουλάχιστον 1 φορά/εβδομάδα στην πλειοψηφία των ατόμων) (Panagiotakos et al., 2007). Επιπλέον, έχει αναφερθεί μια δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ αρτηριακής πίεσης και ω-3 λιπαρών ιδιαίτερα όσον αφορά τους ασθενείς με υπέρταση (Morris et al., 1993). Ακόμη, λόγω του προοπτικού σχεδιασμού της μελέτης, δεν αποκλείεται το γεγονός στα άτομα με υπέρταση να μεταβλήθηκαν μέσα στη 10ετία ορισμένες παράμετροι ύστερα από την εμφάνιση του ΟΣΣ. Για παράδειγμα μπορεί να έγινε εντατικοποίηση της αντιυπερτασικής αγωγής, ή τροποποίηση των χαρακτηριστικών του τρόπου ζωής τους. Επειδή η επίδραση των ω-3 στην αρτηριακή πίεση είναι μέτρια συγκριτικά με την επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής, αν και επιπρόσθετη (Bao et al., 1998), έχει προταθεί η διαιτητική πρόσληψη 2-3 φορές την εβδομάδα λιπαρών ψαριών ή το συμπλήρωμα ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών για τον έλεγχο των ασθενών με ήπια υπέρταση πριν την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής (Cabo et al., 2012) αλλά όχι η χρήση των ω-3 λιπαρών ως εναλλακτική θεραπεία για υπερτασικούς ασθενείς για τους οποίους οι συστάσεις υποδεικνύουν τη χρήση φαρμακευτικής θεραπείας (Campbell et al., 2013).

Η κατανάλωση ψαριού (είτε 1-2 φορές/εβδομάδα, είτε 3-5 φορές/εβδομάδα, είτε >5 φορές/εβδομάδα) συγκριτικά με τη μη κατανάλωση ψαριού, δε φαίνεται να επιδρά στον κίνδυνο επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία σε άτομα με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Παρόλα αυτά έχει παρατηρηθεί μείωση των επιπέδων γλυκόζης με αύξηση της κατανάλωσης ψαριού σε ηλικιωμένους της Μεσογείου χωρίς καρδιακή νόσο αν και η παρατηρηθείσα αυτή συσχέτιση δε μπορεί να καταστεί ως αιτιολογική και ενδέχεται άγνωστοι παράγοντες ή παράγοντες που δεν ελήφθησαν υπόψη να έπαιξαν ρόλο στην εμφάνισή της (Panagiotakos et al., 2007). Επιπλέον, διαβητικοί με προγενέστερο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ενδέχεται να ωφελούνται από τη λήψη ω-3 λιπαρών, ανεξάρτητα από τη λήψη φαρμακευτικής θεραπείας για άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (Poole et al., 2013). Παρά ταύτα, υπάρχουν και βιβλιογραφικά δεδομένα που αναφέρουν πως ο κίνδυνος επανεμφάνισης καρδιακών συμβαμάτων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη και καρδιαγγειακή νόσο, δε φαίνεται να μειώνεται από τα ω-3 λιπαρά οξέα (Bosch et al., 2012). Το γεγονός αυτό αποδίδεται στην επισκίαση του οφέλους των ω-3 λιπαρών οξέων από

τη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής για τη καρδιαγγειακή νόσο και τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης σύμφωνα με τις ισχύουσες συστάσεις (Rizos et al., 2012).

Η κατανάλωση σπορέλαιου, εις αντικατάσταση άλλων πηγών λίπους στη δίαιτα, φάνηκε να προστατεύει σημαντικά έναντι της επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία. Επιπλέον, η ευεργετική επίδραση της κατανάλωσης σπορελαίου (όταν αντικαθιστά άλλες πηγές λίπους) στη δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών, διατηρήθηκε στα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης στην οποία ως μεταβλητή συμπεριλήφθηκε και η προσκόλληση των ασθενών στη Μεσογειακή διατροφή. Τα δεδομένα της βιβλιογραφίας έχουν υποστηρίξει την αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ω-6 λιπαρών οξέων στο πλάσμα και παραγόντων φλεγμονής και πήξης (Kalogeropoulos et al., 2010). Ακόμη, έχει φανεί στο παρελθόν η προστατευτική επίδραση της κατανάλωσης ω-6 λιπαρών οξέων έναντι του καρδιαγγειακού κινδύνου τόσο σε ασθενείς χωρίς, όσο και σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο. Στις μελέτες που δείχνουν προστατευτική επίδραση, αυτή έχει φανεί κυρίως ύστερα από αντικατάσταση των κορεσμένων λιπαρών οξέων με ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά, ωστόσο συνολικά έχει φανεί και ένα ανεξάρτητο από τη μείωση των κορεσμένων λιπαρών, όφελος των ω-6 λιπαρών (Czernichow et al., 2010). Ωστόσο, τα πιο πρόσφατα δεδομένα δεν υποστηρίζουν κάποιο καρδιαγγειακό όφελος (Ramsden et al., 2010, Ramsden et al., 2013).

Η βιβλιογραφία υποστηρίζει την ευεργετική δράση των ω-6 λιπαρών οξέων στη μείωση της χοληστερόλης, τόσο σε άτομα ελεύθερα καρδιαγγειακής νόσου (Harris et al., 2009b, Mensink et al., 2003), όσο και σε άτομα με ΟΣΣ (Ramsden et al., 2013). Η ανάλυση δεν έδειξε προστασία της κατανάλωσης σπορελαίου (εις αντικατάσταση των άλλων λιπών) έναντι της επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία, στα άτομα με υπερχοληστερολαιμία (>200mg/dL). Αντίθετα, φάνηκε να προστατεύει σημαντικά τα άτομα με φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα (<200mg/dL). Η αδυναμία της ανάλυσης να αναδείξει την προστασία κατανάλωσης ω-6 σε άτομα με υπερχοληστερολαιμία πιθανώς να εξηγείται από το γεγονός πως το δείγμα της μελέτης δεν έχει ακόμη συλλεχθεί ολόκληρο καθώς και από το γεγονός πως τα άτομα αυτά λαμβάνουν υπολιπιδαιμικά φάρμακα, τα οποία σε συνδυασμό με μια δίαιτα πλούσια σε ω-6 λιπαρά ενδέχεται να οδηγούν σε αύξηση των επιπέδων του αραχιδονικού οξέος, το οποίο έχει κατηγορηθεί για παραγωγή φλεγμονωδών μορίων (de Lorgeril et al., 2005). Παρόλα αυτά η έρευνα αυτή διεξήχθη μόνο σε άνδρες κι επιπλέον, η θεωρία της προαγωγής της φλεγμονής μέσω του αραχιδονικού οξέος δεν είναι απόλυτα αποδεκτή (Russo, 2009, Tilley et al., 2001).

Όταν το υπό μελέτη δείγμα διακρίθηκε στα άτομα με φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων (<150mg/dL) και σε άτομα με υπερτριγλυκεριδαιμία (≥150mg/dL), η κατανάλωση σπορελαίου (όταν αντικαθιστά τις άλλες πηγές λίπους), δε φάνηκε να μειώνει σημαντικά την πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία σε καμία από τις δυο κατηγορίες καρδιακών ασθενών. Το εύρημα αυτό είναι εύλογο εάν κανείς λάβει υπόψη πως δίαιτες πλούσιες σε ω-6 λιπαρά οξέα δε μειώνουν τα τριγλυκερίδια και ενδέχεται να τα αυξάνουν (Simopoulos, 1991).

Η κατανάλωση σπορελαίου εις αντικατάσταση άλλων λιπών, έδειξε σημαντική προστατευτική επίδραση έναντι της επανεμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου (θανατηφόρου ή μη) στη 10ετία σε υπερτασικά άτομα. Πράγματι η βιβλιογραφία έχει δείξει αρνητική συσχέτιση της κατανάλωσης λινελαϊκού οξέος και των επιπέδων του οξέος αυτού στο πλάσμα, με την αρτηριακή πίεση και η σχέση αυτή έχει επιβεβαιωθεί σε υπερτασικούς ασθενείς (Grimsgaard et al., 1999, Miura et al., 2008).

Τέλος, τα αποτελέσματα της ανάλυσης ανέδειξαν, ότι η κατανάλωση σπορελαίου, εις αντικατάσταση άλλων μορφών λίπους, δε φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στα επίπεδα γλυκόζης είτε των φυσιολογικών είτε των διαβητικών καρδιακών ασθενών. Ωστόσο, η υπάρχουσα βιβλιογραφία υποστηρίζει μια ευεργετική επίδραση της πρόσληψης ω-6 λιπαρών

οξέων έναντι της εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου σε νορμογλυκαιμικά άτομα (Willett, 2007, Hu et al., 2001, Lichtenstein and Schwab, 2000, Czernichow et al., 2010) και ευεργετική επίδραση στα επίπεδα γλυκόζης και στην ινσουλινοευαισθησία σε διαβητικούς ασθενείς (Houtsmuller et al., 1980, Summers et al., 2002, Heine et al., 1989), αν και παλαιότερα δεδομένα έχουν υποστηρίξει μια μη σημαντική επίδραση των διαιτών πλούσιων σε ω-6 λιπαρά οξέα στο γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (Heine et al., 1989). Πρέπει να τονιστεί όμως πως οι μελέτες αυτές έχουν γίνει σε άτομα ελεύθερα καρδιακής νόσου. Επίσης, αναμένεται ακόμη να ολοκληρωθεί ο 10ετής επανέλεγχος της μελέτης μας, πέρα από το γεγονός πως ενδέχεται το όποιο όφελος της κατανάλωσης ω-6 λιπαρών μέσω σπορελαίου να μη μπορεί να αναδειχθεί λόγω μεταβολών κατά τη διάρκεια της 10ετίας όπως εντατικοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής.

Περιορισμοί

Η μελέτη παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς. Αρχικά, η μελέτη GREECS βρίσκεται ακόμη στην ενδιάμεση φάση της, οπότε δεν έχουν συλλεχθεί δεδομένα ακόμα για όλο το δείγμα. Τα αποτελέσματα που αναφέρονται αφορούν 1175 από τους 2172 ασθενείς του αρχικού δείγματος, δηλαδή το 54%, καθώς ο 10ετής επανέλεγχος βρίσκεται ακόμη σε εξέλιξη. Έτσι είναι πιθανό ύστερα από τη συγκέντρωση ολόκληρου του δείγματος, τα αποτελέσματα που φάνηκαν στις αναλύσεις να αλλάξουν τα συμπεράσματα που εξάγονται. Επιπλέον, εφόσον οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν στηρίχθηκαν σε αναφορές των εθελοντών, δεν αποκλείεται το ενδεχόμενο να έχει γίνει υποεκτίμηση ή υπερεκτίμηση ορισμένων παραμέτρων. Έναν ακόμη περιορισμό αποτελεί το γεγονός πως η παρούσα εργασία προσέγγισε την πιθανότητα εμφάνισης θανατηφόρου ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου, έμμεσα μέσω της κατανάλωσης ψαριού και σπορελαίου, και όχι απευθείας από το ρόλο των μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών (των ω-3 και ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων). Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια προτείνεται η προσέγγιση μέσω ανάλυσης διατροφικών προτύπων ως εναλλακτική ή συμπληρωματική της διερεύνησης της σχέσης μεταξύ της δίαιτας και του κινδύνου για διάφορες χρόνιες ασθένειες. Η ανάλυση διατροφικών προτύπων έχει το πλεονέκτημα του ότι εξετάζει την επίδραση της δίαιτας συνολικά, δίνοντας μια πιο ξεκάθαρη εικόνα του ρόλου των τροφίμων και των θρεπτικών συστατικών. Η χρήση των διατροφικών προτύπων, σε αντίθεση με την προσέγγιση μέσω μεμονωμένων τροφίμων ή θρεπτικών συστατικών, μπορεί να εντοπίσει ακόμα και τις ακραίες διατροφικές συνήθειες, μειώνει την επίδραση των διατροφικών συγχυτικών παραγόντων και την πιθανή τροποποίηση του αποτελέσματος μεταξύ των διατροφικών μεταβλητών. Έτσι προτείνεται να προτιμάται η μελέτη διατροφικών προτύπων και όχι μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών, καθώς τα τρόφιμα ενδέχεται να δρουν είτε συνεργιστικά είτε ανταγωνιστικά στην ανθρώπινη υγεία. Επιπρόσθετα, η χρήση μεμονωμένων τροφίμων στην πολυμεταβλητή ανάλυση, αυξάνει την πιθανότητα πολυσυγγραμικότητας, κάτι που επηρεάζει αρνητικά την ισχύ του μοντέλου. Ακόμη, η παρούσα εργασία αξιολόγησε την επίδραση της κατανάλωσης ω-3 και ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών στην πρόγνωση των ασθενών μέσα στη 10ετία, μέσω υποθέσεων για τους πιθανούς μηχανισμούς μέσω των οποίων ασκείται η επίδραση. Για παράδειγμα, πιθανοί μηχανισμοί είναι οι αντιθρομβωτικές, αντιαρρυθμικές, αντιφλεγμονώδεις δράσεις των ω-3 λιπαρών ή οι υπολιπιδαιμικές ιδιότητες των ω-6 λιπαρών. Ωστόσο, δεν έχουμε διαθέσιμα αντικειμενικά στοιχεία που να επιβεβαιώνουν αυτές τις υποθέσεις όπως βιοχημικούς δείκτες της θρόμβωσης, της φλεγμονής, των επιπέδων λιπιδίων στο αίμα. Τέλος, η μελέτη έγινε μόνο σε επιβιώσαντες ενός ΟΣΣ, επομένως δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς που πέθαναν κατά τις πρώτες ημέρες της νοσηλείας τους.

Συμπεράσματα

Η παρούσα εργασία ανέδειξε ότι η κατανάλωση ψαριών και σπορελαίων (πλούσια σε ω-3 και ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα) συσχετίζεται με τη δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με ΟΣΣ. Τα ευρήματα αυτά τονίζουν τη σημασία των μη φαρμακευτικών μέσων στην προστασία έναντι της επανεμφάνισης καρδιαγγειακών

συμβαμάτων (θανατηφόρων ή μη), γεγονός που αποκτά σημασία από άποψη δημόσιας υγείας και ενδεχομένως να επηρεάσει παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής των ασθενών με στεφανιαία νόσο. Ωστόσο τα αποτελέσματα δε μπορούν να γενικευτούν λόγω μη διαθεσιμότητας ολόκληρου του δείγματος της μελέτης, γι' αυτό θα πρέπει αυτά να επιβεβαιωθούν αρχικά μέσα από περεταίρω ανάλυση κατά την ολοκλήρωση του 10ετούς επανελέγχου και ακολούθως μέσα από περεταίρω προοπτικές μελέτες και τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ABILDSTROM SZ., R.-M. C., OTTESEN MM., ANDERSEN PK., ROSTHØJ S., TORP-PEDERSEN C., KØBER L. 2002. The risk of SCD was slightly lower in women but not enough to warrant a different treatment strategy. Impact of age and sex on sudden cardiovascular death following myocardial infarction. Heart, 88, 573-8.

ABRAMSON, J., BERGER, A., KRUMHOLZ, H. M. & VACCARINO, V. 2001. DEpression and risk of heart failure among older persons with isolated systolic hypertension. Archives of Internal Medicine, 161**,** 1725-1730.

ABUANNADI, M. & O'KEEFE, J. 2011. Give me sunshine: vitamin D cardiovascular health. Prim Care Cardiovasc, 4.

ABUISSA, H., O'KEEFE, J. H., JR., HARRIS, W. & LAVIE, C. J. 2005. Autonomic function, omega-3, and cardiovascular risk. Chest, 127**,** 1088-91.

ADA. Available: http://www.eatright.org/Public/content.aspx?id=6442472528 [Accessed 23/6/2014].

ADA. Available: http://andevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=3259&auth=1 [Accessed 15/1/2014].

ADAMS, M. R., ROBINSON, J., MCCREDIE, R., SEALE, J. P., SORENSEN, K. E., DEANFIELD, J. E. & CELERMAJER, D. S. 1998. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. Journal of the American College of Cardiology, 32**,** 123-127.

ADAMS, P. B., LAWSON, S., SANIGORSKI, A. & SINCLAIR, A. J. 1996. Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression. Lipids, Supp: S157-61.

AGUILAR, D., SKALI, H., MOYE, L. A., LEWIS, E. F., GAZIANO, J. M., RUTHERFORD, J. D., HARTLEY, L. H., RANDALL, O. S., GELTMAN, E. M., LAMAS, G. A., ROULEAU, J. L., PFEFFER, M. A. & SOLOMON, S. D. 2004. Alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction after a myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 43**,** 2015-21.

AHA. Available: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/MyHeartandStrokeNews/Coronary-Artery-Disease---The-ABCs-of-CAD_UCM_436416_Article.jsp [Accessed 2/1/2014].

AHA. Available: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Diabetes/WhyDiabetesMatters/Cardiovascular-Disease-Diabetes_UCM_313865_Article.jsp [Accessed 15/1/2014].

AKL, E. A., GADDMAN, S., GUNUKULA, S. K., HONEINE, R., JAOUDE, P. A. & IRANI, J. 2010. The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: a systematic review. Int J Epidemiol, 39**,** 834-57.

ALBERT, C. M., CAMPOS, H., STAMPFER, M. J., RIDKER, P. M., MANSON, J. E., WILLETT, W. C. & MA, J. 2002. Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death. N Engl J Med, 346**,** 1113-8.

ALBERT, C. M., HENNEKENS, C. H., O'DONNELL, C. J. & ET AL. 1998. FIsh consumption and risk of sudden cardiac death. JAMA, 279**,** 23-28.

ALBERT, M. A., GLYNN, R. J., BURING, J. & RIDKER, P. M. 2006. Impact of Traditional and Novel Risk Factors on the Relationship Between Socioeconomic Status and Incident Cardiovascular Events. Circulation, 114**,** 2619-2626.

ALI, S., GARG, S. K., COHEN, B. E., BHAVE, P., HARRIS, W. S. & WHOOLEY, M. A. 2009. Association between Omega-3 Fatty Acids and Depressive Symptoms among Patients with Established Coronary Artery Disease. Psychother Psychosom, 78**,** 125-7.

ANAND, S., YUSUF, S., XIE, C., POGUE, J., EIKELBOOM, J., BUDAJ, A., SUSSEX, B., LIU, L., GUZMAN, R., CINA, C., CROWELL, R., KELTAI, M. & GOSSELIN, G. 2007. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. N Engl J Med, 357**,** 217-27.

ANAND, S. S. & YUSUF, S. 2003. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol, 41**,** 62S-69S.

ANDERSEN, N. H., KARLSEN, F. M., GERDES, J. C., KALTOFT, A., BOTTCHER, M., SLOTH, E., THUESEN, L., BOTKER, H. E. & POULSEN, S. H. 2008. Diastolic dysfunction after an acute myocardial infarction in patients with antecedent hypertension. J Am Soc Echocardiogr, 21**,** 171-7.

ANISMAN, H. & MERALI, Z. 2003. Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions. Ann Med, 35**,** 2-11.

ANONYMOUS 1994. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Lancet, 343**,** 499-503.

ANONYMOUS 1998. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med, 339**,** 1349-57.

ANONYMOUS 1999. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI Prevenzione trial. Lancet, 354 447-55

ANTITHROMBOTIC TRIALISTS' COLLABORATION 2002. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ, 324**,** 71-86.

ANTMAN, E. M., ANBE, D. T., ARMSTRONG, P. W., BATES, E. R., GREEN, L. A., HAND, M., HOCHMAN, J. S., KRUMHOLZ, H. M., KUSHNER, F. G., LAMAS, G. A., MULLANY, C. J., ORNATO, J. P., PEARLE, D. L., SLOAN, M. A., SMITH, S. C., JR., ALPERT, J. S., ANDERSON, J. L., FAXON, D. P., FUSTER, V., GIBBONS, R. J., GREGORATOS, G., HALPERIN, J. L., HIRATZKA, L. F., HUNT, S. A. & JACOBS, A. K. 2004. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). Circulation, 110**,** e82-292.

APPELS, A., BAR, F. W., BAR, J., BRUGGEMAN, C. & DE BAETS, M. 2000. Inflammation, depressive symptomtology, and coronary artery disease. Psychosom Med, 62**,** 601-5.

ARMIN, A. A., MENON, R. A., HARRIS, W. S. & SPERTUS, J. A. 2008. Acute coronary syndrome patients with depression have low blood cell membrane omega-3 fatty acid levels. Psychosom Med, 70**,** 856-62.

ARONSON, D., NASSAR, M., GOLDBERG, T., KAPELIOVICH, M., HAMMERMAN, H. & AZZAM, Z. S. 2010. The impact of body mass index on clinical outcomes after acute myocardial infarction. Int J Cardiol, 145**,** 476-80.

ARTHAM, S. M., LAVIE, C. J., MILANI, R. V. & VENTURA, H. O. 2010. Value of weight reduction in patients with cardiovascular disease. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 12**,** 21-35.

ASTRUP, A., DYERBERG, J., ELWOOD, P., HERMANSEN, K., HU, F. B., JAKOBSEN, M. U., KOK, F. J., KRAUSS, R. M., LECERF, J. M., LEGRAND, P., NESTEL, P., RISERUS, U., SANDERS, T., SINCLAIR, A., STENDER, S., THOLSTRUP, T. & WILLETT, W. C. 2011. The role of reducing intakes of saturated fat in the

prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? Am J Clin Nutr, 93**,** 684-8.

ATHYROS, V. G., LIBEROPOULOS, E. N., MIKHAILIDIS, D. P., PAPAGEORGIOU, A. A., GANOTAKIS, E. S., TZIOMALOS, K., KAKAFIKA, A. I., KARAGIANNIS, A., LAMBROPOULOS, S. & ELISAF, M. 2007. Association of drinking pattern and alcohol beverage type with the prevalence of metabolic syndrome, diabetes, coronary heart disease, stroke, and peripheral arterial disease in a Mediterranean cohort. Angiology, 58**,** 689-97.

BACHMAN, J., PHELAN, S., WING, RR., RAYNOR, HA. 2011. Eating frequency is higher in weight loss maintainers and normal-weight individuals than in overweight individuals. J Am Diet Assoc, 111, 1730-4.

BAIGENT, C., BLACKWELL, L., EMBERSON, J., HOLLAND, L. E., REITH, C., BHALA, N., PETO, R., BARNES, E. H., KEECH, A., SIMES, J. & COLLINS, R. 2010. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet, 376**,** 1670-81.

BALK, E. M., LICHTENSTEIN, A. H., CHUNG, M., KUPELNICK, B., CHEW, P. & LAU, J. 2006. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. Atherosclerosis, 189**,** 19-30.

BANG, H. O. & DYERBERG, J. 1972. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. Acta Med Scand, 192**,** 85-94.

BAO, D. Q., MORI, T. A., BURKE, V., PUDDEY, I. B. & BEILIN, L. J. 1998. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. Hypertension, 32**,** 710-7.

BARZI, F., WOODWARD, M., MARFISI, R. M., TAVAZZI, L., VALAGUSSA, F. & MARCHIOLI, R. 2003. Mediterranean diet and all-causes mortality after myocardial infarction: results from the GISSI-Prevenzione trial. Eur J Clin Nutr, 57**,** 604-11.

BASSUK, S. S. & MANSON, J. E. 2005. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. J Appl Physiol (1985), 99**,** 1193-204.

BATTY, G. D., SHIPLEY, M. J., MARMOT, M. & SMITH, G. D. 2002. Physical activity and cause-specific mortality in men with Type 2 diabetes/impaired glucose tolerance: evidence from the Whitehall study. Diabet Med, 19**,** 580-8.

BAUM, J. A., TENG, H., ERDMAN, J. W., WEIGEL, R. M., KLEIN, B. P., PERSKY, V. W., FREELS, S., SURYA, P., BAKHIT, R. M., RAMOS, E., SHAY, N. F. & POTTER, S. M. 1998. Long-term intake of soy protein improves blood lipid profiles and increases mononuclear cell low-density-lipoprotein receptor messenger RNA in hypercholesterolemic, postmenopausal women. The American Journal of Clinical Nutrition, 68**,** 545-51.

BELLISLE, F., DALIX, A. M. & SLAMA, G. 2004. Non food-related environmental stimuli induce increased meal intake in healthy women: comparison of television viewing versus listening to a recorded story in laboratory settings. Appetite, 43**,** 175-80.

BELTRAME, J. F., DREYER, R. & TAVELLA, R. 2012. Epidemiology of Coronary Artery Disease. In: Current Concepts in Epidemiology, Pathophysiology, Diagnostics and Treatment. Dr. David Gaze, 2012:1-29.

BENOWITZ, N. L., LESSOV-SCHLAGGAR, C. N., SWAN, G. E. & JACOB, P. 2006. Female sex and oral contraceptive use accelerate nicotine metabolism[ast]. Clin Pharmacol Ther, 79**,** 480-488.

BERKMAN, L. F., BLUMENTHAL, J., BURG, M., CARNEY, R. M., CATELLIER, D., COWAN, M. J., CZAJKOWSKI, S. M., DEBUSK, R., HOSKING, J., JAFFE, A., KAUFMANN, C., MITCHELL, A. J., NORMAN, J., POWELL, L. H., RACZYNSKI, J. M. & SCHNEIDERMAN, N. 2003. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the

Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) Randomized Trial. JAMA, 289**,** 3106-16.

BERMUDEZ, E. A., RIFAI, N., BURING, J. E., MANSON, J. E. & RIDKER, P. M. 2002. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. The American Journal of Cardiology, 89**,** 1117-1119.

BERNHEIM, S. M., SPERTUS, J. A., REID, K. J., BRADLEY, E. H., DESAI, R. A., PETERSON, E. D., RATHORE, S. S., NORMAND, S. L., JONES, P. G., RAHIMI, A. & KRUMHOLZ, H. M. 2007. Socioeconomic disparities in outcomes after acute myocardial infarction. Am Heart J, 153**,** 313-9.

BERTEUS FORSLUND, H., LINDROOS, A. K., SJOSTROM, L. & LISSNER, L. 2002. Meal patterns and obesity in Swedish women-a simple instrument describing usual meal types, frequency and temporal distribution. Eur J Clin Nutr, 56**,** 740-7.

BIBBINS-DOMINGO, K., CHERTOW, G. M., COXSON, P. G., MORAN, A., LIGHTWOOD, J. M., PLETCHER, M. J. & GOLDMAN, L. 2010. Projected Effect of Dietary Salt Reductions on Future Cardiovascular Disease. New England Journal of Medicine, 362**,** 590-599.

BLANKENSHIP, J. C., MARSHALL, J. J., PINTO, D. S., LANGE, R. A., BATES, E. R., HOLPER, E. M., GRINES, C. L. & CHAMBERS, C. E. 2013. Effect of percutaneous coronary intervention on quality of life: a consensus statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Catheter Cardiovasc Interv, 81**,** 243-59.

BLUMENTHAL, J. A., LETT, H. S., BABYAK, M. A., WHITE, W., SMITH, P. K., MARK, D. B., JONES, R., MATHEW, J. P. & NEWMAN, M. F. 2003. Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. The Lancet, 362**,** 604-609.

BOBBIO, M. 1989. Does post myocardial infarction rehabilitation prolong survival? A meta-analytic survey. G Ital Cardiol, 19**,** 1059-67.

BOSCH, J., GERSTEIN, H. C., DAGENAIS, G. R., DIAZ, R., DYAL, L., JUNG, H., MAGGIONO, A. P., PROBSTFIELD, J., RAMACHANDRAN, A., RIDDLE, M. C., RYDEN, L. E. & YUSUF, S. 2012. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. N Engl J Med, 367**,** 309-18.

BOSTOM, A. G., GAGNON, D. R., CUPPLES, L. A., WILSON, P. W., JENNER, J. L., ORDOVAS, J. M., SCHAEFER, E. J. & CASTELLI, W. P. 1994. A prospective investigation of elevated lipoprotein (a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women. The Framingham Heart Study. Circulation, 90**,** 1688-95.

BOUNTZIOUKA, V., POLYCHRONOPOULOS, E., ZEIMBEKIS, A., PAPAVENETIOU, E., LADOUKAKI, E., PAPAIRAKLEOUS, N., GOTSIS, E., METALLINOS, G., LIONIS, C. & PANAGIOTAKOS, D. 2009. Long-Term Fish Intake Is Associated With Less Severe Depressive Symptoms Among Elderly Men and Women: The MEDIS (MEDiterranean ISlands Elderly) Epidemiological Study. Journal of Aging and Health, 21**,** 864-880.

BRAUNWALD, E., DOMANSKI, M. J., FOWLER, S. E., GELLER, N. L., GERSH, B. J., HSIA, J., PFEFFER, M. A., RICE, M. M., ROSENBERG, Y. D. & ROULEAU, J. L. 2004. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. N Engl J Med, 351**,** 2058-68.

BRENER, S. J., MEHRAN, R., DRESSLER, O., CRISTEA, E. & STONE, G. W. 2012. Diabetes mellitus, myocardial reperfusion, and outcome in patients with acute ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty (from HORIZONS AMI). Am J Cardiol, 109**,** 1111-6.

BROPHY, S., COOKSEY, R., GRAVENOR, M. B., WESTON, C., MACEY, S. M., JOHN, G., WILLIAMS, R. & LYONS, R. A. 2010. Population based absolute and relative survival to 1 year of people with diabetes following a myocardial infarction: a cohort study using hospital admissions data. BMC Public Health, 10**,** 338.

BUCHER, H. C., HENGSTLER, P., SCHINDLER, C. & MEIER, G. 2002. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med, 112**,** 298-304.

BURR, M. L., FEHILY, A. M., GILBERT, J. F., ROGERS, S., HOLLIDAY, R. M., SWEETNAM, P. M., ELWOOD, P. C. & DEADMAN, N. M. 1989. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). Lancet, 2**,** 757-61.

CABO, J., ALONSO, R. & MATA, P. 2012. Omega-3 fatty acids and blood pressure. Br J Nutr, 107 Suppl 2**,** S195-200.

CALDER, P. C. 2005. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. Biochem Soc Trans, 33**,** 423-7.

CAMERON D., C. M.-J., DOUCET E. 2010. Increased meal frequency does not promote greater weight loss in subjects who were prescribed an 8-week equi-energetic energy-restricted diet Br J Nutr, 103, 1098-110.

CAMPBELL, F., DICKINSON, H. O., CRITCHLEY, J. A., FORD, G. A. & BRADBURN, M. 2013. A systematic review of fish-oil supplements for the prevention and treatment of hypertension. Eur J Prev Cardiol, 20**,** 107-20.

CANNON, C. P., BRAUNWALD, E., MCCABE, C. H., RADER, D. J., ROULEAU, J. L., BELDER, R., JOYAL, S. V., HILL, K. A., PFEFFER, M. A. & SKENE, A. M. 2004. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med, 350**,** 1495-504.

CANNON, C. P., STEINBERG, B. A., MURPHY, S. A., MEGA, J. L. & BRAUNWALD, E. 2006. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol, 48**,** 438-45.

CARNEY, R. M. & FREEDLAND, K. E. 2003. Depression, mortality, and medical morbidity in patients with coronary heart disease. Biol Psychiatry, 54**,** 241-7.

CARNEY, R. M., FREEDLAND, K. E., RUBIN, E. H., RICH, M. W., STEINMEYER, B. C. & HARRIS, W. S. 2009. Omega-3 augmentation of sertraline in treatment of depression in patients with coronary heart disease: a randomized controlled trial. JAMA, 302**,** 1651-7.

CARSON, J. L., SCHOLZ, P. M., CHEN, A. Y., PETERSON, E. D., GOLD, J. & SCHNEIDER, S. H. 2002. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. J Am Coll Cardiol, 40**,** 418-23.

CASILLAS, J. M., GREMEAUX, V., DAMAK, S., FEKI, A. & PERENNOU, D. 2007. Exercise training for patients with cardiovascular disease. Ann Readapt Med Phys, 50**,** 403-18, 386-402.

CDC. Available: http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2010/index.htm?s_cid=cs_1843 [Accessed 10/1/2014].

CELERMAJER, D. S., SORENSEN, K. E., GEORGAKOPOULOS, D., BULL, C., THOMAS, O., ROBINSON, J. & DEANFIELD, J. E. 1993. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. Circulation, 88**,** 2149-55.

CHANDOLA, T., BRITTON, A., BRUNNER, E., HEMINGWAY, H., MALIK, M., KUMARI, M., BADRICK, E., KIVIMAKI, M. & MARMOT, M. 2008. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? European Heart Journal.

CHANG, W. C., KAUL, P., WESTERHOUT, C. M., GRAHAM, M. M. & ARMSTRONG, P. W. 2007. Effects of socioeconomic status on mortality after acute myocardial infarction. Am J Med, 120**,** 33-9.

CHEN, G., HEMMELGARN, B., ALHAIDER, S., QUAN, H., CAMPBELL, N. & RABI, D. 2009a. Meta-analysis of adverse cardiovascular outcomes associated with antecedent hypertension after myocardial infarction. Am J Cardiol, 104**,** 141-7.

CHEN, Y. H., TSAI, S. Y., LEE, H. C. & LIN, H. C. 2009b. Increased risk of acute myocardial infarction for patients with panic disorder: a nationwide population-based study. Psychosom Med, 71.

CHHATRIWALLA, A. K., AMIN, A. P., KENNEDY, K. F. & ET AL. 2013. ASsociation between bleeding events and in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention. JAMA, 309**,** 1022-1029.

CHIDA, Y. & STEPTOE, A. 2009. The Association of Anger and Hostility With Future Coronary Heart Disease: A Meta-Analytic Review of Prospective Evidence. Journal of the American College of Cardiology, 53**,** 936-946.

CHIMONAS, E. T. 2001. The treatment of coronary heart disease: an update. Part 2: Mortality trends and main causes of death in the Greek population. Curr Med Res Opin, 17**,** 27-33.

CHIMONAS, T., FANOURAKI, I., LIBEROPOULOS, E. N., CHIMONAS, E. & ELISAF, M. 2009. Diverging trends in cardiovascular morbidity and mortality in a low risk population. Eur J Epidemiol, 24**,** 415-23.

CHIN, J. P. 1994. Marine oils and cardiovascular reactivity. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 50**,** 211-22.

CHO, S., DIETRICH, M., BROWN, C. J., CLARK, C. A. & BLOCK, G. 2003. The effect of breakfast type on total daily energy intake and body mass index: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Am Coll Nutr, 22**,** 296-302.

CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS, C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. The Lancet, 371**,** 117-125.

CHOWDHURY, R., WARNAKULA, S., KUNUTSOR, S., CROWE, F., WARD, H. A., JOHNSON, L., FRANCO, O. H., BUTTERWORTH, A. S., FOROUHI, N. G., THOMPSON, S. G., KHAW, K. T., MOZAFFARIAN, D., DANESH, J. & DI ANGELANTONIO, E. 2014. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med, 160**,** 398-406.

CHURCH, T. S., LAVIE, C. J., MILANI, R. V. & KIRBY, G. S. 2002. Improvements in blood rheology after cardiac rehabilitation and exercise training in patients with coronary heart disease. Am Heart J, 143**,** 349-55.

CLELAND, V. J., SCHMIDT, M. D., DWYER, T. & VENN, A. J. 2008. Television viewing and abdominal obesity in young adults: is the association mediated by food and beverage consumption during viewing time or reduced leisure-time physical activity? Am J Clin Nutr, 87**,** 1148-55.

COLANGELO, L. A., HE, K., WHOOLEY, M. A., DAVIGLUS, M. L. & LIU, K. 2009. Higher dietary intake of long-chain ω-3 polyunsaturated fatty acids is inversely associated with depressive symptoms in women. Nutrition, 25**,** 1011-1019.

COLHOUN, H. M., BETTERIDGE, D. J., DURRINGTON, P. N., HITMAN, G. A., NEIL, H. A., LIVINGSTONE, S. J., THOMASON, M. J., MACKNESS, M. I., CHARLTON-MENYS, V. & FULLER, J. H. 2004. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet, 364**,** 685-96.

COLLINS, R., ARMITAGE, J., PARISH, S., SLEIGH, P. & PETO, R. 2003. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet, 361**,** 2005-16.

COMBERG, H. U., HEYDEN, S., HAMES, C. G., VERGROESEN, A. J. & FLEISCHMAN, A. I. 1978. Hypotensive effect of dietary prostaglandin precursor in hypertensive man. Prostaglandins, 15**,** 193-197.

COOPER, H. A., EXNER, D. V. & DOMANSKI, M. J. 2000a. Light-to-moderate alcohol consumption and prognosis in patients with left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol, 35**,** 1753-9.

COOPER, R., CUTLER, J., DESVIGNE-NICKENS, P., FORTMANN, S. P., FRIEDMAN, L., HAVLIK, R., HOGELIN, G., MARLER, J., MCGOVERN, P., MOROSCO, G., MOSCA, L., PEARSON, T., STAMLER, J., STRYER, D. & THOM, T. 2000b. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. Circulation, 102**,** 3137-47.

CORBALAN-TUTAU, M. D., MADRID, J. A. & GARAULET, M. 2012. Timing and duration of sleep and meals in obese and normal weight women. Association with increase blood pressure. Appetite, 59**,** 9-16.

CORRAO, G., BAGNARDI, V., ZAMBON, A. & LA VECCHIA, C. 2004. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. Preventive Medicine, 38**,** 613-619.

CORTES, O. & ARTHUR, H. M. 2006. Determinants of referral to cardiac rehabilitation programs in patients with coronary artery disease: a systematic review. Am Heart J, 151**,** 249-56.

COTTIN, Y., CAMBOU, J. P., CASILLAS, J. M., FERRIERES, J., CANTET, C. & DANCHIN, N. 2004. Specific profile and referral bias of rehabilitated patients after an acute coronary syndrome. J Cardiopulm Rehabil, 24**,** 38-44.

CROUSE, J. R., III, MORGAN, T., TERRY, J. G., ELLIS, J., VITOLINS, M. & BURKE, G. L. 1999. A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins. Archives of Internal Medicine, 159**,** 2070-2076.

CROWLEY, A., MENON, V., LESSARD, D., YARZEBSKI, J., JACKSON, E., GORE, J. M. & GOLDBERG, R. J. 2003. Sex differences in survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus (Worcester Heart Attack Study). Am Heart J, 146**,** 824-31.

CZERNICHOW, S., THOMAS, D. & BRUCKERT, E. 2010. n-6 Fatty acids and cardiovascular health: a review of the evidence for dietary intake recommendations. Br J Nutr, 104**,** 788-96.

DANNER, M., KASL, S. V., ABRAMSON, J. L. & VACCARINO, V. 2003. Association between depression and elevated C-Reactive Protein. Psychosom Med, 65**,** 347-56.

DAUCHET, L., AMOUYEL, P., HERCBERG, S. & DALLONGEVILLE, J. 2006. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. J Nutr, 136**,** 2588-93.

DE CATERINA, R., MADONNA, R., BERTOLOTTO, A. & SCHMIDT, E. B. 2007. n-3 fatty acids in the treatment of diabetic patients: biological rationale and clinical data. Diabetes Care, 30**,** 1012-26.

DE GEVIGNEY, G., MOSNIER, S., ECOCHARD, R., RABILLOUD, M., CAO, D., EXCOFFIER, S., CHENEAU, E., MILON, H. & DELAHAYE, F. 2001. Are women with acute myocardial infarction managed as well as men? Does it have consequences on in-hospital mortality? Analysis of an unselected cohort of 801 women and 1718 men. Acta Cardiol, 56**,** 169-79.

DE LORGERIL, M., RENAUD, S., MAMELLE, N., SALEN, P., MARTIN, J. L., MONJAUD, I., GUIDOLLET, J., TOUBOUL, P. & DELAYE, J. 1994. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet, 343**,** 1454-9.

DE LORGERIL, M. & SALEN, P. 2007. Modified cretan Mediterranean diet in the prevention of coronary heart disease and cancer: An update. World Rev Nutr Diet, 97**,** 1-32.

DE LORGERIL, M. & SALEN, P. 2011. Mediterranean diet in secondary prevention of CHD. Public Health Nutr, 14**,** 2333-7.

DE LORGERIL, M., SALEN, P., GUIRAUD, A., ZEGHICHI, S., BOUCHER, F. & DE LEIRIS, J. 2005. Lipid-lowering drugs and essential omega-6 and omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 15**,** 36-41.

DE LORGERIL, M., SALEN, P., MARTIN, J. L., BOUCHER, F. & DE LEIRIS, J. 2008. Interactions of wine drinking with omega-3 fatty acids in patients with coronary heart disease: a fish-like effect of moderate wine drinking. Am Heart J, 155**,** 175-81.

DE LORGERIL, M., SALEN, P., MARTIN, J. L., BOUCHER, F., PAILLARD, F. & DE LEIRIS, J. 2002. Wine drinking and risks of cardiovascular complications after recent acute myocardial infarction. Circulation, 106**,** 1465-9.

DE LORGERIL, M., SALEN, P., MARTIN, J. L., MAMELLE, N., MONJAUD, I., TOUBOUL, P. & DELAYE, J. 1996. Effect of a mediterranean type of diet on the rate of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease. Insights into the cardioprotective effect of certain nutriments. J Am Coll Cardiol, 28**,** 1103-8.

DE LORGERIL, M., SALEN, P., MARTIN, J. L., MONJAUD, I., DELAYE, J. & MAMELLE, N. 1999. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation, 99**,** 779-85.

DE LUCA, G., MALEK, L. A., MACIEJEWSKI, P., WASEK, W., NIEWADA, M., KAMINSKI, B., DRZE WIECKI, J., KOSMIDER, M., KUBICA, J., RUZYLLO, W., PERUGA, J. Z., DUDEK, D., OPOLSKI, G., DOBRZYCKI, S., GIL, R. J. & WITKOWSKI, A. 2010. Impact of diabetes on survival in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty: insights from the POLISH STEMI registry. Atherosclerosis, 210**,** 516-20.

DE LUCA, G., VAN'T HOF, A. W., HUBER, K., GIBSON, C. M., BELLANDI, F., ARNTZ, H. R., MAIOLI, M., NOC, M., ZORMAN, S., ZEYMER, U., GABRIEL, H. M., EMRE, A., CUTLIP, D., RAKOWSKI, T., GYONGYOSI, M. & DUDEK, D. 2013. Impact of hypertension on distal embolization, myocardial perfusion, and mortality in patients with ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty. Am J Cardiol, 112**,** 1083-6.

DE MULDER, M., GITT, A., VAN DOMBURG, R., HOCHADEL, M., SEABRA-GOMES, R., SERRUYS, P. W., SILBER, S., WEIDINGER, F., WIJNS, W., ZEYMER, U., HAMM, C. & BOERSMA, E. 2011. EuroHeart score for the evaluation of in-hospital mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Eur Heart J, 32**,** 1398-408.

DHOOT, J., TARIQ, S., ERANDE, A., AMIN, A., PATEL, P. & MALIK, S. 2013. Effect of morbid obesity on in-hospital mortality and coronary revascularization outcomes after acute myocardial infarction in the United States. Am J Cardiol, 111**,** 1104-10.

DI CASTELNUOVO, A., COSTANZO, S., BAGNARDI, V., DONATI, M. B., IACOVIELLO, L. & DE GAETANO, G. 2006. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. Arch Intern Med, 166**,** 2437-45.

DICKINSON, H. O., MASON, J. M., NICOLSON, D. J., CAMPBELL, F., BEYER, F. R., COOK, J. V., WILLIAMS, B. & FORD, G. A. 2006. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. J Hypertens, 24**,** 215-33.

DIMMELER, S. & ZEIHER, A. M. 2003. Exercise and cardiovascular health: get active to "AKTivate" your endothelial nitric oxide synthase. Circulation, 107**,** 3118-20.

DJOUSSE, L., BIGGS, M. L., LEMAITRE, R. N., KING, I. B., SONG, X., IX, J. H., MUKAMAL, K. J., SISCOVICK, D. S. & MOZAFFARIAN, D. 2011a. Plasma omega-3 fatty acids and incident diabetes in older adults. Am J Clin Nutr, 94**,** 527-33.

DJOUSSE, L., GAZIANO, J. M., BURING, J. E. & LEE, I. M. 2011b. Dietary omega-3 fatty acids and fish consumption and risk of type 2 diabetes. Am J Clin Nutr, 93**,** 143-50.

DONTAS, A. 1994. Recent trends in Cardiocascular disease and risk factors in the Seven Countries Study: Greece. In: Lessons fro Science from the Seven Countries Study.

Edited by Toshima H., Koga Y., Blackburn H., Keys A. Tokyo, Japan: Springer-Verlag Pub.,1994.

DONTAS, A. S., ZEREFOS, N. S., PANAGIOTAKOS, D. B., VLACHOU, C. & VALIS, D. A. 2007. Mediterranean diet and prevention of coronary heart disease in the elderly. Clin Interv Aging, 2**,** 109-15.

DOWNS, J. R., CLEARFIELD, M., WEIS, S., WHITNEY, E., SHAPIRO, D. R., BEERE, P. A., LANGENDORFER, A., STEIN, E. A., KRUYER, W. & GOTTO, A. M., JR. 1998. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA, 279**,** 1615-22.

DRAPKIN, A. & MERSKEY, C. 1972. Anticoagulant therapy after acute myocardial infarction. Relation of therapeutic benefit to patient's age, sex, and severity of infarction. JAMA, 222**,** 541-8.

DYERBERG, J., BANG, H. O. & HJORNE, N. 1975. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. Am J Clin Nutr, 28**,** 958-66.

EAKER, E. D., SULLIVAN, L. M., KELLY-HAYES, M., D'AGOSTINO, R. B., SR. & BENJAMIN, E. J. 2007. Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham Offspring Study. Psychosom Med, 69**,** 509-13.

EDWARDS, R. 2004. The problem of tobacco smoking. BMJ, 328**,** 217-19.

ELLER, N. H., NETTERSTROM, B., GYNTELBERG, F., KRISTENSEN, T. S., NIELSEN, F., STEPTOE, A. & THEORELL, T. 2009. Work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease: a systematic review. Cardiol Rev, 17**,** 83-97.

ERITSLAND, J., ARNESEN, H., GRONSETH, K., FJELD, N. B. & ABDELNOOR, M. 1996. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. Am J Cardiol, 77**,** 31-6.

ERKKILA, A., DE MELLO, V. D., RISERUS, U. & LAAKSONEN, D. E. 2008. Dietary fatty acids and cardiovascular disease: an epidemiological approach. Prog Lipid Res, 47**,** 172-87.

ESC. Available: http://www.escardio.org/communities/councils/ccp/e-journal/volume12/Pages/cardiovascular-disease-prevention-guidelines-cp-reviewed.aspx#.U6MlnigRCdh [Accessed 15/1/2014].

ESC. Available: http://www.escardio.org/about/what/advocacy/EuroHeart/Pages/2012-CVD-statistics.aspx [Accessed 27/12/2013].

ESLICK, G. D., HOWE, P. R., SMITH, C., PRIEST, R. & BENSOUSSAN, A. 2009. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol, 136**,** 4-16.

ESPOSITO, K., MARFELLA, R., CIOTOLA, M., DI PALO, C., GIUGLIANO, F., GIUGLIANO, G., D'ARMIENTO, M., D'ANDREA, F. & GIUGLIANO, D. 2004. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. JAMA, 292**,** 1440-6.

FARSHCHI, H. R., TAYLOR, M. A. & MACDONALD, I. A. 2004. Regular meal frequency creates more appropriate insulin sensitivity and lipid profiles compared with irregular meal frequency in healthy lean women. Eur J Clin Nutr, 58**,** 1071-7.

FARSHCHI, H. R., TAYLOR, M. A. & MACDONALD, I. A. 2005. Deleterious effects of omitting breakfast on insulin sensitivity and fasting lipid profiles in healthy lean women. Am J Clin Nutr, 81**,** 388-96.

FDA. Available: http://www.cfsan.fda.gov/~frf/sea-mehg.html. [Accessed 29/6/2014].

FHS. Available: http://www.framinghamheartstudy.org/about-fhs/history.php [Accessed 27/3/2014].

FILLMORE, K. M., STOCKWELL, T., CHIKRITZHS, T., BOSTROM, A. & KERR, W. 2007. Moderate Alcohol Use and Reduced Mortality Risk: Systematic Error in Prospective Studies and New Hypotheses. Annals of Epidemiology, 17**,** S16-S23.

FISCELLA, K. & TANCREDI, D. 2008. Socioeconomic status and coronary heart disease risk prediction. JAMA, 300**,** 2666-8.

FISCHER, R., DECHEND, R., QADRI, F., MARKOVIC, M., FELDT, S., HERSE, F., PARK, J.-K., GAPELYUK, A., SCHWARZ, I., ZACHARZOWSKY, U. B., PLEHM, R., SAFAK, E., HEUSER, A., SCHIRDEWAN, A., LUFT, F. C., SCHUNCK, W.-H. & MULLER, D. N. 2008. Dietary n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Direct Renin Inhibition Improve Electrical Remodeling in a Model of High Human Renin Hypertension. Hypertension, 51**,** 540-546.

FORD, E. S. & CAPEWELL, S. 2007. Coronary Heart Disease Mortality Among Young Adults in the U.S. From 1980 Through 2002: Concealed Leveling of Mortality Rates. Journal of the American College of Cardiology, 50**,** 2128-2132.

FOX, K. M. 2003. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet, 362**,** 782-8.

FRASURE-SMITH, N., LESPÉRANCE, F. & JULIEN, P. 2004. Major depression is associated with lower omega-3 fatty acid levels in patients with recent acute coronary syndromes. Biological Psychiatry, 55**,** 891-896.

FRASURE-SMITH, N., LESPERANCE, F. & TALAJIC, M. 1993. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. JAMA, 270**,** 1819-25.

FREEMANTLE, N., CLELAND, J., YOUNG, P., MASON, J. & HARRISON, J. 1999. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ, 318**,** 1730-7.

FRIEDBERG, C. E., JANSSEN, M. J., HEINE, R. J. & GROBBEE, D. E. 1998. Fish oil and glycemic control in diabetes. A meta-analysis. Diabetes Care, 21**,** 494-500.

FRIESEN, R. W. & INNIS, S. M. 2009. Dietary Arachidonic Acid to EPA and DHA Balance Is Increased among Canadian Pregnant Women with Low Fish Intake. The Journal of Nutrition, 139**,** 2344-2350.

FRISHMAN, W. H. & CHANG, C. M. 1991. Beta-adrenergic blockade in the prevention of myocardial infarction: a new theory. J Hypertens Suppl, 9**,** S31-4.

FUNG, T. T., SCHULZE, M., MANSON, J. E., WILLETT, W. C. & HU, F. B. 2004. Dietary patterns, meat intake, and the risk of type 2 diabetes in women. Arch Intern Med, 164**,** 2235-40.

GALAN, P., KESSE-GUYOT, E., CZERNICHOW, S., BRIANCON, S., BLACHER, J. & HERCBERG, S. 2010. Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. BMJ, 341.

GANESAN, B., BROTHERSEN, C. & MCMAHON, D. J. 2014. Fortification of foods with omega-3 polyunsaturated fatty acids. Crit Rev Food Sci Nutr, 54**,** 98-114.

GAPINSKI, J. P., VANRUISWYK, J. V., HEUDEBERT, G. R. & SCHECTMAN, G. S. 1993. Preventing restenosis with fish oils following coronary angioplasty: A meta-analysis. Archives of Internal Medicine, 153**,** 1595-1601.

GAYDA, M., BRUN, C., JUNEAU, M., LEVESQUE, S. & NIGAM, A. 2008. Long-term cardiac rehabilitation and exercise training programs improve metabolic parameters in metabolic syndrome patients with and without coronary heart disease. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 18**,** 142-151.

GELEIJNSE, J. M., GILTAY, E. J., GROBBEE, D. E., DONDERS, A. R. & KOK, F. J. 2002. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. J Hypertens, 20**,** 1493-9.

GERBER, Y., KOREN-MORAG, N., MYERS, V., BENYAMINI, Y., GOLDBOURT, U. & DRORY, Y. 2011a. Long-term predictors of smoking cessation in a cohort of myocardial infarction survivors: a longitudinal study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 18**,** 533-41.

GERBER, Y., MYERS, V., GOLDBOURT, U., BENYAMINI, Y. & DRORY, Y. 2011b. Neighborhood socioeconomic status and leisure-time physical activity after myocardial infarction: A longitudinal study. Am J Prev Med, 41**,** 266-73.

GHEORGHIADE, M. & GOLDSTEIN, S. 2002. Beta-blockers in the post-myocardial infarction patient. Circulation, 106**,** 394-8.

GIACCO, R., CUOMO, V., VESSBY, B., UUSITUPA, M., HERMANSEN, K., MEYER, B. J., RICCARDI, G. & RIVELLESE, A. A. 2007. Fish oil, insulin sensitivity, insulin secretion and glucose tolerance in healthy people: is there any effect of fish oil supplementation in relation to the type of background diet and habitual dietary intake of n-6 and n-3 fatty acids? Nutr Metab Cardiovasc Dis, 17**,** 572-80.

GIBNEY, M. J., VORSTER, H. H. & KOK, F. J. 2007. Διατροφή και Μεταβολισμός των Λιπιδίων. Cunnane, S. C., Griffin, B. A. (eds) Εισαγωγή στη Διατροφή του Ανθρώπου, Αθήνα, 2007:105-50.

GILLUM, R. F., MUSSOLINO, M. & MADANS, J. H. 2000. The relation between fish consumption, death from all causes, and incidence of coronary heart disease: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. Journal of Clinical Epidemiology, 53**,** 237-244.

GLASSMAN, A. H., BIGGER, J. T., JR. & GAFFNEY, M. 2009. Psychiatric characteristics associated with long-term mortality among 361 patients having an acute coronary syndrome and major depression: seven-year follow-up of SADHART participants. Arch Gen Psychiatry, 66**,** 1022-9.

GO, A. S., MOZAFFARIAN, D., ROGER, V. L., BENJAMIN, E. J., BERRY, J. D., BLAHA, M. J., DAI, S., FORD, E. S., FOX, C. S., FRANCO, S., FULLERTON, H. J., GILLESPIE, C., HAILPERN, S. M., HEIT, J. A., HOWARD, V. J., HUFFMAN, M. D., JUDD, S. E., KISSELA, B. M., KITTNER, S. J., LACKLAND, D. T., LICHTMAN, J. H., LISABETH, L. D., MACKEY, R. H., MAGID, D. J., MARCUS, G. M., MARELLI, A., MATCHAR, D. B., MCGUIRE, D. K., MOHLER, E. R., 3RD, MOY, C. S., MUSSOLINO, M. E., NEUMAR, R. W., NICHOL, G., PANDEY, D. K., PAYNTER, N. P., REEVES, M. J., SORLIE, P. D., STEIN, J., TOWFIGHI, A., TURAN, T. N., VIRANI, S. S., WONG, N. D., WOO, D. & TURNER, M. B. 2014. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation, 129**,** 399-410.

GOLDENBERG, I., BENDERLY, M., SIDI, R., BOYKO, V., TENENBAUM, A., TANNE, D. & BEHAR, S. 2009. Relation of clinical benefit of raising high-density lipoprotein cholesterol to serum levels of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease (from the Bezafibrate Infarction Prevention Trial). Am J Cardiol, 103**,** 41-5.

GOLDENBERG, I., JONAS, M., TENENBAUM, A., BOYKO, V., MATETZKY, S., SHOTAN, A., BEHAR, S. & REICHER-REISS, H. 2003. Current smoking, smoking cessation, and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. Arch Intern Med, 163**,** 2301-5.

GOODAL, S. & GALLEGO, G. 2008. Scenario modelling of potential health benefits subsequent to the introduction of the proposed standard for nutrition, health and related claims. Sydney: Centre for Health Economics Research and Evaluation.

GORDON, T. & KANNEL, W. B. 1983. Drinking habits and cardiovascular disease: the Framingham Study. Am Heart J, 105**,** 667-73.

GORDON, T. & KANNEL, W. B. 1984. Drinking and mortality. The Framingham Study. Am J Epidemiol, 120**,** 97-107.

GRENYER, B. F., CROWE, T., MEYER, B., OWEN, A. J., GRIGONIS-DEANE, E. M., CAPUTI, P. & HOWE, P. R. 2007. Fish oil supplementation in the treatment of major depression: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 31**,** 1393-6.

GRIFFIN, M. D., SANDERS, T. A., DAVIES, I. G., MORGAN, L. M., MILLWARD, D. J., LEWIS, F., SLAUGHTER, S., COOPER, J. A., MILLER, G. J. & GRIFFIN, B. A.

2006. Effects of altering the ratio of dietary n-6 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, 84**,** 1290-8.

GRIMSGAARD, S., BØNAA, K. H., JACOBSEN, B. K. & BJERVE, K. S. 1999. Plasma Saturated and Linoleic Fatty Acids Are Independently Associated With Blood Pressure. Hypertension, 34**,** 478-483.

GROPPER, S. S., SMITH, J. L. & GROFF, J. L. 2007. Λιποειδή. Συντώσης Λ. (ed) Διατροφή και Μεταβολισμός 1. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2007:149-53.

GRUNDT, H., NILSEN, D. W., MANSOOR, M. A., HETLAND, O. & NORDOY, A. 2003. Reduction in homocysteine by n-3 polyunsaturated fatty acids after 1 year in a randomised double-blind study following an acute myocardial infarction: no effect on endothelial adhesion properties. Pathophysiol Haemost Thromb, 33**,** 88-95.

GRUNDY, S. M. 2013. An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia. Journal of Clinical Lipidology, 7**,** 561-565.

GUIRAUD, A., DE LORGERIL, M., BOUCHER, F., BERTHONNECHE, C., RAKOTOVAO, A. & DE LEIRIS, J. 2004. Cardioprotective effect of chronic low dose ethanol drinking: insights into the concept of ethanol preconditioning. J Mol Cell Cardiol, 36**,** 561-6.

HAKKARAINEN, R., PARTONEN, T., HAUKKA, J., VIRTAMO, J., ALBANES, D. & J., L. 2004a. Is low dietary intake of omega-3 fatty acids associated with depression? Am J Psychiatry, 161**,** 567-9.

HAKKARAINEN, R., PARTONEN, T., HAUKKA, J., VIRTAMO, J., ALBANES, D. & LONNGVIST, J. 2004b. Is low dietary intake of omega-3 fatty acids associated with depression? Am J Psychiatry, 161**,** 567-9.

HALLAQ, H., SMITH, T. W. & LEAF, A. 1992. Modulation of dihydropyridine- sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids. Proc Natl Acad Sci U S A, 89**,** 1760-4.

HAMILTON, K. L., QUINDRY, J. C., FRENCH, J. P., STAIB, J., HUGHES, J., MEHTA, J. L. & POWERS, S. K. 2004. MnSOD antisense treatment and exercise-induced protection against arrhythmias. Free Radic Biol Med, 37**,** 1360-8.

HAMMOND, G., MOCHARI-GREENBERGER, H., LIAO, M., MOSCA, L. 2012. Effect of gender, caregiver, on cholesterol control and statin use for secondary prevention among hospitalized patients with coronary heart disease. Am J Cardiol, 110, 1613-8.

HARRIS, W. 2008. Omega-3 fatty acids: the "Japanese" factor? J Am Coll Cardiol, 52**,** 425-7.

HARRIS, W. S. 2006. The omega-6/omega-3 ratio and cardiovascular disease risk: uses and abuses. Curr Atheroscler Rep, 8**,** 453-9.

HARRIS, W. S. 2007. Expert opinion: omega-3 fatty acids and bleeding-cause for concern? Am J Cardiol, 99**,** 44C-46C.

HARRIS, W. S., CONNOR, W. E. & MCMURRY, M. P. 1983. The comparative reductions of the plasma lipids and lipoproteins by dietary polyunsaturated fats: salmon oil versus vegetable oils. Metabolism, 32**,** 179-84.

HARRIS, W. S., GINSBERG, H. N. & ARUNAKUL, N. 1997. Safety and efficacy of Lovaza in severe hypertriglyceridemia. J Cardiovasc Risk, 4**,** 385-91.

HARRIS, W. S., MILLER, M., TIGHE, A. P., DAVIDSON, M. H. & SCHAEFER, E. J. 2008. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk: clinical and mechanistic perspectives. Atherosclerosis, 197**,** 12-24.

HARRIS, W. S., MOZAFFARIAN, D., LEFEVRE, M., TONER, C. D., COLOMBO, J., CUNNANE, S. C., HOLDEN, J. M., KLURFELD, D. M., MORRIS, M. C. & WHELAN, J. 2009a. Towards establishing dietary reference intakes for eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. J Nutr, 139**,** 804S-19S.

HARRIS, W. S., MOZAFFARIAN, D., RIMM, E., KRIS-ETHERTON, P., RUDEL, L. L., APPEL, L. J., ENGLER, M. M., ENGLER, M. B. & SACKS, F. 2009b. 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, 119**,** 902-7.

HARRIS, W. S., POSTON, W. C. & HADDOCK, C. K. Tissue n−3 and n−6 fatty acids and risk for coronary heart disease events. Atherosclerosis, 193**,** 1-10.

HARRIS, W. S., ROTHROCK, D. W., FANNING, A., INKELES, S. B., GOODNIGHT, S. H., JR., ILLINGWORTH, D. R. & CONNOR, W. E. 1990. Fish oils in hypertriglyceridemia: a dose-response study. Am J Clin Nutr, 51**,** 399-406.

HARTLINE-GRAFTON, H. L., ROSE, D., JOHNSON, C. C., RICE, J. C. & WEBBER, L. S. 2010. The influence of weekday eating patterns on energy intake and BMI among female elementary school personnel. Obesity (Silver Spring), 18**,** 736-42.

HARTWEG, J., FARMER, A. J., HOLMAN, R. R. & NEIL, A. 2009. Potential impact of omega-3 treatment on cardiovascular disease in type 2 diabetes. Curr Opin Lipidol, 20**,** 30-8.

HARTWEG, J., PERERA, R., MONTORI, V., DINNEEN, S., NEIL, H. A. & FARMER, A. 2008. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev**,** CD003205.

HASCOET, S., ELBAZ, M., BONGARD, V., BOUISSET, F., VERDIER, C., VINDIS, C., GENOUX, A., TARASZKIEWICZ, D., PERRET, B., GALINIER, M., CARRIÉ, D., FERRIÈRES, J. & RUIDAVETS, J. B. 2013. Adiponectin and Long-Term Mortality in Coronary Artery Disease Participants and Controls. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 33**,** e19-e29.

HE, F. J. & MACGREGOR, G. A. 2001. Fortnightly review: beneficial effects of potassium. BMJ, 323**,** 497-501.

HE, J., VUPPUTURI, S., ALLEN, K., PREROST, M. R., HUGHES, J. & WHELTON, P. K. 1999. Passive Smoking and the Risk of Coronary Heart Disease — A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. New England Journal of Medicine, 340**,** 920-926.

HE, K. 2009. Fish, long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and prevention of cardiovascular disease--eat fish or take fish oil supplement? Prog Cardiovasc Dis, 52**,** 95-114.

HE, K., LIU, K., DAVIGLUS, M. L., JENNY, N. S., MAYER-DAVIS, E., JIANG, R., STEFFEN, L., SISCOVICK, D., TSAI, M. & HERRINGTON, D. 2009. Associations of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and fish with biomarkers of inflammation and endothelial activation (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). Am J Cardiol, 103**,** 1238-43.

HE, K., SONG, Y., DAVIGLUS, M. L., LIU, K., VAN HORN, L., DYER, A. R. & GREENLAND, P. 2004. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. Circulation, 109**,** 2705-11.

HEINE, R. J., MULDER, C., POPP-SNIJDERS, C., VAN DER MEER, J. & VAN DER VEEN, E. A. 1989. Linoleic-acid-enriched diet: long-term effects on serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and insulin sensitivity in noninsulin-dependent diabetic patients. Am J Clin Nutr, 49**,** 448-56.

HETHERINGTON, M. M., ANDERSON, A. S., NORTON, G. N. & NEWSON, L. 2006. Situational effects on meal intake: A comparison of eating alone and eating with others. Physiol Behav, 88**,** 498-505.

HIBBELN, J. R. 1998. Fish consumption and major depression. Lancet, 351**,** 1213.

HJERKINN, E. M., SELJEFLOT, I., ELLINGSEN, I., BERSTAD, P., HJERMANN, I., SANDVIK, L. & ARNESEN, H. 2005. Influence of long-term intervention with dietary counseling, long-chain n-3 fatty acid supplements, or both on circulating markers of endothelial activation in men with long-standing hyperlipidemia. Am J Clin Nutr, 81**,** 583-9.

HOLMAN, R. R., PAUL, S. K., BETHEL, M. A., MATTHEWS, D. R. & NEIL, H. A. 2008. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med, 359**,** 1577-89.

HOUTSMULLER, A. J., VAN HAL-FERWERDA, J., ZAHN, K. J. & HENKES, H. E. 1980. Favourable influences of linoleic acid on the progression of diabetic micro- and macroangiopathy. Nutr Metab, 24 Suppl 1**,** 105-18.

HOWE, P. R. 1997. Dietary fats and hypertension. Focus on fish oil. Ann N Y Acad Sci, 827**,** 339-52.

HU, F. B., BRONNER, L., WILLETT, W. C., STAMPFER, M. J., REXRODE, K. M., ALBERT, C. M., HUNTER, D. & MANSON, J. E. 2002. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. JAMA, 287**,** 1815-21.

HU, F. B., CHO, E., REXRODE, K. M., ALBERT, C. M. & MANSON, J. E. 2003. Fish and long-chain omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease and total mortality in diabetic women. Circulation, 107**,** 1852-7.

HU, F. B., VAN DAM, R. M. & LIU, S. 2001. Diet and risk of Type II diabetes: the role of types of fat and carbohydrate. Diabetologia, 44**,** 805-17.

HU, F. B. & WILLETT, W. C. 2002. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. JAMA, 288**,** 2569-78.

HU, Z. W., SHI, X. Y., LIN, R. Z., CHEN, J. & HOFFMAN, B. B. 1999. Alpha1-adrenergic receptor stimulation of mitogenesis in human vascular smooth muscle cells: role of tyrosine protein kinases and calcium in activation of mitogen-activated protein kinase. . J Pharmacol Exp Ther, 290**,** 28-37.

HUMPHREY, L. L., FU, R., ROGERS, K., FREEMAN, M. & HELFAND, M. 2008. Homocysteine Level and Coronary Heart Disease Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. Mayo Clinic Proceedings, 83**,** 1203-1212.

HURLEN, M., ABDELNOOR, M., SMITH, P., ERIKSSEN, J. & ARNESEN, H. 2002. Warfarin, Aspirin, or Both after Myocardial Infarction. New England Journal of Medicine, 347**,** 969-974.

IACONO, J. M. & DOUGHERTY, R. M. 1993. Effects of polyunsaturated fats on blood pressure. Annu Rev Nutr, 13**,** 243-60.

IQBAL, R., ANAND, S., OUNPUU, S., ISLAM, S., ZHANG, X., RANGARAJAN, S., CHIFAMBA, J., AL-HINAI, A., KELTAI, M. & YUSUF, S. 2008. Dietary patterns and the risk of acute myocardial infarction in 52 countries: results of the INTERHEART study. Circulation, 118**,** 1929-37.

JACKSON, V. A., SESSO, H. D., BURING, J. E. & GAZIANO, J. M. 2003. Alcohol consumption and mortality in men with preexisting cerebrovascular disease. Arch Intern Med, 163**,** 1189-93.

JACOBSEN, C. 2010. Enrichment of foods with omega-3 fatty acids: a multidisciplinary challenge. Ann N Y Acad Sci, 1190**,** 141-50.

JAMAL, G. A. & CARMICHAEL, H. 1990. The effect of gamma-linolenic acid on human diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. Diabet Med, 7**,** 319-23.

JANSZKY, I., LJUNG, R., AHNVE, S., HALLQVIST, J., BENNET, A. M. & MUKAMAL, K. J. 2008. Alcohol and long-term prognosis after a first acute myocardial infarction: the SHEEP study. Eur Heart J, 29**,** 45-53.

JENKINS, D. J. A., KENDALL, C. W. C., VIDGEN, E., VUKSAN, V., JACKSON, C.-J., AUGUSTIN, L. S. A., LEE, B., GARSETTI, M., AGARWAL, S., RAO, A. V., CAGAMPANG, G. B. & FULGONI III, V. 2000. Effect of soy-based breakfast cereal on blood lipids and oxidized low-density lipoprotein. Metabolism, 49**,** 1496-1500.

JENSEN, L. O., MAENG, M., THAYSSEN, P., TILSTED, H. H., TERKELSEN, C. J., KALTOFT, A., LASSEN, J. F., HANSEN, K. N., RAVKILDE, J., CHRISTIANSEN, E. H., MADSEN, M., SORENSEN, H. T. & THUESEN, L. 2012. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes following primary percutaneous coronary

intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Am J Cardiol, 109**,** 629-35.

JEPPESEN, C., SCHILLER, K. & SCHULZE, M. B. 2013. Omega-3 and omega-6 fatty acids and type 2 diabetes. Curr Diab Rep, 13**,** 279-88.

JOHANSEN, O., SELJEFLOT, I., HOSTMARK, A. T. & ARNESEN, H. 1999. The effect of supplementation with omega-3 fatty acids on soluble markers of endothelial function in patients with coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 19**,** 1681-6.

JOHANSSON, L. R., SOLVOLL, K., BJORNEBOE, G. E. & DREVON, C. A. 1998. Intake of very-long-chain n-3 fatty acids related to social status and lifestyle. Eur J Clin Nutr, 52**,** 716-21.

JOKINEN, J. J., HIPPELAINEN, M. J., TURPEINEN, A. K., PITKANEN, O. & HARTIKAINEN, J. E. 2010. Health-related quality of life after coronary artery bypass grafting: a review of randomized controlled trials. J Card Surg, 25**,** 309-17.

JORGENSEN, C. H., GISLASON, G. H., AHLEHOFF, O., ANDERSSON, C., TORP-PEDERSEN, C. & HANSEN, P. R. 2014. Use of secondary prevention pharmacotherapy after first myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. BMC Cardiovasc Disord, 14**,** 4.

JUMP, D. B., DEPNER, C. M. & TRIPATHY, S. 2012. Omega-3 fatty acid supplementation and cardiovascular disease. J Lipid Res, 53**,** 2525-45.

KAFATOS, A., DIACATOU, A., VOUKIKLARIS, G., NIKOLAKAKIS, N., VLACHONIKOLIS, J., KOUNALI, D., MAMALAKIS, G. & DONTAS, A. S. 1997. Heart disease risk-factor status and dietary changes in the Cretan population over the past 30 y: the Seven Countries Study. Am J Clin Nutr, 65**,** 1882-6.

KALOGEROPOULOS, N., KARAVOLTSOS, S., SAKELLARI, A., AVRAMIDOU, S., DASSENAKIS, M. & SCOULLOS, M. 2012. Heavy metals in raw, fried and grilled Mediterranean finfish and shellfish. Food Chem Toxicol, 50**,** 3702-8.

KALOGEROPOULOS, N., PANAGIOTAKOS, D. B., PITSAVOS, C., CHRYSOHOOU, C., ROUSINOU, G., TOUTOUZA, M. & STEFANADIS, C. 2010. Unsaturated fatty acids are inversely associated and n-6/n-3 ratios are positively related to inflammation and coagulation markers in plasma of apparently healthy adults. Clin Chim Acta, 411**,** 584-91.

KALUZA, J., HAKANSSON, N., BRZOZOWSKA, A. & WOLK, A. 2009. Diet quality and mortality: a population-based prospective study of men. Eur J Clin Nutr, 63**,** 451-7.

KANG, X., LI, Z. & NOLAN, M. T. 2011. Informal caregivers' experiences of caring for patients with chronic heart failure: systematic review and metasynthesis of qualitative studies. J Cardiovasc Nurs, 26**,** 386-94.

KASTORINI, C. M., MILIONIS, H. J., ESPOSITO, K., GIUGLIANO, D., GOUDEVENOS, J. A. & PANAGIOTAKOS, D. B. 2011a. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. J Am Coll Cardiol, 57**,** 1299-313.

KASTORINI, C. M., MILIONIS, H. J., GOUDEVENOS, J. A. & PANAGIOTAKOS, D. B. 2011b. Modelling the role of dietary habits and eating behaviours on the development of acute coronary syndrome or stroke: aims, design, and validation properties of a case-control study. Cardiol Res Pract, 2011.

KAUSHIK, M., MOZAFFARIAN, D., SPIEGELMAN, D., MANSON, J. E., WILLETT, W. C. & HU, F. B. 2009. Long-chain omega-3 fatty acids, fish intake, and the risk of type 2 diabetes mellitus. Am J Clin Nutr, 90**,** 613-20.

KEEN, H., PAYAN, J., ALLAWI, J., WALKER, J., JAMAL, G. A., WEIR, A. I., HENDERSON, L. M., BISSESSAR, E. A., WATKINS, P. J., SAMPSON, M. & ET AL. 1993. Treatment of diabetic neuropathy with gamma-linolenic acid. The gamma-Linolenic Acid Multicenter Trial Group. Diabetes Care, 16**,** 8-15.

KESTELOOT, H., SANS, S. & KROMHOUT, D. 2006. Dynamics of cardiovascular and all-cause mortality in Western and Eastern Europe between 1970 and 2000. Eur Heart J, 27**,** 107-13.

KEYS, A. 1965. Effects of Different Dietary Fats on Plasma-Lipid Levels. Lancet, 1**,** 318-9.
KEYS, A. 1970. Coronary heart disease in seven countries. XV. Prognosis of coronary heart disease found at entry. Circulation, 4(Supp I):I-148-53.
KEYS, A., MENOTTI, A., KARVONEN, M. J., ARAVANIS, C., BLACKBURN, H., BUZINA, R., DJORDJEVIC, B. S., DONTAS, A. S., FIDANZA, F., KEYS, M. H. & ET AL. 1986. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. Am J Epidemiol, 124**,** 903-15.
KIECOLT-GLASER, J. K., BELURY, M. A., PORTER, K., BEVERSDORF, D. Q., LEMESHOW, S. & GLASER, R. 2007. Depressive symptoms, omega-6:omega-3 fatty acids, and inflammation in older adults. Psychosom Med, 69**,** 217-24.
KNAPP, H. 1991. Hypotensive effects of ω-3 fatty acids: mechanistic aspects. In: Simopoulos, A. P., Kifer, R., Martin, R., Barlow, S. (eds). Health
Effects of ω3 Polyunsaturated FattyAcids in Seafoods. World Review Nutr Diet. Basel: S Karger AG; 1991;66:313-328.
KOP, W. J., GOTTDIENER, J. S., TANGEN, C. M., FRIED, L. P., MCBURNIE, M. A., WALSTON, J., NEWMAN, A., HIRSCH, C. & TRACY, R. P. 2002. Inflammation and coagulation factors in persons > 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. Am J Cardiol, 89**,** 419-24.
KOPECKY, S. L. 2006. Effect of beta blockers, particularly carvedilol, on reducing the risk of events after acute myocardial infarction. Am J Cardiol, 98**,** 1115-9.
KOTSEVA, K., STAGMO, M., DE BACQUER, D., DE BACKER, G. & WOOD, D. 2008. Treatment potential for cholesterol management in patients with coronary heart disease in 15 European countries: findings from the EUROASPIRE II survey. Atherosclerosis, 197**,** 710-7.
KRIS-ETHERTON, P. M., HARRIS, W. S. & APPEL, L. J. 2002. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Circulation, 106**,** 2747-57.
KROMHOUT, D., GELEIJNSE, J. M., DE GOEDE, J., OUDE GRIEP, L. M., MULDER, B. J., DE BOER, M. J., DECKERS, J. W., BOERSMA, E., ZOCK, P. L. & GILTAY, E. J. 2011. n-3 fatty acids, ventricular arrhythmia-related events, and fatal myocardial infarction in postmyocardial infarction patients with diabetes. Diabetes Care, 34**,** 2515-20.
KROMHOUT, D., GILTAY, E. J. & GELEIJNSE, J. M. 2010. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. N Engl J Med, 363**,** 2015-26.
KWAK, S. M., MYUNG, S. K., LEE, Y. J. & SEO, H. G. 2012. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Arch Intern Med, 172**,** 686-94.
KWITEROVICH, P. O., JR., CORESH, J., SMITH, H. H., BACHORIK, P. S., DERBY, C. A. & PEARSON, T. A. 1992. Comparison of the plasma levels of apolipoproteins B and A-1, and other risk factors in men and women with premature coronary artery disease. Am J Cardiol, 69**,** 1015-21.
LAAKSONEN, D. E., LAKKA, T. A., LAKKA, H. M., NYYSSONEN, K., RISSANEN, T., NISKANEN, L. K. & SALONEN, J. T. 2002. Serum fatty acid composition predicts development of impaired fasting glycaemia and diabetes in middle-aged men. Diabet Med, 19**,** 456-64.
LAMON, B. D., HAJJAR, DAVID P. 2008. Inflammation at the molecular interface of atherogenesis: an anthropological journey. Am J Pathol 173:1253-64.
LAVIE, C. J., DE SCHUTTER, A., PATEL, D. A., ROMERO-CORRAL, A., ARTHAM, S. M. & MILANI, R. V. 2012. Body composition and survival in stable coronary heart disease: impact of lean mass index and body fat in the "obesity paradox". J Am Coll Cardiol, 60**,** 1374-80.
LAVIE, C. J. & MILANI, R. V. 2005. Cardiac rehabilitation and exercise training programs in metabolic syndrome and diabetes. J Cardiopulm Rehabil, 25**,** 59-66.

LAVIE, C. J. & MILANI, R. V. 2011. Cardiac rehabilitation and exercise training in secondary coronary heart disease prevention. Prog Cardiovasc Dis, 53**,** 397-403.

LAVIE, C. J., MILANI, R. V., ARTHAM, S. M., PATEL, D. A. & VENTURA, H. O. 2009a. The obesity paradox, weight loss, and coronary disease. Am J Med, 122**,** 1106-14.

LAVIE, C. J., MILANI, R. V., MEHRA, M. R. & VENTURA, H. O. 2009b. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. J Am Coll Cardiol, 54**,** 585-94.

LAVIE, C. J., MILANI, R. V. & VENTURA, H. O. 2009c. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. J Am Coll Cardiol, 53**,** 1925-32.

LAVIE, C. J., MILANI, R. V. & VENTURA, H. O. 2011. Impact of obesity on outcomes in myocardial infarction combating the "obesity paradox". J Am Coll Cardiol, 58**,** 2651-3.

LAW, M. 2000. Plant sterol and stanol margarines and health. BMJ, 320**,** 861-864.

LAW, M. R., MORRIS, J. K. & WALD, N. J. 1997. Risk assessment for heart disease and workplace ETS exposure among nonsmokers. BMJ, 315**,** 973-80.

LAW, M. R., WALD, N. J. & RUDNICKA, A. R. 2003. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ, 326**,** 1423.

LAWLER, P. R., FILION, K. B. & EISENBERG, M. J. 2011. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am Heart J, 162**,** 571-584 e2.

LEAF, A., JORGENSEN, M. B., JACOBS, A. K., COTE, G., SCHOENFELD, D. A., SCHEER, J., WEINER, B. H., SLACK, J. D., KELLETT, M. A. & RAIZNER, A. E. 1994. Do fish oils prevent restenosis after coronary angioplasty? Circulation, 90**,** 2248-57.

LEE, J. H., O'KEEFE, J. H., LAVIE, C. J., MARCHIOLI, R. & HARRIS, W. S. 2008. Omega-3 fatty acids for cardioprotection. Mayo Clin Proc, 83**,** 324-32.

LEE, K. W., BLANN, A. D. & LIP, G. Y. 2006. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on plasma indices of thrombogenesis and inflammation in patients post-myocardial infarction. Thromb Res, 118**,** 305-12.

LEE, K. W. & LIP, G. Y. 2003. The role of omega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease. QJM, 96**,** 465-80.

LEON, A. S., FRANKLIN, B. A., COSTA, F., BALADY, G. J., BERRA, K. A., STEWART, K. J., THOMPSON, P. D., WILLIAMS, M. A. & LAUER, M. S. 2005. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in collaboration with the American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Circulation, 111**,** 369-76.

LEON, H., SHIBATA, M. C., SIVAKUMARAN, S., DORGAN, M., CHATTERLEY, T. & TSUYUKI, R. T. 2008. Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. BMJ, 337**,** a2931.

LEONARD, B. 2000. Stress, depression and the activation of the immune system. World J Biol Psychiatry, 1**,** 17-25.

LEVINE, G. N., BATES, E. R., BLANKENSHIP, J. C., BAILEY, S. R., BITTL, J. A., CERCEK, B., CHAMBERS, C. E., ELLIS, S. G., GUYTON, R. A., HOLLENBERG, S. M., KHOT, U. N., LANGE, R. A., MAURI, L., MEHRAN, R., MOUSSA, I. D., MUKHERJEE, D., NALLAMOTHU, B. K. & TING, H. H. 2011. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Circulation, 124**,** 2574-609.

LIBBY, P. 2002. Inflammation in atherosclerosis. Nature, 420, 868-74.
LIBBY, P. & THEROUX, P. 2005. Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation, 111, 3481-8.
LICHTENSTEIN, A. H. & SCHWAB, U. S. 2000. Relationship of dietary fat to glucose metabolism. Atherosclerosis, 150, 227-43.
LIN, P. Y. & SU, K. P. 2007. A meta-analytic review of doubleblind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. J Clin Psychiatry, 68, 1056-61.
LOPEZ-GARCIA, E., SCHULZE, M. B., FUNG, T. T., MEIGS, J. B., RIFAI, N., MANSON, J. E. & HU, F. B. 2004a. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. Am J Clin Nutr, 80, 1029-35.
LOPEZ-GARCIA, E., SCHULZE, M. B., MANSON, J. E., MEIGS, J. B., ALBERT, C. M., RIFAI, N., WILLETT, W. C. & HU, F. B. 2004b. Consumption of (n-3) Fatty Acids Is Related to Plasma Biomarkers of Inflammation and Endothelial Activation in Women. The Journal of Nutrition, 134, 1806-1811.
LÓPEZ-SENDÓ, J., SWEDBERG, K., MCMURRAY, J., TAMARGO, J., MAGGIONI, A. P., DARGIE, H., TENDERA, M., WAAGSTEIN, F., KJEKSHUS, J., LECHAT, P., PEDERSEN, C. T., PRIORI, S. G., ALONSO GARCÍA, M. A., BLANC, J.-J., BUDAJ, A., COWIE, M., DEAN, V., DECKERS, J., FERNANDEZ BURGOS, E., LEKAKIS, J., LINDAHL, B., MAZZOTTA, G., MCGREGOR, K., MORAIS, J., OTO, A., SMISETH, O. A., ARDISSINO, D., AVENDANO, C., LUNDQVIST, C. B., MENT, D. C., DREXLER, H., FERRARI, R., FOX, K. A., JULIAN, D., KEARNEY, P., KLEIN, W., BER, L. K., MANCIA, G., NIEMINEN, M., RUZYLLO, W., SIMOONS, M., THYGESEN, K., TOGNONI, G., TRITTO, I. & WALLENTIN, L. 2004. Expert consensus document on β-adrenergic receptor blockers: The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. European Heart Journal, 25, 1341-1362.
LORANT, V., DELIEGE, D., EATON, W., ROBERT, A., PHILIPPOT, P. & ANSSEAU, M. 2003. Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. Am J Epidemiol, 157, 98-112.
LORENZ, R., SPENGLER, U., FISCHER, S., DUHM, J. & WEBER, P. C. 1983. Platelet function, thromboxane formation and blood pressure control during supplementation of the Western diet with cod liver oil. Circulation, 67, 504-11.
LUCAS, M., MIRZAEI, F., O'REILLY, E. J., PAN, A., WILLETT, W. C., KAWACHI, I., KOENEN, K. & ASCHERIO, A. 2011. Dietary intake of n−3 and n−6 fatty acids and the risk of clinical depression in women: a 10-y prospective follow-up study. The American Journal of Clinical Nutrition, 93, 1337-1343.
LUDVIG, J., MINER, B. & EISENBERG, M. J. 2005. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. Am Heart J, 149, 565-72.
LUTSEY, P. L., STEFFEN, L. M. & STEVENS, J. 2008. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study. Circulation, 117, 754-61.
MACCHIA, A., LEVANTESI, G., FRANZOSI, M. G., GERACI, E., MAGGIONI, A. P., MARFISI, R., NICOLOSI, G. L., SCHWEIGER, C., TAVAZZI, L., TOGNONI, G., VALAGUSSA, F. & MARCHIOLI, R. 2005. Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with n-3 polyunsaturated fatty acids. Eur J Heart Fail, 7, 904-9.
MACMAHON, S. & RODGERS, A. 1993. The effects of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. Clin Exp Hypertens, 15, 967-78.
MADAN, S. K., SHISHANI, K. & FROELICHER, E. S. 2012. Psychosocial concerns and interventions for patients and their identified support givers to help cope with acute manifestations of advanced coronary artery diseases. J Cardiovasc Nurs, 27, 132-46.

MALIK, V. S., POPKIN, B. M., BRAY, G. A., DESPRÉS, J.-P. & HU, F. B. 2010. Sugar-Sweetened Beverages, Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Disease Risk. Circulation, 121**,** 1356-1364.

MANNACIO, V., DI TOMMASO, L., DE AMICIS, V., LUCCHETTI, V., PEPINO, P., MUSUMECI, F. & VOSA, C. 2012. Previous percutaneous coronary interventions increase mortality and morbidity after coronary surgery. Ann Thorac Surg, 93**,** 1956-62.

MARANGONI, F. & POLI, A. 2013. n−3 fatty acids: functional differences between food intake, oral supplementation and drug treatments. Int J Cardiol, 170**,** S12-15.

MARCHIOLI, R., BARZI, F., BOMBA, E., CHIEFFO, C., DI GREGORIO, D., DI MASCIO, R., FRANZOSI, M. G., GERACI, E., LEVANTESI, G., MAGGIONI, A. P., MANTINI, L., MARFISI, R. M., MASTROGIUSEPPE, G., MININNI, N., NICOLOSI, G. L., SANTINI, M., SCHWEIGER, C., TAVAZZI, L., TOGNONI, G., TUCCI, C. & VALAGUSSA, F. 2002. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. Circulation, 105**,** 1897-903.

MARCKMANN, P. & GRONBAEK, M. 1999. Fish consumption and coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies. Eur J Clin Nutr, 53**,** 585-90.

MARIK, P. E. & VARON, J. 2009. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. Clin Cardiol, 32**,** 365-72.

MARTINS, J. G. 2009. EPA but not DHA appears to be responsible for the efficacy of omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in depression: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Nutr, 28**,** 525-42.

MATHEUS, A. S., TANNUS, L. R., COBAS, R. A., PALMA, C. C., NEGRATO, C. A. & GOMES, M. B. 2013. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. Int J Hypertens, 2013**,** 653789.

MCEWEN, B., MOREL-KOPP, M. C., TOFLER, G. & WARD, C. 2010. Effect of omega-3 fish oil on cardiovascular risk in diabetes. Diabetes Educ, 36**,** 565-84.

MCGAFFIN, K. R., MORAVEC, C. S. & MCTIERNAN, C. F. 2009. Leptin Signaling in the Failing and Mechanically Unloaded Human Heart. Circulation: Heart Failure, 2**,** 676-683.

MCINNES, G. T. 1995. Hypertension and coronary artery disease: cause and effect. J Hypertens Suppl, 13**,** S49-56.

MCPHEE, S. & ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ, Χ. 2009. Καρδιαγγειακές Διαταραχές: Παθήσεις των Αγγείων. William F. Ganong (eds) Παθολογική Φυσιολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 2009:417-419.

MELLBIN, L. G., MALMBERG, K., NORHAMMAR, A., WEDEL, H. & RYDEN, L. 2008. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. Eur Heart J, 29**,** 166-76.

MENDIS, S., PUSKA, P., NORRVING, B., WORLD HEALTH ORGANIZATION., WORLD HEART FEDERATION. & WORLD STROKE ORGANIZATION. 2011. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control, Geneva, World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization.

MENSINK, R. P. & KATAN, M. B. 1992. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. Arterioscler Thromb, 12**,** 911-9.

MENSINK, R. P., ZOCK, P. L., KESTER, A. D. & KATAN, M. B. 2003. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. Am J Clin Nutr, 77**,** 1146-55.

MENTE, A., DE KONING, L., SHANNON, H. S. & ANAND, S. S. 2009. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. Arch Intern Med, 169**,** 659-69.

MENTE, A., DE KONING, L., SHANNON, HARRY S., ANAD SONIA S. 2009. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease.

. Arch Intern Med, 169(7), 659-69.

MEURS, M., ZUIDERSMA, M., DICKENS, C. & DE JONGE, P. 2013. Examining the relation between post myocardial infarction depression and cardiovascular prognosis using a validated prediction model for post myocardial mortality. International Journal of Cardiology, 167**,** 2533-2538.

MEYER, B. J., KOLANU, N., GRIFFITHS, D. A., GROUNDS, B., HOWE, P. R. & KREIS, I. A. 2013. Food groups and fatty acids associated with self-reported depression: an analysis from the Australian National Nutrition and Health Surveys. Nutrition, 29**,** 1042-7.

MIKE, M. 2007. DASH Dietary Plan Could Benefit Many, but Few Hypertensive Patients Follow It. JAMA, 298(2):164-165.

MILANI, R. V. & LAVIE, C. J. 2003. Prevalence and profile of metabolic syndrome in patients following acute coronary events and effects of therapeutic lifestyle change with cardiac rehabilitation. Am J Cardiol, 92**,** 50-4.

MILANI, R. V. & LAVIE, C. J. 2007. Impact of cardiac rehabilitation on depression and its associated mortality. Am J Med, 120**,** 799-806.

MILANI, R. V. & LAVIE, C. J. 2009. Reducing psychosocial stress: a novel mechanism of improving survival from exercise training. Am J Med, 122**,** 931-8.

MILANI, R. V., LAVIE, C. J., MEHRA, M. R. & VENTURA, H. O. 2011. Impact of Exercise Training and Depression on Survival in Heart Failure Due to Coronary Heart Disease. The American Journal of Cardiology, 107**,** 64-68.

MILLER, G. E., STETLER, C. A., CARNEY, R. M., FREEDLAND, K. E. & BANKS, W. A. 2002. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. Am J Cardiol, 90**,** 1279-83.

MILLER, M., STONE, N. J., BALLANTYNE, C., BITTNER, V., CRIQUI, M. H., GINSBERG, H. N., GOLDBERG, A. C., HOWARD, W. J., JACOBSON, M. S., KRIS-ETHERTON, P. M., LENNIE, T. A., LEVI, M., MAZZONE, T. & PENNATHUR, S. 2011. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 123**,** 2292-333.

MIRZAEI, M., TRUSWELL, A. S., TAYLOR, R. & LEEDER, S. R. 2009. Coronary heart disease epidemics: not all the same. Heart, 95**,** 740-746.

MIURA, K., STAMLER, J., NAKAGAWA, H., ELLIOTT, P., UESHIMA, H., CHAN, Q., BROWN, I. J., TZOULAKI, I., SAITOH, S., DYER, A. R., DAVIGLUS, M. L., KESTELOOT, H., OKAYAMA, A., CURB, J. D., RODRIGUEZ, B. L., ELMER, P. J., STEFFEN, L. M., ROBERTSON, C. & ZHAO, L. 2008. Relationship of dietary linoleic acid to blood pressure. The International Study of Macro-Micronutrients and Blood Pressure Study [corrected]. Hypertension, 52**,** 408-14.

MOHER, D., PHAM, B., JONES, A., COOK, D. J., JADAD, A. R., MOHER, M., TUGWELL, P. & KLASSEN, T. P. 1998. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? The Lancet, 352**,** 609-613.

MOLLER, J. E., BRENDORP, B., OTTESEN, M., KOBER, L., EGSTRUP, K., POULSEN, S. H. & TORP-PEDERSEN, C. 2003. Congestive heart failure with preserved left ventricular systolic function after acute myocardial infarction: clinical and prognostic implications. Eur J Heart Fail, 5**,** 811-9.

MONTORI, V. M., FARMER, A., WOLLAN, P. C. & DINNEEN, S. F. 2000. Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review. Diabetes Care, 23**,** 1407-15.

MOOKADAM, F. & ARTHUR, H. M. 2004. Social support and its relationship to morbidity and mortality after acute myocardial infarction: Systematic overview. Archives of Internal Medicine, 164, 1514-1518.

MORI, T. A., WATTS, G. F., BURKE, V., HILME, E., PUDDEY, I. B. & BEILIN, L. J. 2000. Differential Effects of Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid on Vascular Reactivity of the Forearm Microcirculation in Hyperlipidemic, Overweight Men. Circulation, 102, 1264-1269.

MORRIS, M. C. 1994. Dietary Fats and Blood Pressure. Journal of Cardiovascular Risk, 1, 21-30.

MORRIS, M. C., SACKS, F. & ROSNER, B. 1993. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. Circulation, 88, 523-33.

MOZAFFARIAN, D., KATAN, M. B., ASCHERIO, A., STAMPFER, M. J. & WILLETT, W. C. 2006. Trans fatty acids and cardiovascular disease. N Engl J Med, 354, 1601-13.

MOZAFFARIAN, D. & RIMM, E. B. 2006. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. JAMA, 296, 1885-99.

MOZAFFARIAN, D. & WU, J. H. 2011. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. J Am Coll Cardiol, 58, 2047-67.

MUKAMAL, K. J., MACLURE, M., MULLER, J. E. & MITTLEMAN, M. A. 2005. Binge drinking and mortality after acute myocardial infarction. Circulation, 112, 3839-45.

MUNTWYLER, J., HENNEKENS, C. H., BURING, J. E. & GAZIANO, J. M. 1998. Mortality and light to moderate alcohol consumption after myocardial infarction. Lancet, 352, 1882-5.

NATHAN, D. M., CLEARY, P. A., BACKLUND, J. Y., GENUTH, S. M., LACHIN, J. M., ORCHARD, T. J., RASKIN, P. & ZINMAN, B. 2005. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med, 353, 2643-53.

NATIONAL 2002. 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, 106, 3143-421.

NEMETS, B., STAHL, Z. & BELMAKER, R. H. 2002. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. Am J Psychiatry, 159, 477-9.

NETTLETON, J. A., POLAK, J. F., TRACY, R., BURKE, G. L. & JACOBS, D. R., JR. 2009. Dietary patterns and incident cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Am J Clin Nutr, 90, 647-54.

NICHOLSON, A., KUPER, H. & HEMINGWAY, H. 2006. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. Eur Heart J, 27, 2763-74.

NICOLAU, J. C., AUXILIADORA FERRAZ, M., NOGUEIRA, P. R., COIMBRA GARZON, S. A., SERRANO, C. V., JR. & RAMIRES, J. A. 2004. The role of gender in the long-term prognosis of patients with myocardial infarction submitted to fibrinolytic treatment. Ann Epidemiol, 14, 17-23.

NICOLETTI, I., CICOIRA, M., MORANDO, G., BENAZZI, C., PRATI, D., MORANI, G., ROSSI, A., ZARDINI, P. & VASSANELLI, C. 2006. Impact of body mass index on short-term outcome after acute myocardial infarction: does excess body weight have a paradoxical protective role? Int J Cardiol, 107, 395-9.

NIEBAUER, J. & COOKE, J. P. 1996. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. J Am Coll Cardiol, 28, 1652-60.

NIH. Available: http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm [Accessed 28/12/2013].

NIH. Available: http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hd/atrisk.html [Accessed 2/1/2014].

NISSEN, S. E., NICHOLLS, S. J., SIPAHI, I. & ET AL. 2006. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: The asteroid trial. JAMA, 295**,** 1556-1565.

NORDESTGAARD, B. G., BENN, M., SCHNOHR, P. & TYBJÆRG-HANSEN, A. 2007. NOnfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. JAMA, 298**,** 299-308.

O'CONNOR, G. T., BURING, J. E., YUSUF, S., GOLDHABER, S. Z., OLMSTEAD, E. M., PAFFENBARGER, R. S., JR. & HENNEKENS, C. H. 1989. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. Circulation, 80**,** 234-44.

O'DONNELL, C. J. 2004. Family history, subclinical atherosclerosis, and coronary heart disease risk: barriers and opportunities for the use of family history information in risk prediction and prevention. Circulation, 110**,** 2074-6.

O'DONNELL, C. J. & ELOSUA, R. 2008. [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. Rev Esp Cardiol, 61**,** 299-310.

O'BRIEN, T., NGUYEN, T. T., HALLAWAY, B. J., HODGE, D., BAILEY, K., HOLMES, D. & KOTTKE, B. A. 1995. The Role of Lipoprotein A-I and Lipoprotein A-I/A-II in Predicting Coronary Artery Disease. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 15**,** 228-231.

OHARA, K. 2005. [Omega-3 fatty acids in mood disorders]. Seishin Shinkeigaku Zasshi, 107**,** 118-26.

OLDRIDGE, N. B., GUYATT, G. H., FISCHER, M. E. & RIMM, A. A. 1988. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. JAMA, 260**,** 945-50.

OOMEN, C. M., FESKENS, E. J., RASANEN, L., FIDANZA, F., NISSINEN, A. M., MENOTTI, A., KOK, F. J. & KROMHOUT, D. 2000. Fish consumption and coronary heart disease mortality in Finland, Italy, and The Netherlands. Am J Epidemiol, 151**,** 999-1006.

OPIE, L. H. & LECOUR, S. 2007. The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. Eur Heart J, 28**,** 1683-93.

OREOPOULOS, A., PADWAL, R., NORRIS, C. M., MULLEN, J. C., PRETORIUS, V. & KALANTAR-ZADEH, K. 2008. Effect of obesity on short- and long-term mortality postcoronary revascularization: a meta-analysis. Obesity (Silver Spring), 16**,** 442-50.

OSHER, Y., BERSUDSKY, Y. & BELMAKER, R. H. 2005. Omega-3 eicosapentaenoic acid in bipolar depression: report of a small open-label study. J Clin Psychiatry, 66**,** 726-9.

PANAGIOTAKOS, D. B., ARAPI, S., PITSAVOS, C., ANTONOULAS, A., MANTAS, Y., ZOMBOLOS, S. & STEFANADIS, C. 2006. The relationship between adherence to the Mediterranean diet and the severity and short-term prognosis of acute coronary syndromes (ACS): The Greek Study of ACS (The GREECS). Nutrition, 22**,** 722-730.

PANAGIOTAKOS, D. B., PITSAVOS, C., CHRYSOHOOU, C., SKOUMAS, I. & STEFANADIS, C. 2009. Prevalence and five-year incidence (2001-2006) of cardiovascular disease risk factors in a Greek sample: the ATTICA study. Hellenic J Cardiol, 50**,** 388-95.

PANAGIOTAKOS, D. B., PITSAVOS, C., CHRYSOHOOU, C., STEFANADIS, C. & TOUTOUZAS, P. 2002. Risk stratification of coronary heart disease in Greece: final results from the CARDIO2000 Epidemiological Study. Prev Med, 35**,** 548-56.

PANAGIOTAKOS, D. B., PITSAVOS, C., CHRYSOHOOU, C., TSETSEKOU, E., PAPAGEORGIOU, C., CHRISTODOULOU, G. & STEFANADIS, C. 2004. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study. Eur Heart J, 25**,** 492-9.

PANAGIOTAKOS, D. B., PITSAVOS, C., KOGIAS, Y., MANTAS, Y., ZOMBOLOS, S., ANTONOULAS, A., GIANNOPOULOS, G., CHRYSOHOOU, C. & STEFANADIS, C. 2008. Marital status, depressive episodes, and short-term

prognosis of patients with acute coronary syndrome: Greek study of acute coronary syndrome (GREECS). Neuropsychiatr Dis Treat, 4**,** 425-32.

PANAGIOTAKOS, D. B., PITSAVOS, C., ZAMPELAS, A., CHRYSOHOOU, C., GRIFFIN, B. A., STEFANADIS, C. & TOUTOUZAS, P. 2005. Fish consumption and the risk of developing acute coronary syndromes: the CARDIO2000 study. Int J Cardiol, 102**,** 403-9.

PANAGIOTAKOS, D. B., ZEIMBEKIS, A., BOUTZIOUKA, V., ECONOMOU, M., KOURLABA, G., TOUTOUZAS, P. & POLYCHRONOPOULOS, E. 2007. Long-term fi sh intake is associated with better lipid profile, arterial blood pressure, and blood glucose levels in elderly people from Mediterranean islands

(MEDIS epidemiological study). Med Sci Monit, 13 CR307-12.

PAPANDREOU, C. & TUOMILEHTO, H. 2014. Coronary heart disease mortality in relation to dietary, lifestyle and biochemical risk factors in the countries of the Seven Countries Study: a secondary dataset analysis. J Hum Nutr Diet, 27**,** 168-75.

PARDO, Y., MERZ, C. N., VELASQUEZ, I., PAUL-LABRADOR, M., AGARWALA, A. & PETER, C. T. 2000. Exercise conditioning and heart rate variability: evidence of a threshold effect. Clin Cardiol, 23**,** 615-20.

PARKER, G., GIBSON, N. A., BROTCHIE, H., HERUC, G., REES, A. M. & HADZI-PAVLOVIC, D. 2006a. High omega-6 and low omega-3 fatty acids are associated with depressive symptoms and neuroticism. Am J Psychiatry, 163**,** 969-78.

PARKER, G. B., HERUC, G. A., HILTON, T. M., OLLEY, A., BROTCHIE, H., HADZI-PAVLOVIC, D., FRIEND, C., WALSH, W. F. & STOCKER, R. 2006b. Low levels of docosahexaenoic acid identified in acute coronary syndrome patients with depression. Psychiatry Research, 141**,** 279-286.

PASSARO, A., CALZAVARINI, S., VOLPATO, S., CARUSO, P., POLI, A., FELLIN, R. & BERNARDI, F. 2008. Reduced factor VII and factor VIII levels and prolonged thrombin-generation times during a healthy diet in middle-aged women with mild to moderate cardiovascular disease risk. J Thromb Haemost, 6**,** 2088-94.

PATEL, P. S., SHARP, S. J., LUBEN, R. N., KHAW, K.-T., BINGHAM, S. A., WAREHAM, N. J. & FOROUHI, N. G. 2009. Association Between Type of Dietary Fish and Seafood Intake and the Risk of Incident Type 2 Diabetes: The European Prospective Investigation of Cancer (EPIC)-Norfolk cohort study. Diabetes Care, 32**,** 1857-1863.

PEARSON, T. A. & ASSOCIATION, F. T. N. C. O. T. A. H. 1996. Alcohol and Heart Disease. Circulation, 94**,** 3023-3025.

PEDERSEN, J. I., RINGSTAD, J., ALMENDINGEN, K., HAUGEN, T. S., STENSVOLD, I. & THELLE, D. S. 2000. Adipose tissue fatty acids and risk of myocardial infarction--a case-control study. Eur J Clin Nutr, 54**,** 618-25.

PERK, J., DE BACKER, G., GOHLKE, H., GRAHAM, I., REINER, Z., VERSCHUREN, M., ALBUS, C., BENLIAN, P., BOYSEN, G., CIFKOVA, R., DEATON, C., EBRAHIM, S., FISHER, M., GERMANO, G., HOBBS, R., HOES, A., KARADENIZ, S., MEZZANI, A., PRESCOTT, E., RYDEN, L., SCHERER, M., SYVANNE, M., SCHOLTE OP REIMER, W. J., VRINTS, C., WOOD, D., ZAMORANO, J. L. & ZANNAD, F. 2012. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J, 33**,** 1635-701.

PFEFFER, M. A., MCMURRAY, J. J. V., VELAZQUEZ, E. J., ROULEAU, J.-L., KØBER, L., MAGGIONI, A. P., SOLOMON, S. D., SWEDBERG, K., VAN DE WERF, F., WHITE, H., LEIMBERGER, J. D., HENIS, M., EDWARDS, S., ZELENKOFSKE, S., SELLERS, M. A. & CALIFF, R. M. 2003. Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. New England Journal of Medicine, 349**,** 1893-1906.

PHILLIPSON, B. E., ROTHROCK, D. W., CONNOR, W. E., HARRIS, W. S. & ILLINGWORTH, D. R. 1985. Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. N Engl J Med, 312**,** 1210-6.

PISCHON, T., HANKINSON, S. E., HOTAMISLIGIL, G. S., RIFAI, N., WILLETT, W. C. & RIMM, E. B. 2003. Habitual Dietary Intake of n-3 and n-6 Fatty Acids in Relation to Inflammatory Markers Among US Men and Women. Circulation, 108**,** 155-160.

PITSAVOS, C., PANAGIOTAKOS, D. B., ANTONOULAS, A., ZOMBOLOS, S., KOGIAS, Y., MANTAS, Y., STRAVOPODIS, P., KOURLABA, G. & STEFANADIS, C. 2005. Epidemiology of acute coronary syndromes in a Mediterranean country; aims, design and baseline characteristics of the Greek study of acute coronary syndromes (GREECS). BMC Public Health, 5**,** 23.

PITSAVOS, C., PANAGIOTAKOS, D. B., CHRYSOHOOU, C. & STEFANADIS, C. 2003. Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. BMC Public Health, 3**,** 32.

PITT, B., REMME, W., ZANNAD, F., NEATON, J., MARTINEZ, F., RONIKER, B., BITTMAN, R., HURLEY, S., KLEIMAN, J. & GATLIN, M. 2003. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med, 348**,** 1309-21.

PLOURDE, M. & CUNNANE, S. C. 2007. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. Appl Physiol Nutr Metab, 32**,** 619-34.

POMPOSIELLO, S. I., ALVA, M., WILDE, D. W. & CARRETERO, O. A. 1998. Linoleic acid induces relaxation and hyperpolarization of the pig coronary artery. Hypertension, 31**,** 615-20.

POOLE, C. D., HALCOX, J. P., JENKINS-JONES, S., CARR, E. S. M., SCHIFFLERS, M. G., RAY, K. K. & CURRIE, C. J. 2013. Omega-3 Fatty Acids and Mortality Outcome in Patients With and Without Type 2 Diabetes After Myocardial Infarction: A Retrospective, Matched-Cohort Study. Clinical Therapeutics, 35**,** 40-51.

POOLE, L., DICKENS, C. & STEPTOE, A. 2011. The puzzle of depression and acute coronary syndrome: reviewing the role of acute inflammation. J Psychosom Res, 71**,** 61-8.

POULSEN, S. H., MOLLER, J. E., NORAGER, B. & EGSTRUP, K. 2001. Prognostic implications of left ventricular diastolic dysfunction with preserved systolic function following acute myocardial infarction. Cardiology, 95**,** 190-7.

PRESCOTT, E., SCHARLING, H., OSLER, M. & SCHNOHR, P. 2002. Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study. J Epidemiol Community Health, 56**,** 702-6.

PSALTOPOULOU, T., NASKA, A., ORFANOS, P., TRICHOPOULOS, D., MOUNTOKALAKIS, T. & TRICHOPOULOU, A. 2004. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. Am J Clin Nutr, 80**,** 1012-8.

PSOTA, T. L., GEBAUER, S. K. & KRIS-ETHERTON, P. 2006. Dietary omega-3 fatty acid intake and cardiovascular risk. Am J Cardiol, 98**,** 3i-18i.

RAJARAM, S., HADDAD, E. H., MEJIA, A. & SABATE, J. 2009. Walnuts and fatty fish influence different serum lipid fractions in normal to mildly hyperlipidemic individuals: a randomized controlled study. Am J Clin Nutr, 89**,** 1657S-1663S.

RAMSDEN, C. E., HIBBELN, J. R., MAJCHRZAK, S. F. & DAVIS, J. M. 2010. n-6 fatty acid-specific and mixed polyunsaturate dietary interventions have different effects on CHD risk: a meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Nutr, 104**,** 1586-600.

RAMSDEN, C. E., ZAMORA, D., LEELARTHAEPIN, B., MAJCHRZAK-HONG, S. F., FAUROT, K. R., SUCHINDRAN, C. M., RINGEL, A., DAVIS, J. M. & HIBBELN, J. R. 2013. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart

disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. BMJ, 346.

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. & GROUP, F. T. O. S. 2010. 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, 122**,** 2152-2159.

RAUPACH, T., SCHAFER, K., KONSTANTINIDES, S. & ANDREAS, S. 2006. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. Eur Heart J, 27**,** 386-92.

REA, T. D., HECKBERT, S. R., KAPLAN, R. C., PSATY, B. M., SMITH, N. L., LEMAITRE, R. N. & LIN, D. 2001. Body mass index and the risk of recurrent coronary events following acute myocardial infarction. Am J Cardiol, 88**,** 467-72.

REHM, J., GMEL, G., SEMPOS, C. T. & TREVISAN, M. 2003. Alcohol-related morbidity and mortality. Alcohol Res Health, 27**,** 39-51.

REINER, Z., CATAPANO, A. L., DE BACKER, G., GRAHAM, I., TASKINEN, M. R., WIKLUND, O., AGEWALL, S., ALEGRIA, E., CHAPMAN, M. J., DURRINGTON, P., ERDINE, S., HALCOX, J., HOBBS, R. H., KJEKSHUS, J. K., PERRONE FILARDI, P., RICCARDI, G., STOREY, R. F. & DAVID, W. 2011. [ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias]. Rev Esp Cardiol, 64**,** 1168 e1-1168 e60.

REITER, M. J. & REIFFEL, J. A. 1998. Importance of beta blockade in the therapy of serious ventricular arrhythmias. Am J Cardiol, 82**,** 9I-19I.

RISERUS, U. 2008. Fatty acids and insulin sensitivity. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 11**,** 100-5.

RISERUS, U., WILLETT, W. C. & HU, F. B. 2009. Dietary fats and prevention of type 2 diabetes. Prog Lipid Res, 48**,** 44-51.

RIZOS, E. C., NTZANI, E. E., BIKA, E., KOSTAPANOS, M. S. & ELISAF, M. S. 2012. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: A systematic review and meta-analysis. JAMA, 308**,** 1024-1033.

ROBINS, S. J., COLLINS, D., WITTES, J. T., PAPADEMETRIOU, V., DEEDWANIA, P. C., SCHAEFER, E. J., MCNAMARA, J. R., KASHYAP, M. L., HERSHMAN, J. M., WEXLER, L. F. & RUBINS, H. B. 2001. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. JAMA, 285**,** 1585-91.

ROBINSON, J. G., WANG, S., SMITH, B. J. & JACOBSON, T. A. 2009. Meta-Analysis of the Relationship Between Non–High-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction and Coronary Heart Disease Risk. Journal of the American College of Cardiology, 53**,** 316-322.

ROEST, A. M., MARTENS, E. J., DE JONGE, P. & DENOLLET, J. 2010a. Anxiety and Risk of Incident Coronary Heart Disease: A Meta-Analysis. Journal of the American College of Cardiology, 56**,** 38-46.

ROEST, A. M., MARTENS, E. J., DENOLLET, J. & DE JONGE, P. 2010b. Prognostic association of anxiety post myocardial infarction with mortality and new cardiac events: a meta-analysis. Psychosom Med, 72**,** 563-9.

ROETERS VAN LENNEP, J. E., WESTERVELD, H. T., ERKELENS, D. W. & VAN DER WALL, E. E. 2002. Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. Cardiovasc Res, 53**,** 538-49.

ROGERS, P. J., APPLETON, K. M., KESSLER, D., PETERS, T. J., GUNNELL, D., HAYWARD, R. C., HEATHERLEY, S. V., CHRISTIAN, L. M., MCNAUGHTON, S. A. & NESS, A. R. 2008. No effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid

(EPA and DHA) supplementation on depressed mood and cognitive function: a randomised controlled trial. Br J Nutr, 99**,** 421-31.

ROLLEY, J., SMITH, J., DIGIACOMO, M., SALAMONSON, Y. & DAVIDSON, P. 2011. The caregiving role following percutaneous coronary intervention. J Clin Nurs, 20**,** 227-35.

ROMERO-CORRAL, A., MONTORI, V. M., SOMERS, V. K., KORINEK, J., THOMAS, R. J., ALLISON, T. G., MOOKADAM, F. & LOPEZ-JIMENEZ, F. 2006. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. Lancet, 368**,** 666-78.

ROSENGREN, A., HAWKEN, S., OUNPUU, S., SLIWA, K., ZUBAID, M., ALMAHMEED, W. A., BLACKETT, K. N., SITTHI-AMORN, C., SATO, H. & YUSUF, S. 2004. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11119 cases and 13648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet, 364**,** 953-62.

ROSS, B. M. 2007. ω − 3 Fatty acid deficiency in major depressive disorder is caused by the interaction between diet and a genetically determined abnormality in phospholipid metabolism. Medical Hypotheses, 68**,** 515-524.

ROTH, E. M. & HARRIS, W. S. 2010. Fish oil for primary and secondary prevention of coronary heart disease. Curr Atheroscler Rep, 12**,** 66-72.

ROUBENOFF, R. 2000. Sarcopenia and its implications for the elderly. Eur J Clin Nutr, 54 Suppl 3**,** S40-7.

ROZANSKI, A., BLUMENTHAL, J. A., DAVIDSON, K. W., SAAB, P. G. & KUBZANSKY, L. 2005. The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: The emerging field of behavioral cardiology. Journal of the American College of Cardiology, 45**,** 637-651.

RUGULIES, R. 2002. Depression as a predictor for coronary heart disease: a review and meta-analysis. American Journal of Preventive Medicine, 23**,** 51-61.

RUSSO, G. L. 2009. Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. Biochem Pharmacol, 77**,** 937-46.

SACKS, F. M. 1989. Dietary Fats and Blood Pressure: A Critical Review of the Evidence. Nutrition Reviews, 47**,** 291-300.

SACKS, F. M., LICHTENSTEIN, A., VAN HORN, L., HARRIS, W., KRIS-ETHERTON, P. & WINSTON, M. 2006. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. Circulation, 113**,** 1034-44.

SACKS, F. M., PFEFFER, M. A., MOYE, L. A., ROULEAU, J. L., RUTHERFORD, J. D., COLE, T. G., BROWN, L., WARNICA, J. W., ARNOLD, J. M., WUN, C. C., DAVIS, B. R. & BRAUNWALD, E. 1996. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med, 335**,** 1001-9.

SACKS, F. M., SVETKEY, L. P., VOLLMER, W. M., APPEL, L. J., BRAY, G. A., HARSHA, D., OBARZANEK, E., CONLIN, P. R., MILLER, E. R., SIMONS-MORTON, D. G., KARANJA, N., LIN, P.-H., AICKIN, M., MOST-WINDHAUSER, M. M., MOORE, T. J., PROSCHAN, M. A. & CUTLER, J. A. 2001. Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet. New England Journal of Medicine, 344**,** 3-10.

SACKS, F. M., TONKIN, A. M., CRAVEN, T., PFEFFER, M. A., SHEPHERD, J., KEECH, A., FURBERG, C. D. & BRAUNWALD, E. 2002. Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol: benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors. Circulation, 105**,** 1424-8.

SARAVANAN, P., DAVIDSON, N. C., SCHMIDT, E. B. & CALDER, P. C. 2010. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. Lancet, 376**,** 540-50.

SAYNOR, R., VEREL, D. & GILLOTT, T. 1984. The long-term effect of dietary supplementation with fish lipid concentrate on serum lipids, bleeding time, platelets and angina. Atherosclerosis, 50**,** 3-10.

SCANU, A. M., LAWN, R. M. & BERG, K. 1991. Lipoprotein(a) and Atherosclerosis. Ann Intern Med, 115**,** 209-18.

SCHAEFER, E. J., ANDERSON, D. W., ZECH, L. A., LINDGREN, F. T., BRONZERT, T. B., RUBALCABA, E. A. & BREWER, H. B. 1981. Metabolism of high density lipoprotein subfractions and constituents in Tangier disease following the infusion of high density lipoproteins. Journal of Lipid Research, 22**,** 217-28.

SCHAEFER, E. J., LAMON-FAVA, S., JENNER, J. L. & ET AL. 1994. Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men: The lipid research clinics coronary primary prevention trial. JAMA, 271**,** 999-1003.

SCHONFELD, G. 2010. Plant sterols in atherosclerosis prevention. The American Journal of Clinical Nutrition, 92**,** 3-4.

SEIERSTAD, S. L., SELJEFLOT, I., JOHANSEN, O., HANSEN, R., HAUGEN, M., ROSENLUND, G., FROYLAND, L. & ARNESEN, H. 2005. Dietary intake of differently fed salmon; the influence on markers of human atherosclerosis. Eur J Clin Invest, 35**,** 52-9.

SHAN, L., SAXENA, A. & MCMAHON, R. 2013. Quality of life benefits after percutaneous coronary intervention in the elderly. Int J Cardiol, 168**,** 3055-7.

SHAPER, A. G., WANNAMETHEE, G. & WALKER, M. 1988. Alcohol and mortality in British men: explaining the U-shaped curve. Lancet, 2**,** 1267-73.

SHAPER, A. G. & WANNAMETHEE, S. G. 2000. Alcohol intake and mortality in middle aged men with diagnosed coronary heart disease. Heart, 83**,** 394-9.

SHEMESH, E., YEHUDA, R., MILO, O., DINUR, I., RUDNICK, A., VERED, Z. & COTTER, G. 2004. Posttraumatic stress, nonadherence, and adverse outcome in survivors of a myocardial infarction. Psychosom Med, 66**,** 521-6.

SHEPHERD, C. W. & WHILE, A. E. 2012. Cardiac rehabilitation and quality of life: a systematic review. Int J Nurs Stud, 49**,** 755-71.

SHEPHERD, J., BLAUW, G. J., MURPHY, M. B., BOLLEN, E. L. E. M., BUCKLEY, B. M., COBBE, S. M., FORD, I., GAW, A., HYLAND, M., JUKEMA, J. W., KAMPER, A. M., MACFARLANE, P. W., MEINDERS, A. E., NORRIE, J., PACKARD, C. J., PERRY, I. J., STOTT, D. J., SWEENEY, B. J., TWOMEY, G. & WESTENDORP, R. G. J. 2002. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. The Lancet, 360**,** 1623-1630.

SHEPHERD, J., COBBE, S. M., FORD, I., ISLES, C. G., LORIMER, A. R., MACFARLANE, P. W., MCKILLOP, J. H. & PACKARD, C. J. 1995. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med, 333**,** 1301-7.

SIERRA-JOHNSON, J., WRIGHT, S. R., LOPEZ-JIMENEZ, F. & ALLISON, T. G. 2005. Relation of body mass index to fatal and nonfatal cardiovascular events after cardiac rehabilitation. Am J Cardiol, 96**,** 211-4.

SILVERS, K. M., WOOLLEY, C. C., HAMILTON, F. C., WATTS, P. M. & WATSON, R. A. 2005. Randomised double-blind placebo-controlled trial of fish oil in the treatment of depression. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 72**,** 211-8.

SIMON, T., MARY-KRAUSE, M., CAMBOU, J. P., HANANIA, G., GUERET, P., LABLANCHE, J. M., BLANCHARD, D., GENES, N. & DANCHIN, N. 2006. Impact of age and gender on in-hospital and late mortality after acute myocardial infarction: increased early risk in younger women: results from the French nation-wide USIC registries. Eur Heart J, 27**,** 1282-8.

SIMOPOULOS, A. P. 1991. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. Am J Clin Nutr, 54**,** 438-63.

SIMOPOULOS, A. P. 1999. Essential fatty acids in health and chronic disease. Am J Clin Nutr, 70**,** 560S-569S.

SIMOPOULOS, A. P. 2002. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. Biomed Pharmacother, 56**,** 365-79.

SIMOPOULOS, A. P. 2004. Omega-6/Omega-3 Essential Fatty Acid Ratio and Chronic Diseases. Food Reviews International, 20**,** 77-90.

SIMOPOULOS, A. P. & CLELAND, L. J. 2003. Omega-6/omega-3 essential fatty acid ratio. The Scientific Evidence. Vol. 92. Karger, Basel: World Rev. Nutr. Diet.

SINCLAIR, H. M. 1953. The diet of Canadian Indians and Eskimos. Proc Nutr Soc, 12**,** 69-82.

SINGER, P., JAEGER, W., WIRTH, M., VOIGT, S., NAUMANN, E., ZIMONTKOWSKI, S., HAJDU, I. & GOEDICKE, W. 1983. Lipid and blood pressure-lowering effect of mackerel diet in man. Atherosclerosis, 49**,** 99-108.

SINGER, P., MORITZ, V., WIRTH, M., BERGER, I. & FORSTER, D. 1990. Blood pressure and serum lipids from SHR after diets supplemented with evening primrose, sunflowerseed or fish oil. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 40**,** 17-20.

SIRI-TARINO, P. W., SUN, Q., HU, F. B. & KRAUSS, R. M. 2010. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. Am J Clin Nutr, 91**,** 535-46.

SMITH, P., ARNESEN, H. & HOLME, I. 1990. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. N Engl J Med, 323**,** 147-52.

SMITH, S. C., JR., BENJAMIN, E. J., BONOW, R. O., BRAUN, L. T., CREAGER, M. A., FRANKLIN, B. A., GIBBONS, R. J., GRUNDY, S. M., HIRATZKA, L. F., JONES, D. W., LLOYD-JONES, D. M., MINISSIAN, M., MOSCA, L., PETERSON, E. D., SACCO, R. L., SPERTUS, J., STEIN, J. H. & TAUBERT, K. A. 2011. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. J Am Coll Cardiol, 58**,** 2432-46.

SMOLLER, J. W., POLLACK, M. H., WASSERTHEIL-SMOLLER, S. & ET AL. 2007. PAnic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the women's health initiative observational study. Archives of General Psychiatry, 64**,** 1153-1160.

SOFI, F., ABBATE, R., GENSINI, G. F. & CASINI, A. 2010. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr, 92**,** 1189-96.

SONNENBERG, C. M., DEEG, D. J. H., COMIJS, H. C., VAN TILBURG, W. & BEEKMAN, A. T. F. 2008. Trends in antidepressant use in the older population: Results from the LASA-study over a period of 10 years. Journal of Affective Disorders, 111**,** 299-305.

SONTROP, J. & CAMPBELL, M. K. 2006. ω-3 polyunsaturated fatty acids and depression: A review of the evidence and a methodological critique. Preventive Medicine, 42**,** 4-13.

STAHL, L. A., BEGG, D. P., WEISINGER, R. S. & SINCLAIR, A. J. 2008. The role of omega-3 fatty acids in mood disorders. Curr Opin Investig Drugs, 9**,** 57-64.

STALENHOEF, A. F., DE GRAAF, J., WITTEKOEK, M. E., BREDIE, S. J., DEMACKER, P. N. & KASTELEIN, J. J. 2000. The effect of concentrated n-3 fatty acids versus gemfibrozil on plasma lipoproteins, low density lipoprotein heterogeneity and oxidizability in patients with hypertriglyceridemia. Atherosclerosis, 153**,** 129-38.

STEENLAND, K. 1999. Risk assessment for heart disease and workplace ETS exposure among nonsmokers. Environ Health Perspect, 107 (Suppl 6).

STOLLBERGER, C. 2001. Gender and mortality in myocardial infarction--more similarities than differences. Eur Heart J, 22**,** 279-80.

STRINGHINI, S., SABIA, S., SHIPLEY, M. & ET AL. 2010. ASsociation of socioeconomic position with health behaviors and mortality. JAMA, 303**,** 1159-1166.

STROBEL, C., JAHREIS, G. & KUHNT, K. 2012. Survey of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in fish and fish products. Lipids Health Dis, 11**,** 144.

STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF ADDITIONAL REDUCTIONS IN, C. & HOMOCYSTEINE COLLABORATIVE, G. 2010. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin b12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: A randomized trial. JAMA, 303**,** 2486-2494.

SU, K. P., HUANG, S. Y., CHIU, C. C. & SHEN, W. W. 2003. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol, 13**,** 267-71.

SUAYA, J. A., SHEPARD, D. S., NORMAND, S.-L. T., ADES, P. A., PROTTAS, J. & STASON, W. B. 2007. Use of Cardiac Rehabilitation by Medicare Beneficiaries After Myocardial Infarction or Coronary Bypass Surgery. Circulation, 116**,** 1653-1662.

SUMMERS, L. K., FIELDING, B. A., BRADSHAW, H. A., ILIC, V., BEYSEN, C., CLARK, M. L., MOORE, N. R. & FRAYN, K. N. 2002. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. Diabetologia, 45**,** 369-77.

SUONIMEN-TAIPALE, A. L., PARTONEN, T., TURUNEN, A. W., MANNISTO, S., JULA, A. & VERKASALO, P. K. 2010. Fish Consumption and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Relation to Depressive Episodes: A Cross-Sectional Analysis PloS Med, 5, e10530.

SZYGULA-JURKIEWICZ, B., ZEMBALA, M., WILCZEK, K., WOJNICZ, R. & POLONSKI, L. 2005. Health related quality of life after percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass graft surgery in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. 12-month follow up. Eur J Cardiothorac Surg, 27**,** 882-6.

TAJALIZADEKHOOB, Y., SHARIFI, F., FAKHRZADEH, H., MIRAREFIN, M., GHADERPANAHI, M., BADAMCHIZADE, Z. & AZIMIPOUR, S. 2011. The effect of low-dose omega 3 fatty acids on the treatment of mild to moderate depression in the elderly: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 261**,** 539-49.

TANSKANEN, A., HIBBELN, J. R., TUOMILEHTO, H., UUTELA, A., HAUKKALA, A., VIINAMAKI, H., LEHTONEN, J. & VARTIAINEN, E. 2001. Fish consumption and depressive symptoms in the general population in Finland. Psychiatr Serv, 52**,** 529-31.

TAVANI, A., PELUCCHI, C., NEGRI, E., BERTUZZI, M. & LA VECCHIA, C. 2001. n-3 Polyunsaturated Fatty Acids, Fish, and Nonfatal Acute Myocardial Infarction. Circulation, 104**,** 2269-2272.

TAVAZZI, L., MAGGIONI, A. P., MARCHIOLI, R., BARLERA, S., FRANZOSI, M. G., LATINI, R., LUCCI, D., NICOLOSI, G. L., PORCU, M. & TOGNONI, G. 2008. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, 372**,** 1223-30.

TAYLOR, B. V., OUDIT, G. Y., KALMAN, P. G. & LIU, P. 1998. Clinical and pathophysiological effects of active and passive smoking on the cardiovascular system. Can J Cardiol, 14**,** 1129-39.

TAYLOR, R. S., BROWN, A., EBRAHIM, S., JOLLIFFE, J., NOORANI, H., REES, K., SKIDMORE, B., STONE, J. A., THOMPSON, D. R. & OLDRIDGE, N. 2004. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med, 116**,** 682-92.

THOMAS, R. J., MILLER, N. H., LAMENDOLA, C., BERRA, K., HEDBACK, B., DURSTINE, J. L. & HASKELL, W. 1996. National Survey on Gender Differences in Cardiac Rehabilitation Programs. Patient characteristics and enrollment patterns. J Cardiopulm Rehabil, 16**,** 402-12.

THOMBS, B. D., DE JONGE, P., COYNE, J. C., WHOOLEY, M. A., FRASURE-SMITH, N., MITCHELL, A. J., ZUIDERSMA, M., EZE-NLIAM, C., LIMA, B. B., SMITH, C. G., SODERLUND, K. & ZIEGELSTEIN, R. C. 2008. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. JAMA, 300**,** 2161-71.

THOMPSON, A. & DANESH, J. 2006. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. Journal of Internal Medicine, 259**,** 481-492.

THYGESEN, K., ALPERT, J. S., JAFFE, A. S., SIMOONS, M. L., CHAITMAN, B. R., WHITE, H. D., KATUS, H. A., APPLE, F. S., LINDAHL, B., MORROW, D. A., CHAITMAN, B. A., CLEMMENSEN, P. M., JOHANSON, P., HOD, H., UNDERWOOD, R., BAX, J. J., BONOW, R. O., PINTO, F., GIBBONS, R. J., FOX, K. A., ATAR, D., NEWBY, L. K., GALVANI, M., HAMM, C. W., URETSKY, B. F., STEG, P. G., WIJNS, W., BASSAND, J. P., MENASCHE, P., RAVKILDE, J., OHMAN, E. M., ANTMAN, E. M., WALLENTIN, L. C., ARMSTRONG, P. W., JANUZZI, J. L., NIEMINEN, M. S., GHEORGHIADE, M., FILIPPATOS, G., LUEPKER, R. V., FORTMANN, S. P., ROSAMOND, W. D., LEVY, D., WOOD, D., SMITH, S. C., HU, D., LOPEZ-SENDON, J. L., ROBERTSON, R. M., WEAVER, D., TENDERA, M., BOVE, A. A., PARKHOMENKO, A. N., VASILIEVA, E. J. & MENDIS, S. 2012. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J, 33**,** 2551-67.

TILLEY, S. L., COFFMAN, T. M. & KOLLER, B. H. 2001. Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. J Clin Invest, 108**,** 15-23.

TIMLIN, M. T. & PEREIRA, M. A. 2007. Breakfast frequency and quality in the etiology of adult obesity and chronic diseases. Nutr Rev, 65**,** 268-81.

TIMONEN, M., HORROBIN, D., JOKELAINEN, J., LAITINEN, J., HERVA, A. & RASANEN, P. 2004. Fish consumption and depression: the Northern Finland 1966 birth cohort study. J Affect Disord, 82**,** 447-52.

TIMOTEO, A. T., RAMOS, R., TOSTE, A., LOUSINHA, A., OLIVEIRA, J. A., FERREIRA, M. L. & CRUZ FERREIRA, R. 2011. [Impact of age on treatment and outcomes after acute myocardial infarction, particularly in very elderly patients]. Rev Port Cardiol, 30**,** 897-903.

TONSTAD, S., SMERUD, K. & HØIE, L. 2002. A comparison of the effects of 2 doses of soy protein or casein on serum lipids, serum lipoproteins, and plasma total homocysteine in hypercholesterolemic subjects. The American Journal of Clinical Nutrition, 76**,** 78-84.

TORNARITIS, M., PERAKI, E., GEORGULLI, M., KAFATOS, A., CHARALAMBAKIS, G., DIVANACK, P., KENTOURI, M., YIANNOPOULOS, S., FRENARITOU, H. & ARGYRIDES, R. 1994. Fatty acid composition and total fat content of eight species of Mediterranean fish. International Journal of Food Sciences and Nutrition, 45**,** 135-139.

TOURLOUKI, E., MATALAS, A. L. & PANAGIOTAKOS, D. B. 2009. Dietary habits and cardiovascular disease risk in middle-aged and elderly populations: a review of evidence. Clin Interv Aging, 4**,** 319-30.

TOURLOUKI, E., POLYCHRONOPOULOS, E., ZEIMBEKIS, A., TSAKOUNTAKIS, N., BOUNTZIOUKA, V., LIOLIOU, E., PAPAVENETIOU, E., POLYSTIPIOTI, A., METALLINOS, G., TYROVOLAS, S., GOTSIS, E., MATALAS, A. L., LIONIS, C. & PANAGIOTAKOS, D. B. 2010. The 'secrets' of the long livers in Mediterranean islands: the MEDIS study. Eur J Public Health, 20**,** 659-64.

TREVISAN, M., SCHISTERMAN, E., MENNOTTI, A., FARCHI, G. & CONTI, S. 2001. Drinking pattern and mortality: the Italian Risk Factor and Life Expectancy pooling project. Ann Epidemiol, 11**,** 312-9.

TRICHOPOULOU, A. 2004. Traditional Mediterranean diet and longevity in the elderly: a review. Public Health Nutr, 7**,** 943-7.

TWARDELLA, D., KUPPER-NYBELEN, J., ROTHENBACHER, D., HAHMANN, H., WUSTEN, B. & BRENNER, H. 2004. Short-term benefit of smoking cessation in patients with coronary heart disease: estimates based on self-reported smoking data and serum cotinine measurements. Eur Heart J, 25**,** 2101-8.

UESHIMA, H., STAMLER, J., ELLIOTT, P., CHAN, Q., BROWN, I. J., CARNETHON, M. R., DAVIGLUS, M. L., HE, K., MOAG-STAHLBERG, A., RODRIGUEZ, B. L., STEFFEN, L. M., VAN HORN, L., YARNELL, J. & ZHOU, B. 2007. Food omega-3 fatty acid intake of individuals (total, linolenic acid, long-chain) and their blood pressure: INTERMAP study. Hypertension, 50**,** 313-9.

VAN BERKEL, T. F., BOERSMA, H., ROOS-HESSELINK, J. W., ERDMAN, R. A. & SIMOONS, M. L. 1999. Impact of smoking cessation and smoking interventions in patients with coronary heart disease. Eur Heart J, 20**,** 1773-82.

VAN DAM, R. M., GRIEVINK, L., OCKE, M. C. & FESKENS, E. J. 2003. Patterns of food consumption and risk factors for cardiovascular disease in the general Dutch population. Am J Clin Nutr, 77**,** 1156-63.

VAN DAM, R. M., WILLETT, W. C., RIMM, E. B., STAMPFER, M. J. & HU, F. B. 2002. Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men. Diabetes Care, 25**,** 417-24.

VAN HORN, L., MCCOIN, M., KRIS-ETHERTON, P. M., BURKE, F., CARSON, J. A., CHAMPAGNE, C. M., KARMALLY, W. & SIKAND, G. 2008. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. J Am Diet Assoc, 108**,** 287-331.

VANDER A., S. J., LUCIANO D., ΤΣΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Μ. 2011. Φυσιολογία του Ανθρώπου, τόμος ΙΙ. 8η έκδοση: Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης, Αθήνα, 2011:604.

VANDER, S. C., DE BAQUER, D., DE HENAUW, S., VANNOOTE, P., GEVAERT, S., POPULIER, N., DE BOECK, F. & DE BACKER, G. 2008. Is the decline in coronary attack rates leveling off in Flanders? Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 15 suppl 1:S1-S31.

VARNAVA AMANDA M., M., PETER G., DAVIES, MICHAEL J. 2002. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. Circulation 105:939-43.

VENSKUTONYTE, L., MALMBERG, K., NORHAMMAR, A., WEDEL, H. & RYDEN, L. 2010. Effect of gender on prognosis in patients with myocardial infarction and type 2 diabetes. J Intern Med, 268**,** 75-82.

VERSCHUREN, W., JACOBS, D. R., BLOEMBERG, B. M. & ET AL. 1995. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures: Twenty-five—year follow-up of the seven countries study. JAMA, 274**,** 131-136.

VILLEGAS, R., XIANG, Y. B., ELASY, T., LI, H. L., YANG, G., CAI, H., YE, F., GAO, Y. T., SHYR, Y., ZHENG, W. & SHU, X. O. 2011. Fish, shellfish, and long-chain n-3 fatty acid consumption and risk of incident type 2 diabetes in middle-aged Chinese men and women. Am J Clin Nutr, 94**,** 543-51.

VIVEKANANTHAN, D. P., PENN, M. S., SAPP, S. K., HSU, A. & TOPOL, E. J. 2003. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. The Lancet, 361**,** 2017-2023.

VON SCHACKY, C. & HARRIS, W. S. 2007. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. Cardiovasc Res, 73**,** 310-5.

WALLIN, A., DI GIUSEPPE, D., ORSINI, N., PATEL, P. S., FOROUHI, N. G. & WOLK, A. 2012. Fish consumption, dietary long-chain n-3 fatty acids, and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of prospective studies. Diabetes Care, 35**,** 918-29.

WANG, C., HARRIS, W. S., CHUNG, M., LICHTENSTEIN, A. H., BALK, E. M., KUPELNICK, B., JORDAN, H. S. & LAU, J. 2006. n−3 Fatty acids from fish or

fish-oil supplements, but not α-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. The American Journal of Clinical Nutrition, 84**,** 5-17.

WANG, Q., LIANG, X., WANG, L., LU, X., HUANG, J., CAO, J., LI, H. & GU, D. 2012. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: A meta-analysis of randomized controlled trials. Atherosclerosis, 221**,** 536-543.

WEICKERT, M. O. & PFEIFFER, A. F. 2008. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. J Nutr, 138**,** 439-42.

WEINER, S. D. & RABBANI, L. E. 2010. Secondary prevention strategies for coronary heart disease. J Thromb Thrombolysis, 29**,** 8-24.

WEITZ, D., WEINTRAUB, H., FISHER, E. & SCHWARTZBARD, A. Z. 2010. Fish oil for the treatment of cardiovascular disease. Cardiol Rev, 18**,** 258-63.

WENGER, N. K. 2008. Current status of cardiac rehabilitation. J Am Coll Cardiol, 51**,** 1619-31.

WHELTON, P. K., APPEL, L. J., ESPELAND, M. A., APPLEGATE, W. B., ETTINGER, W. H., JR., KOSTIS, J. B., KUMANYIKA, S., LACY, C. R., JOHNSON, K. C., FOLMAR, S. & CUTLER, J. A. 1998. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. JAMA, 279**,** 839-46.

WHELTON, S. P., HE, J., WHELTON, P. K. & MUNTNER, P. 2004. Meta-analysis of observational studies on fish intake and coronary heart disease. Am J Cardiol, 93**,** 1119-23.

WHITLOCK, G., LEWINGTON, S., SHERLIKER, P., CLARKE, R., EMBERSON, J., HALSEY, J., QIZILBASH, N., COLLINS, R. & PETO, R. 2009. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet, 373**,** 1083-96.

WHO. Available: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/Pocket_GL_information/en/ [Accessed 25/1/2014].

WHO.

WHO. Available: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en/ [Accessed 27/12/2013].

WHO. Available: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/ [Accessed 26/12/2013].

WHOOLEY, M. A., DE JONGE, P., VITTINGHOFF, E. & ET AL. 2008. DEpressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. JAMA, 300**,** 2379-2388.

WILD, S. H., FORTMANN, S. P. & MARCOVINA, S. M. 1997. A Prospective Case-Control Study of Lipoprotein(a) Levels and Apo(a) Size and Risk of Coronary Heart Disease in Stanford Five-City Project Participants. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 17**,** 239-245.

WILLETT, W. C. 2007. The role of dietary n-6 fatty acids in the prevention of cardiovascular disease. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 8 Suppl 1**,** S42-5.

WILLETT, W. C., SACKS, F., TRICHOPOULOU, A., DRESCHER, G., FERRO-LUZZI, A., HELSING, E. & TRICHOPOULOS, D. 1995. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. Am J Clin Nutr, 61**,** 1402S-1406S.

WILLIAMS, M. A., ADES, P. A., HAMM, L. F., KETEYIAN, S. J., LAFONTAINE, T. P., ROITMAN, J. L. & SQUIRES, R. W. 2006. Clinical evidence for a health benefit from cardiac rehabilitation: an update. Am Heart J, 152**,** 835-41.

WILLIAMS, M. A., FLEG, J. L., ADES, P. A., CHAITMAN, B. R., MILLER, N. H., MOHIUDDIN, S. M., OCKENE, I. S., TAYLOR, C. B. & WENGER, N. K. 2002. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients > or =75 years of age): an American Heart Association scientific statement

from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. Circulation, 105**,** 1735-43.

WOLK, R., BERGER, P., LENNON, R. J., BRILAKIS, E. S. & SOMERS, V. K. 2003. Body mass index: a risk factor for unstable angina and myocardial infarction in patients with angiographically confirmed coronary artery disease. Circulation, 108**,** 2206-11.

WONG, B. W., MEREDITH, A., LIN, D. & MCMANUS, B. M. 2012. The biological role of inflammation in atherosclerosis. Can J Cardiol, 28**,** 631-41.

WORLD HEART FEDERATION. Available: http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/diabetes/ [Accessed 15/1/2014].

WORLD HEART FEDERATION. Available: http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/stress/ [Accessed 18/1/2014].

WORLD HEART FEDERATION. Available: http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/ [Accessed 17/1/2014].

WU, J. H., MICHA, R., IMAMURA, F., PAN, A., BIGGS, M. L., AJAZ, O., DJOUSSE, L., HU, F. B. & MOZAFFARIAN, D. 2012. Omega-3 fatty acids and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Br J Nutr, 107 Suppl 2**,** S214-27.

YAMAGUCHI, Y., MATSUNO, S., KAGOTA, S., HAGINAKA, J. & KUNITOMO, M. 2001. Oxidants in cigarette smoke extract modify low-density lipoprotein in the plasma and facilitate atherogenesis in the aorta of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. Atherosclerosis, 156**,** 109-117.

YANNAKOULIA, M., PANAGIOTAKOS, D.B., PITSAVOS, C., TSETSEKOU, E., FAPPA, E., PAPAGEORGIOU, C., STEFANADIS. C. 2008. Eating habits in relations to anxiety symptoms among apparently healthy adults. A pattern analysis from the ATTICA Study . Appetite, 51, 519-25.

YOKOYAMA, M., ORIGASA, H., MATSUZAKI, M., MATSUZAWA, Y., SAITO, Y., ISHIKAWA, Y., OIKAWA, S., SASAKI, J., HISHIDA, H., ITAKURA, H., KITA, T., KITABATAKE, A., NAKAYA, N., SAKATA, T., SHIMADA, K. & SHIRATO, K. 2007. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet, 369**,** 1090-8.

YUSUF, S., ZHAO, F., MEHTA, S. R., CHROLAVICIUS, S., TOGNONI, G. & FOX, K. K. 2001. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med, 345**,** 494-502.

ZAMPELAS, A. 2010. Eicosapentaenoic acid (EPA) from highly concentrated n-3 fatty acid ethyl esters is incorporated into advanced atherosclerotic plaques and higher plaque EPA is associated with decreased plaque inflammation and increased stability. Atherosclerosis, 212**,** 34-5.

ZAMPELAS, A., PANAGIOTAKOS, D. B., PITSAVOS, C., DAS, U. N., CHRYSOHOOU, C., SKOUMAS, Y. & STEFANADIS, C. 2005. Fish Consumption Among Healthy Adults Is Associated With Decreased Levels of Inflammatory Markers Related to Cardiovascular Disease: The ATTICA Study. Journal of the American College of Cardiology, 46**,** 120-124.

ZELLNER, D. A., LOAIZA, S., GONZALEZ, Z., PITA, J., MORALES, J., PECORA, D. & WOLF, A. 2006. Food selection changes under stress. Physiol Behav, 87**,** 789-93.

ZUIDERSMA, M., CONRADI, H. J., VAN MELLE, J. P., ORMEL, J. & DE JONGE, P. 2013a. Depression treatment after myocardial infarction and long-term risk of subsequent cardiovascular events and mortality: a randomized controlled trial. J Psychosom Res, 74**,** 25-30.

ZUIDERSMA, M., CONRADI, H. J., VAN MELLE, J. P., ORMEL, J. & DE JONGE, P. 2013b. Self-reported depressive symptoms, diagnosed clinical depression and cardiac morbidity and mortality after myocardial infarction. Int J Cardiol, 167**,** 2775-80.

ΚΑΤΣΑΒΟΧΡΗΣΤΟΣ, Κ. & ΜΥΖΑΛΗς, Α. 1977. Ελλην Καρδιολ Επιθ.

ΚΟΥΡΛΑΜΠΑ, Γ. 2005. Επιδημιολογία της Στεφανιαίας Νόσου στην Ελλάδα, Καρδιαγγειακή Επιδημιολογία: Στατιστικά Στοιχεία, 2005.

ΜΑΝΙΟΣ, Γ. Χρήση της ανθρωπομετρίας σε ενήλικες. Μανιός Γ., Φαρατζιάν Π. (ed) Διατροφική Αξιολόγηση: Διαιτολογικό και Ιατρικό Ιστορικό, Σωματομετρικοί, Κλινικοί και Βιοχημικοί Δείκτες. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα, 2006:202-4.

ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΟΣ ΧΑΡΤΗΣ. Available: http://www.ygeianet.gov.gr/files.aspx?code=nationalactionplans [Accessed 28/12/2013].