



## **ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΙΤΑ, ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΚΑΙ  
10ΕΤΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ:**

**Επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ**

**Σκουρλής Νικόλαος**

**Φεβρουάριος 2014**

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

**ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΣ Β. ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ** (επιβλέπων καθηγητής)

Καθηγητής Βιοστατιστικής –Επιδημιολογίας, Πρόεδρος στο Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής Κοσμήτορας της Σχολής Υγείας και Αγωγής Χαροκοπείου Πανεπιστημίου

**ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ**

Αναπληρωτής Καθηγητής Διαιτολογίας – Διατροφής και Προληπτικής Ιατρικής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

**ΦΡΑΓΚΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΙΣΑΒΕΤ**

Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογικής Χημείας Φυσικών Προϊόντων, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υπεύθυνο καθηγητή για την πτυχιακή μου μελέτη κ. Παναγιωτάκο ο οποίος αποτέλεσε πηγή έμπνευσης για το ενδιαφέρον μου στον τομέα της βιοστατιστικής και ο οποίος μου έδωσε την ευκαιρία να συμμετέχω στη πολύ σημαντική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ και να εξάγω συμπεράσματα χρήσιμα για την υγεία του πληθυσμού.

Ευχαριστώ επίσης την κα Γεωργουσοπούλου Εκάβη η οποία φρόντισε για την ενεργή μου συμμετοχή στη μελέτη και υπήρξε πρόθυμη να λύσει οποιαδήποτε απορία είχα κατά τη συγγραφή της πτυχιακής μελέτης.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ και συγχαρητήρια αξίζουν σε όλα τα ερευνητικά μέλη που συμμετείχαν στον σχεδιασμό, οργάνωση και εκτέλεση της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ. Όλα τα απαραίτητα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή των συμπερασμάτων συλλέχθηκαν με κόπο και επιμονή από τον κάθε ερευνητή.

Τέλος, ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια μου που με στήριξε και με στηρίζει όλο αυτόν τον καιρό, δίχως τη συνδρομή των οποίας δεν θα είχα τη δυνατότητα να σπουδάσω το αντικείμενο της διαιτολογίας.

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	7
ABSTRACT .....	9
1. Μεσογειακή δίαιτα.....	11
1.1 Εισαγωγή στην έννοια της μεσογειακής δίαιτας.....	11
1.2 Η μεσογειακή δίαιτα στο προσκήνιο.....	12
1.2.1 Μελέτη των επτά χωρών.....	12
1.2.2 Έρευνα του ιδρύματος Rockefeller .....	13
1.3 Το μοντέλο της μεσογειακής διατροφής .....	15
1.3.1 Χαρακτηριστικά του μοντέλου της μεσογειακής διατροφής- Μεσογειακή πυραμίδα .....	15
1.3.2 Εγχείρημα " <i>Choose my plate</i> " και αντικατάσταση της πυραμίδας διατροφής στις Ηνωμένες Πολιτείες .....	19
1.4 Μεσογειακή δίαιτα και υγεία.....	19
1.4.1 Μεσογειακή δίαιτα και καρδιαγγειακά.....	20
1.4.2 Μεσογειακή δίαιτα και λιπιδαιμικό προφίλ .....	20
1.4.3 Μεσογειακή δίαιτα και παχυσαρκία .....	21
1.4.4 Μεσογειακή δίαιτα και σακχαρώδης διαβήτης .....	21
1.4.5 Μεσογειακή δίαιτα και υπέρταση .....	21
1.4.6 Μεσογειακή δίαιτα και εγκεφαλικές ασθένειες .....	21
1.5 Η μεσογειακή δίαιτα σήμερα.....	22
1.6 Το μέλλον του μεσογειακού μοντέλου διατροφής .....	23
2. Λιπιδαιμικό προφίλ.....	24
2.1 Ολική χοληστερόλη.....	24
2.2 HDL-χοληστερόλη .....	27
2.3 LDL-χοληστερόλη .....	29
2.4 Τριγλυκερίδια .....	32
2.5 Δίαιτα, άσκηση και λιπιδαιμικό προφίλ .....	34
3. Καρδιαγγειακά νοσήματα .....	35
3.1 Επιδημιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων.....	35

3.2 Παθοφυσιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων .....	35
3.2.1 Βλάβη ενδοθηλίου και προσκόλληση λευκοκυττάρων .....	38
3.2.2 Μακροφάγα και μετασχηματισμός σε αφρώδη κύτταρα .....	39
3.2.3 Μετανάστευση και πολλαπλασιασμός λείων μυϊκών κυττάρων .....	40
3.2.4 Αιμοπετάλια και θρόμβωση .....	40
3.3 Παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων.....	42
3.3.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου:.....	42
3.3.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου: .....	45
4. Σκοπός.....	57
5.Μεθοδολογία .....	58
5.1 Δείγμα της μελέτης .....	58
5.2 Βιοηθική .....	60
5.3 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά .....	60
5.3.1 Κοινωνικοοικονομικές μεταβλητές .....	61
5.3.2 Αποτίμηση του τρόπου ζωής.....	61
5.3.3 Διατροφικές συνήθειες .....	63
5.3.4 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά.....	67
5.3.5 Κλινικά χαρακτηριστικά.....	68
5.3.6 Εργαστηριακές μετρήσεις.....	69
6. Αποτελέσματα .....	70
6.1 Καρδιαγγειακός κίνδυνος δεκαετίας και η σχέση του με την μεσογειακή δίαιτα και το λιπιδαιμικό προφίλ .....	70
6.1.1 Hellenic Score .....	70
6.1.2 Μεσογειακή δίαιτα και δεκαετής καρδιαγγειακός κίνδυνος.....	70
6.1.3 Λιπιδαιμικό προφίλ και δεκαετής καρδιαγγειακός κίνδυνος .....	75
6.2 Εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος vs Επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου.....	77
6.3 Καρδιαγγειακή επίπτωση δεκαετίας και η σχέση της με την μεσογειακή δίαιτα και το λιπιδαιμικό προφίλ .....	79
6.3.1 Μεσογειακή δίαιτα και δεκαετής καρδιαγγειακή επίπτωση .....	82

6.3.2 Λιπιδαιμικό προφίλ και δεκαετής καρδιαγγειακή επίπτωση.....	85
6.4 Τεχνική ανάλυσης υποομάδων .....	86
7. Συζήτηση.....	88
8. Βιβλιογραφία .....	92

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

**Εισαγωγή:** Εδώ και δεκαετίες γίνεται λόγος για το ρόλο της μεσογειακής διατροφής στην μείωση εμφάνισης καρδιαγγειακών νόσων. Πολλές μελέτες έχουν γίνει επίσης για την επίδραση του λιπιδαιμικού προφίλ στην εμφάνιση τέτοιας νόσου.

**Σκοπός:** Σκοπός της πτυχιακής αυτής είναι η διερεύνηση της συσχέτισης της μεσογειακής διατροφής με τον δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο όπως αυτός υπολογίζεται από το Hellenic Score αλλά και με την παρατηρούμενη δεκαετή καρδιαγγειακή επίπτωση. Διερευνάται επίσης η συσχέτιση του λιπιδαιμικού προφίλ, τόσο υπό το πρίσμα της μεσογειακής διατροφής όσο και χωρίς αυτή, με τον δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο και επίπτωση.

**Μεθοδολογία:** Στα πλαίσια της προοπτικής επιδημιολογικής μελέτης ΑΤΤΙΚΗ συμμετείχαν 3042 άτομα από την ευρύτερη περιοχή της Αττικής. Καθώς στην ΑΤΤΙΚΗ διαβιεί περίπου το 40% του πληθυσμού ολόκληρης της χώρας (Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε. 2001), τα αποτελέσματα και τα επαγόμενα συμπεράσματα από τη μελέτη -και με δεδομένη την αντιπροσώπευση στο δείγμα και ημιαστικών και αγροτικών περιοχών- δύνανται να θεωρούνται γενικεύσιμα για όλη την ηπειρωτική Ελλάδα, το δε δείγμα είναι αντιπροσωπευτικό αφού παρατηρήθηκαν ελάσσονες μόνο, μη στατιστικά σημαντικές διαφορές, ως προς την κατανομή του φύλου και της ηλικίας ανάμεσα στο δείγμα και στον ελληνικό πληθυσμό. Τα μετρήσιμα χαρακτηριστικά περιελάμβαναν δημογραφικά στοιχεία (π.χ. φύλο, ηλικία, μορφωτικό επίπεδο, εισόδημα), καθημερινές ατομικές συνήθειες (φυσική δραστηριότητα και άσκηση, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ κλπ), διατροφικές συνήθειες (μέσω ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων FFQ), σωματομετρικά στοιχεία (π.χ. βάρος, ύψος, δείκτης μάζας σώματος, περίμετρος μέσης και ισχίων), ιατρικό κληρονομικό ιστορικό (ειδικά περί καρδιαγγειακής νόσου και σχετικών παραγόντων κινδύνου), ατομικό αναμνηστικό και φαρμακευτική αγωγή (με ιδιαίτερη μνεία σε ενδεχόμενη αντιυπερτασική, αντιδιαβητική ή αντιλιπιδαιμική αγωγή), ψυχολογική εκτίμηση και παρακλινικές-εργαστηριακές παράμετροι (αιματολογικές εξετάσεις, γενετικοί δείκτες και ηλεκτροκαρδιογράφημα).

Για τη διερεύνηση της συσχέτισης της μεσογειακής διατροφής και του λιπιδαιμικού προφίλ με τον δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο χρησιμοποιήθηκε λογιστική παλινδρόμηση. Η αντίστοιχη συσχέτιση με τη δεκαετή καρδιαγγειακή επίπτωση διερευνήθηκε επίσης μέσω λογιστικής παλινδρόμησης.

**Αποτελέσματα:** Η μεσογειακή δίαιτα φαίνεται να είναι ένας από τους παράγοντες που σχετίζονται σημαντικά με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου σε βάθος δεκαετίας. Σχετικά με το λιπιδαιμικό προφίλ, φαίνεται ότι αύξηση της HDL- χοληστερόλης, ανεξάρτητα από τη προσκόλληση ή όχι στη μεσογειακή δίαιτα, δείχνει να έχει καρδιοπροστατευτική δράση όσον αφορά δεκαετή

καρδιαγγειακή επίπτωση εάν και οι ενδείξεις δεν έφτασαν το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας ( $p=0,07$ ). Επίσης, η ολική χοληστερόλη σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τον δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο (θετική συσχέτιση), γεγονός αναμενόμενο.

**Συμπέρασμα:** Περαιτέρω στατιστικές τεχνικές πρέπει να εφαρμοστούν για αύξηση της εγκυρότητας των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, διάσπαση του δείγματος με βάση το φύλο θα μπορούσε να γίνει ώστε να δώσει πιο συγκεκριμένες πληροφορίες για κάθε φύλο. Ωστόσο φαίνεται ξεκάθαρα ότι ο παράγοντας της μεσογειακής διατροφής έχει σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.

## **ABSTRACT**

**Background:** There have been several decades since people first began to understand the role of Mediterranean diet in the reduction of cardiovascular disease incidence. Also, many researches have been conducted concerning the way lipid profile may effect cardiovascular disease incidence.

**Objectives:** The purpose of this study is to examine the correlation between Mediterranean diet and ten-year cardiovascular risk as the latter is estimated via Hellenic Score Index. The correlation between mediterranean diet and the observed ten-year cardiovascular incidence is examined as well. Likewise, the correlation between lipid profile and ten-year cardiovascular risk and incidence is also examined, both when the mediterranean diet factor is considered as well as when it is not.

**Methods:** ATTICA epidemiological study included 3042 people from the wider area of Attica. As 40% of country's entire population lives in Attica (data from 2001), the results and conclusions induced from the study - the representation in the sample of suburban and rural areas given - can be considered generalizable to all of mainland Greece. Moreover, the sample is representative since only minor, non significant differences in the distribution of gender and age between the sample and the Greek population were observed. The measurable characteristics included demographical data (eg gender ,age ,education, income), daily personal habits (physical activity and exercise, smoking, alcohol consumption etc), dietary habits ( through food frequency questionnaire FFQ), anthropometric data ( eg weight , height , body mass index , waist to hip ratio), medical family history (especially of cardiovascular disease and related risk factors), medical history and medication (with particular reference to any antihypertensive , antidiabetic or lipid lowering treatment), psychological assessment and paraclinical -laboratory parameters (blood tests, genetic markers and electrocardiogram).

To investigate the association between mediterranean diet, lipid profile and ten-year cardiovascular risk, logistic regression has been used. The corresponding correlation with ten-year cardiovascular incidence was investigated through logistic regression as well.

**Results:** Mediterranean diet seems to be one of the key factors that are significantly associated with the occurrence of cardiovascular disease (negative correlation) in a ten-year depth. Concerning lipid profile, it was found that, increase in HDL- cholesterol seems to have a cardio protective effect concerning cardiovascular incidence, even though this evidence did not reach the level of statistical significance ( $p=0,07$ ). Also, total serum cholesterol is significantly correlated (positive correlation) with cardiovascular risk, a result somewhat expected.

**Conclusion:** Further statistical techniques should be applied to increase the validity of results. Moreover, split of the sample based on gender could provide more specific information about each sex. However, it seems clear that the mediterranean diet factor has significant correlation with the occurrence of cardiovascular disease.

## **1.Μεσογειακή δίαιτα**

### **1.1 Εισαγωγή στην έννοια της μεσογειακής δίαιτας**

Η μεσογειακή δίαιτα είναι ένα διατροφικό μοντέλο το οποίο είναι αναγνωρισμένο σε παγκόσμια κλίμακα, είναι συνυφασμένο με την ιστορία, την κοινωνία, τον πολιτισμό, την θρησκεία, τον γεωγραφικό χάρτη και το περιβάλλον των περιοχών της μεσογείου και συνδέεται στενά με τον τρόπο διαβίωσης των Μεσογειακών λαών εδώ και χιλιάδες χρόνια (Altomare, 2013). Σύμφωνα με περιγραφή του οργανισμού UNESCO, η μεσογειακή δίαιτα αποτελεί ένα σύνολο ικανοτήτων, γνώσεων, πρακτικών και παραδόσεων που ξεκινούν από την φύση και φτάνουν στο τραπέζι περιλαμβάνοντας τη καλλιέργεια, τη συγκομιδή, την αλιεία, τη διατήρηση, τη μεταποίηση, την προετοιμασία και, ιδιαίτερα, την κατανάλωση των τροφίμων. Η μεσογειακή δίαιτα, με το πέρασμα των χρόνων δεν έμεινε αναλλοίωτη. Αντιθέτως, επηρέασε και δέχτηκε επιτροφές από τους βόρειους λαούς της Ευρώπης κατά τα Ρωμαϊκά χρόνια, από τους Αραβες μουσουλμάνους κατά την εξάπλωση τους στην μεσόγειο (Ζάχαρη από ζαχαροκάλαμο, το ρύζι, τα εσπεριδοειδή, μελιτζάνα, σπανάκι και μπαχαρικά, καθώς διαπιστώθηκε χρήση στην κουζίνα της Νότιας Ευρώπης, ροδόνερο, τα πορτοκάλια, τα λεμόνια, τα αμύγδαλα και ρόδια), από τις αποικίες των Ευρωπαίων στην Αμερική μέσω των νέων τροφίμων που έφτασαν και κυκλοφόρησαν σε όλη την Ευρώπη (πατάτα, πιπεριά, καλαμπόκι). Εντούτοις, δεν έχασε την ταυτότητα της, ο κεντρικός πυρήνας: δημητριακά, κρασί, προϊόντα ελιάς έμεινε αναλλοίωτος ενώ εμπλουτίστηκε ο αριθμός και η ποικιλία των τροφών (Altomare, 2013, Ματάλα, 2008).

Από τα παραπάνω μπορεί να γίνει εύκολα αντιληπτό ότι σήμερα δεν υπάρχει «μία» μεσογειακή δίαιτα. Τουλάχιστον 16 χώρες συνορεύουν με τη Μεσόγειο. Οι δίαιτες των πληθυσμών διαφέρουν τόσο μεταξύ των διαφορετικών χωρών όσο και μεταξύ των περιφερειών μιας χώρας. Οι διαφορές στην κουλτούρα, τη θρησκεία, την εθνικότητα, την περιοχή οδηγούν σε νιοθέτηση διαφορετικών διαιτών. Ωστόσο, το πρότυπο της μεσογειακής διατροφής έχει τα εξής κοινά χαρακτηριστικά για όλους:

- Υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών, οσπρίων, ξηρών καρπών και σπόρων.
- Ελαιόλαδο ως σημαντική πηγή πρόσληψης μονοακόρεστων λιπαρών.
- Κατανάλωση γαλακτοκομικών, ψαριών και πουλερικών σε μικρές με μέτριες ποσότητες και μικρή κατανάλωση κόκκινου κρέατος.
- Κατανάλωση έως τεσσάρων αυγών την εβδομάδα.
- Κατανάλωση κρασιού από μικρές έως μέτριες ποσότητες.

- (AHA)

## 1.2 Η μεσογειακή δίαιτα στο προσκήνιο

Την μεσογειακή δίαιτα έφεραν στο διεθνές προσκήνιο σειρά μελετών που ξεκίνησαν στα μέσα του 20<sup>ου</sup> αιώνα οι οποίες άρχιζαν να συσχετίζουν την διατροφή με την υγεία του ανθρώπου. Μια από τις σημαντικότερες μελέτες που έγιναν προς αυτή την κατεύθυνση ήταν η μελέτη των επτά χωρών από τον ιατρό-ερευνητή Acel Keys.

### 1.2.1 Μελέτη των επτά χωρών

Ο Acel Keys και οι συνεργάτες του σε επτά χώρες, έκαναν την υπόθεση ότι η σύσταση της δίαιτας και συγκεκριμένα, το ποσοστό των λιπών σε αυτή, σχετίζεται με τις διαφορές στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και εμφραγμάτων σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Για να ελέγξουν αυτή την υπόθεση, διεξήγαγαν έρευνες από το 1958 έως και το 1970 σε δεκαοκτώ περιοχές επτά χωρών με παρακολούθηση που συνεχίζεται μέχρι και σήμερα. Οι επτά χώρες που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη είναι οι: Γιουγκοσλαβία, Ιταλία, Ελλάδα, Φιλανδία, Σουηδία, Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και Ιαπωνία. Οι περισσότερες περιοχές ήταν σταθερές, αγροτικές και είχαν ευρύ φάσμα διατροφικών συνηθειών. Η μελέτη των επτά χωρών ήταν μια πλέον πρωτότυπη μελέτη πληθυσμών με μεγάλο εύρος διατροφικών συνηθειών, ρίσκου και συχνότητας εμφάνισης ασθενειών. Έγινε χημική ανάλυση των τροφών που κατανάλωναν τυχαίες οικογένειες σε κάθε περιοχή και διαιτητικές ανακλήσεις σε όλους τους άνδρες του δείγματος ( η έρευνα δε συμπεριελάμβανε γυναίκες).

Παρά τα όρια και τις δυσκολίες στη μεθοδολογία και εκτέλεση αυτού του εγχειρήματος (κατακρίθηκε η μέθοδος επιλογής των πληθυσμών), η έρευνα των επτά χωρών θεωρήθηκε για την εποχή της ως «έργο τέχνης» και πρωτοπόρα. Ανέδειξε τη συσχέτιση μεταξύ διαιτητικής πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών οξέων, επιπέδων χοληστερόλης (λιπιδιαμικό προφίλ) και σχετικού κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων (Blackburn).

Τα αποτελέσματα της μελέτης έφεραν για πρώτη φορά στο προσκήνιο την μεσογειακή δίαιτα και την συσχέτιση της με την ανθρώπινη υγεία και μακροζωία. Ενώ στην αρχή, ως μεσογειακή δίαιτα ορίστηκε η διατροφή των Κρητικών όπως καταγράφηκε στην μελέτη, πλέον θεωρούμε ως μεσογειακή δίαιτα την διατροφή όλων εκείνων των μεσογειακών λαών, η οποία διέπεται από την ίδια νοοτροπία αλλά όχι απαραιτήτως από τα ίδια τρόφιμα.

Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι οι διαιτητικές κατευθυντήριες γραμμές που υιοθέτησαν οι Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής το 1990 εμφανίζουν μεγάλη ομοιότητα με τις διαιτητικές συμβουλές του Keys που υπάρχουν στο βιβλίο του Eat well and stay well που δημοσιεύτηκε το 1959:

**Πίνακας 1:** Σύγκριση διαιτητικών συμβουλών του Acel Keys του 1959 με τις κατευθυντήριες γραμμές του υπουργείου γεωργίας των Ηνωμένων Πολιτειών το 1990.

Διαιτητικές συμβουλές του Keys 1959 <i>Keys A, Eat well and stay well, 1959)</i>	διαιτητικές κατευθυντήριες γραμμές ηνωμένων Ιολιτειών 1990 ( <i>US department of Agriculture</i> )
Μην παχαίνετε. Αν είστε παχύς αδυνατήστε	ιατηρείστε ένα υγείες βάρος
Ιειώστε τα κορεσμένα λίπη ( τα λίπη από το οσχάρι, χοιρινό, αρνί, λουκάνικα, αργαρίνη, τα στερεά μαγειρικά λίπη και τα λίπη ων γαλακτοκομικών προϊόντων.	Ιροτιμείστε μια δίαιτα χαμηλή σε λίπος, ορεσμένα λιπαρά και χοληστερόλη
Ιροτιμήστε φυτικά έλαια από τα στερεά λίπη και ροντίστε τα συνολικά λίπη να είναι κάτω από το 0% της ενεργειακής σας πρόσληψης	
Ιροτιμήστε φρέσκα λαχανικά, φρούτα και άπαχα αλακτοκομικά προϊόντα	Ιροτιμείστε μια δίαιτα με άφθονα λαχανικά, φρούτα και προϊόντα δημητριακών
Αποφύγετε έντονη χρήση αλατιού και μη πεξεργασμένης ζάχαρης	Ιρησμοποιείστε αλάτι με μέτρο Ιρησμοποιείστε ζάχαρη με μέτρο
Ηι καλές δίαιτες δεν εξαρτώνται από φάρμακα ή ανταχτερές προετοιμασίες	Η διατροφή σας να έχει ποικιλία
Ηα κάνετε άφθονη άσκηση και εξωτερικές ραστηριότητες.	
Ηα είστε προσεκτικοί όσον αφορά τα τσιγάρα, ο αλκοόλ, την ένταση και το επαγγελματικό στρες	Λν πίνετε αλκοολούχα ποτά, κάντε το με μέτρο

### 1.2.2 Έρευνα του ιδρύματος Rockefeller

Με σκοπό τη βελτίωση του βιοτικού επιπέδου στην μεταπολεμική Ελλάδα, το ίδρυμα Rockefeller διεξήγαγε μία ενδελεχή επιδημιολογική έρευνα στην περιοχή της Κρήτης το 1948. Η επιδημιολογική αυτή έρευνα θα μετρούσε δημογραφικά, κοινωνικά, οικονομικά, κλινικά και διατροφικά χαρακτηριστικά ώστε να δοθούν κατάλληλη γνώση και ικανότητες στην περιοχή με σκοπό την ανάκαμψη της. Η έρευνα αυτή είχε πολύ καλό σχεδιασμό και εκτέλεση. Με τη χρήση επταήμερου ημερολογίου καταγραφής τροφίμων έγινε ακριβής προσδιορισμός της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας, το ποσοστό των διάφορων ομάδων τροφίμων επί των συνολικών

θερμίδων, και έγινε απόπειρα σύγκρισης των στοιχείων αυτών με τα αντίστοιχα της υπόλοιπης Ελλάδας και των Ηνωμένων Πολιτειών(Nestle,1995).

**Σχήμα 1:** Πίνακας από την έρευνα Rockefeller όπου απεικονίζεται οι διατροφικές συνήθειες των Κρητών το 1948

**TABLE 2**  
Dietary intake in Crete in 1948 as estimated by three methods<sup>1</sup>

	Greece: food balance 1948–1949	Crete: 7-d diet record	Household inventory <sup>2</sup>
<b>Energy</b>			
(MJ/d)	10.2	10.6	10.7
(kcal/d)	2443	2547	2554
<b>Foods (kg · person<sup>-1</sup> · y<sup>-1</sup>)</b>			
Cereals	158.2	127.7	128.2
Potatoes	30.9	59.1	38.6
Sugar and honey	9.1	5.5	5.5
Pulses and nuts	15.0	20.0	23.2
Vegetables, fruits, and olives	120.5	175.9	132.3
Meat, fish, and eggs	23.2	28.6	27.7
Milk and cheese	35.0	25.5	34.5
Oils and fats	15.0	30.9	30.9
Wine, beer, and spirits	37.7	10.0	38.6

(Πηγή: Allbaugh,1953)

Το συμπέρασμα της αναφοράς: «ελιές, δημητριακά, όσπρια, άγρια χόρτα και βότανα, φρούτα, μαζί με περιορισμένες ποσότητες κατσικίσιου γάλακτος και κρέατος, κυνήγι και ψάρι είναι τα βασικά Κρητικά φαγητά εδώ και 4000 χρόνια... κανένα γεύμα δεν ήταν ολοκληρωμένο χωρίς ψωμί... οι ελιές και το ελαιόλαδο συνέβαλαν σημαντικά στην συνολική ενεργειακή πρόσληψη... το φαγητό έμοιαζε κυριολεκτικά να κολυμπάει σε λάδι (Allbaugh,1953). Αναφέρεται επίσης η κατανάλωση κρασιού με το δεκατιανό, μεσημεριανό και απογευματινό.

Η μελέτη αυτή δεν ήταν ικανή ωστόσο να συσχετίσει τις διατροφικές συνήθειες με την διατροφή των κατοίκων λόγω απουσίας κλινικών και βιοχημικών εξετάσεων στο δείγμα. Ωστόσο συμπέραναν, με εξαίρεση μερικές περιπτώσεις πολύ φτωχών οικογενειών, ότι συνολικά, το διατροφικό σχήμα και οι διατροφικές συνήθειες των κατοίκων ήταν εξαιρετικά καλά προσαρμοσμένες στις φυσικές και οικονομικές πηγές τους καθώς και στις ανάγκες τους (Allbaugh, 1953).

Αρχίζει λοιπόν, με έναυσμα αυτές τις μελέτες, ένα ευρύτερο διεθνές επιστημονικό ενδιαφέρον όσον αφορά την μεσογειακή δίαιτα και τα συστατικά των τροφίμων της και πως αυτά σχετίζονται με την υγεία του ανθρώπου. Μόνο τα τελευταία 10 χρόνια έχουν δημοσιευτεί στο

PUBMED πάνω από 1200 άρθρα σχετικά με τη μεσογειακή δίαιτα, τα συστατικά της και την σχάση της με την υγεία.

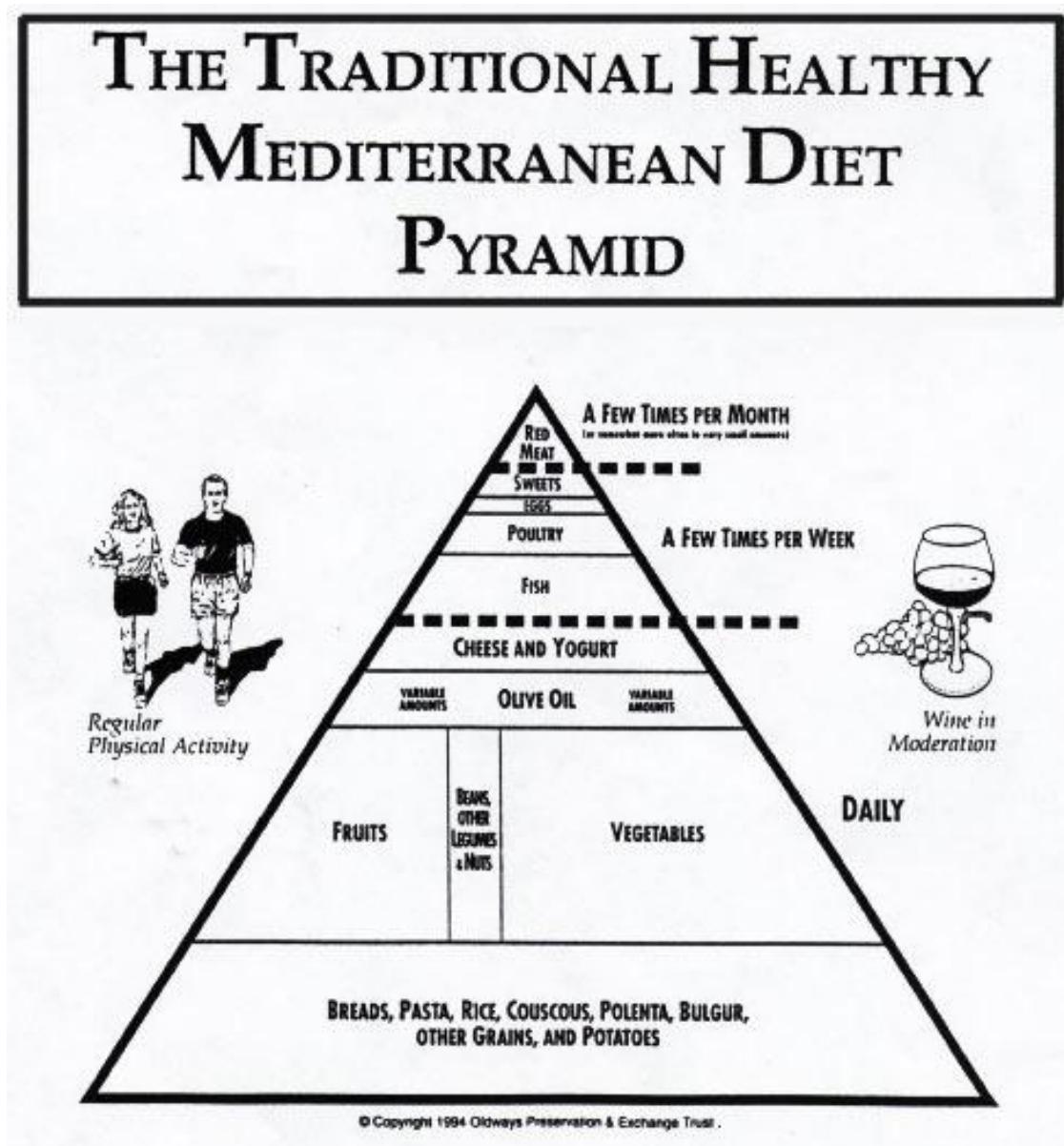
Αναφορά στη σχέση μεταξύ Μεσογειακής διατροφής και εμφάνισης ορισμένων ασθενειών θα γίνεται στην ενότητα 1.4

### **1.3 Το μοντέλο της μεσογειακής διατροφής**

#### **1.3.1 Χαρακτηριστικά του μοντέλου της μεσογειακής διατροφής- Μεσογειακή πυραμίδα**

Το μοντέλο της μεσογειακής διατροφής συνοδευόμενο και εκφραζόμενο από την μεσογειακή πυραμίδα παρουσιάστηκε για πρώτη φορά το 1995 (Willet, 1995). Η μεσογειακή πυραμίδα βασίστηκε ως ιδέα στη πυραμίδα διατροφικό οδηγό του υπουργείου γεωργίας των Ηνωμένων Πολιτειών το 1992. Σύμφωνα με το μεσογειακό μοντέλο διατροφής, δημητριακά, φρούτα, λαχανικά, ξηροί καρποί, ελαιόλαδο και γαλακτοκομικά πρέπει να αποτελούν την βάση την διατροφής και να καταναλώνονται σε καθημερινή βάση, ψάρι, κοτόπουλο αυγά και γλυκά μερικές φορές την εβδομάδα ενώ κόκκινο κρέας μερικές φορές το μήνα, κρασί με μέτρο και συχνή φυσική δραστηριότητα. Η ακριβής ποσότητα και συχνότητα των τροφίμων δεν καθορίζονται στην πυραμίδα, ωστόσο ο σχετικός όγκος που καταλαμβάνει κάθε ομάδα τροφίμου εκφράζει έμμεσα την ποσότητα του σε σχέση με τις ποσότητες των άλλων ομάδων. Στην περιγραφή του μοντέλου γίνεται αναφορά στην συσχέτιση της κάθε ομάδας τροφίμων με την υγεία, τον προτιμότερο τρόπο κατανάλωσης τους και γίνεται μία προσπάθεια ποσοτικοποίησης μερικών τροφίμων.

**Σχήμα 2:** Παλαιά μορφή της μεσογειακής πυραμίδας



(Πηγή: Willet, 1995)

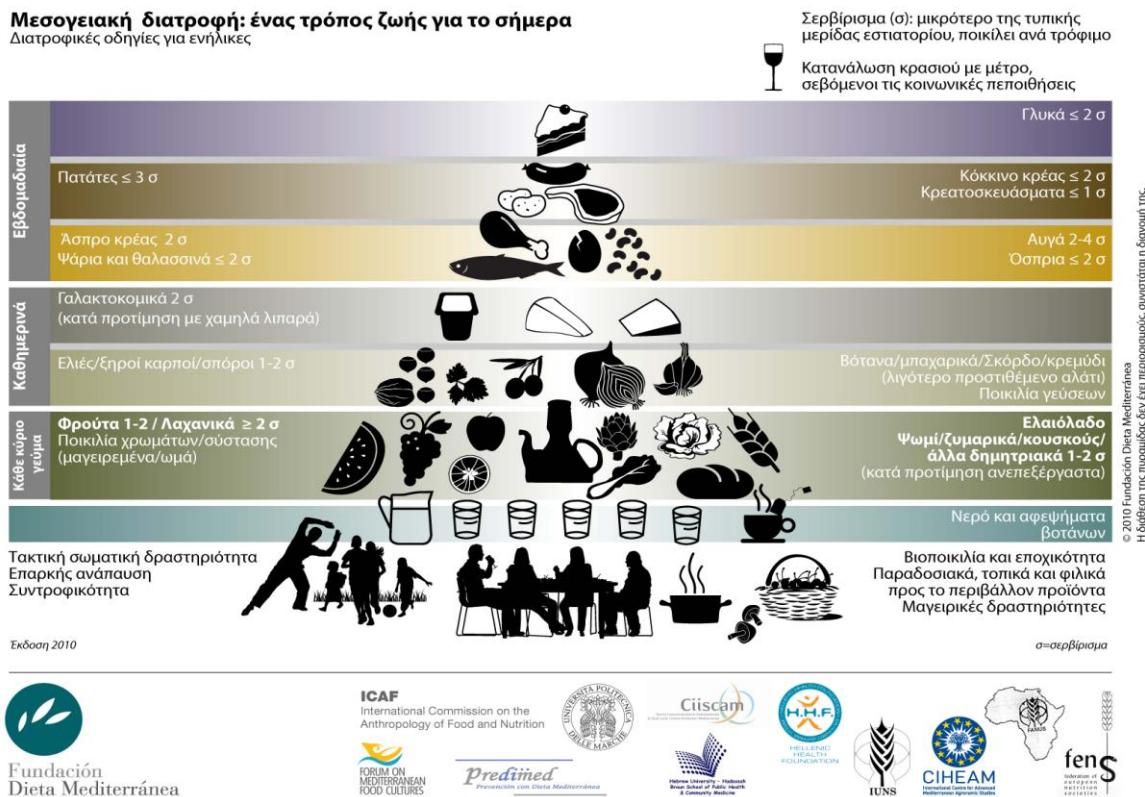
Από το 1995 η μεσογειακή πυραμίδα έχει κυκλοφορήσει σε πολλές παραλλαγές. Η πλέον εκσυγχρονισμένη μορφή της κυκλοφόρησε το 2011 μαζί με νέα περιγραφή του μεσογειακού μοντέλου πιο κοντά στο σημερινό τρόπο ζωής (Bach-Faig, 2011):

Η νέα μεσογειακή πυραμίδα δίνει βασικά στοιχεία για την επιλογή των τροφίμων που θα επιλέξουμε τόσο ποιοτικά όσο και ποσοτικά αναφέροντας τις σχετικές αναλογίες και την συχνότητα κατανάλωσης μερίδων των κύριων ομάδων τροφίμων που συνιστούν το μεσογειακό μοντέλο διατροφής.

Στον κορμό της πυραμίδας συγκαταλέγεται πλέον και η συχνή άσκηση και η συνιστώμενη ποσότητα νερού ημερησίως αλλά και κοινωνικά και πολιτισμικά στοιχεία, χαρακτηριστικά του

Μεσογειακού τρόπου ζωής. Δείχνει επίσης την σημασία που πρέπει να δίνεται στον τρόπο επιλογής, μαγειρέματος και κατανάλωσης των τροφίμων.

### Σχήμα 3: Νέα μορφή της μεσογειακής πυραμίδας



(Πηγή: Bach-Faig, 2011)

Οι κατευθυντήριες γραμμές που προκύπτουν από την νέα μεσογειακή πυραμίδα δίνονται παρακάτω:

- Καθημερινά, τα τρία κυρίως γεύματα πρέπει να περιέχουν τρία βασικά στοιχεία τα οποία μπορούν να υπάρχουν και στην υπόλοιπη διάρκεια της μέρας:
- Δημητριακά: Μία ή δυο μερίδες ανά γεύμα με την μορφή ψωμιού, ζυμαρικών, ρυζιού κουσκούς και άλλων. Προτιμώνται τα ολικής άλεσης.
- Λαχανικά: Να υπάρχουν στο μεσημεριανό και το δείπνο. Δύο ή περισσότερες μερίδες ανά γεύμα, η μία τουλάχιστον από τις οποίες να είναι ωμή.
- Φρούτα: Μία ή δύο μερίδες ανά γεύμα. Θα πρέπει να επιλέγονται ως το πιο συχνό επιδόρπιο.
- Νερό: 1,5- 2 λίτρα την ημέρα θα πρέπει να καλύπτονται για την διατήρηση του ισοζυγίου νερού στον οργανισμό. Ωστόσο οι πραγματικές ανάγκες διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία, τη φυσική δραστηριότητα, την προσωπική κατάσταση και τις

καιρικές συνθήκες. Ροφήματα βοτάνων χωρίς ζάχαρη ή ζωμοί με χαμηλό περιεχόμενο σε λίπος και αλάτι μπορούν να συμπληρώνουν τις ανάγκες.

- Γαλακτοκομικά προϊόντα: Να προτιμώνται ως γιαούρτι, τυρί ή άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλά σε λιπαρά.
- Το ελαιόλαδο, όντας στο κέντρο της μεσογειακής πυραμίδας, πρέπει να είναι η κύρια πηγή διαιτητικού λίπους. Λόγω της σύστασης του που του δίνει υψηλή αντίσταση στις υψηλές θερμοκρασίες μαγειρέματος μπορεί να χρησιμοποιείται όχι μόνο ωμό αλλά και να είναι και το κύριο λίπος στο μαγείρεμα.
- Μπαχαρικά, βότανα, κρεμμύδι και σκόρδο είναι ένας καλός τρόπος να προσθέσεις ποικιλία στην γεύση των πιάτων χωρίς να αυξάνεται η χρήση του αλατιού.
- Ελιές, ξηροί καρποί και σπόροι είναι καλή πηγή λιπιδίων, πρωτεΐνών, βιταμινών, φυτικών ινών και μικροστοιχείων. Μια χούφτα από αυτά σε καθημερινή βάση είναι μια καλή επιλογή ενδιάμεσου μικρογεύματος.
- Ανάλογα με κοινωνικές και θρησκευτικές πεποιθήσεις, προτείνεται κατανάλωση κρασιού ή άλλων προϊόντων ζύμωσης σε ποσότητα ενός ποτηριού την ημέρα για τις γυναίκες και δύο για τους άντρες κατά την διάρκεια των γευμάτων.
- Σε εβδομαδιαία βάση:
  - Ψάρι (2 ή περισσότερες μερίδες), λευκό κρέας (2 μερίδες) και αυγά (2 με 4 μερίδες).
  - Κόκκινο κρέας (λιγότερο από 2 μερίδες, ψαχνό) και επεξεργασμένων κρεάτων (λιγότερο από μια μερίδα).
  - Όσπρια ( πάνω από 2 μερίδες). Συνδυασμός των κρεατικών και των οσπρίων με δημητριακά, όπως για παράδειγμα πατάτες (3 ή λιγότερες μερίδες την εβδομάδα, κατά προτίμηση φρέσκες)
- Ευκαιριακά:
  - Οποιουδήποτε είδους γλυκά (ζάχαρη, καραμέλες, πάστες, αναψυκτικά και χυμοί φρούτων με ζάχαρη και άλλα) σε μικρές ποσότητες και σε ειδικές περιστάσεις
  - Εκτός από τις συχνότητες και της ποσότητες των τροφίμων, το ανανεωμένο μεσογειακό μοντέλο λαμβάνει υπόψη του πολιτισμικούς παράγοντες καθώς και παράγοντες του τρόπου ζωής ώστε να δραχτούν τα μέγιστα οφέλη από την υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής. Για το λόγο αυτό υπάρχουν σύντομες συμβουλές που αφορούν:

- Την μετριοπάθεια στο μέγεθος των μερίδων
- Την κοινωνικοποίηση που προσφέρει το φαγητό
- Την ευθυμία που μπορεί να προσφέρει το μαγείρεμα
- Την εποχικότητα, βιοποικιλότητα, φιλικότητα προς το περιβάλλον, τα παραδοσιακά και τοπικά προϊόντα διατροφής
- Τη φυσική δραστηριότητα και την ξεκούραση

### **1.3.2 Εγχείρημα "*Choose my plate*" και αντικατάσταση της πυραμίδας διατροφής στις Ηνωμένες Πολιτείες**

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ένα από τα βασικά προγράμματα του υπουργείου γεωργίας (USDA), το πρόγραμμα καθοδήγησης για τα τρόφιμα εξέδωσε πυραμίδα διατροφικό οδηγό το 1992, η οποία έχει πολλές ομοιότητες με την μεσογειακή πυραμίδα. Αυτή μετεξελίχθηκε το 2005 σε ένα άλλο μοντέλο πυραμίδας, την επονομαζόμενη My Pyramid, το οποίο είχε την ίδια νοοτροπία με την προηγούμενη. Και αυτό όμως αντικαταστάθηκε με την σειρά του το 2011 από μια οπτική ένδειξη πιάτου, το My Plate, του οποίου ο σκοπός είναι να βοηθήσει τους αμερικάνους καταναλωτές να βελτιώσουν τις διατροφικές τους συνήθειες με απλό τρόπο ([choosemyplate.gov](http://choosemyplate.gov)). Αντί να εστιάζει στην συχνότητα και ποσότητα των διαφόρων ομάδων τροφίμων σε ημερήσια, εβδομαδιαία και μηνιαία βάση όπως έκαναν τα προηγούμενα υποδείγματα πυραμίδων καθώς και η μεσογειακή πυραμίδα, εστιάζει περισσότερο στην σύνθεση του κάθε γεύματος ξεχωριστά (USDA). Αυτή ή μεταστροφή από την πυραμίδα στο πιο εύκολα κατανοητό πιάτο μένει να δείξει αν θα έχει αποτελέσματα και διατηρηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα, επηρεάζοντας έμμεσα και τον τρόπο που ο υπόλοιπος επιστημονικός κόσμος αντιμετωπίζει τη διατροφή, ή θα υποστρέψει στο μοντέλο της πυραμίδας.

### **1.4 Μεσογειακή δίαιτα και υγεία**

Ο ρόλος της μεσογειακής διατροφής στην υγεία έχει μελετηθεί και συνεχίζει να μελετάται ενδελεχώς από επιστήμονες ανά τον κόσμο. Η μεσογειακή δίαιτα έχει συσχετισθεί με σημαντική βελτίωση στο επίπεδο υγείας (Sofi,2008,μετανάλυση). Μέχρι τώρα έχει μελετηθεί περισσότερο ο προστατευτικός της ρόλος απέναντι στα καρδιολογικά νοσήματα και τα εγκεφαλικά επεισόδια. Εδώ και χρόνια όμως έχει αρχίσει να μελετάται και ο ρόλος της στην εμφάνιση και αντιμετώπιση του διαβήτη, στην εμφάνιση και αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου, την πρόληψη και την αντιμετώπιση νευρολογικών ασθενειών και τον καρκίνο. Νέες μελέτες αρχίζουν να μελετούν και άλλους πιθανούς ρόλους της μεσογειακής διατροφής στη νεφρική λειτουργία, την αρτηριακή πίεση και άλλα.

#### **1.4.1 Μεσογειακή δίαιτα και καρδιαγγειακά**

Πολλές κλινικές μελέτες και ανασκοπήσεις που έχουν διενεργηθεί ανά τον κόσμο δείχνουν τη καρδιοπροστατευτική δράση της μεσογειακής διατροφής (Predimed Trial, Lion Diet Heart Study, Attica Study και πολλές άλλες). Η νιοθέτηση μιας μεσογειακού τύπου διατροφής δείχνει να μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακού συμβάντος (έως και 30%, Predimed Trial) αλλά φαίνεται να είναι και περισσότερο αποτελεσματική από δίαιτες χαμηλές σε λίπος (AHA Science Advisory, 2001). Μάλιστα, έχει παρατηρηθεί παρόμοιο αποτέλεσμα στην καρδιοπροστατευτική δράση, διαφόρων τύπων μεσογειακής διατροφής, γεγονός που υποδεικνύει ότι ίσως είναι οι διάφορες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των θρεπτικών συστατικών που επιφέρουν το αποτέλεσμα αυτό και όχι τόσο οι μικρές αλλαγές σε συγκεκριμένα συστατικά (Lorgeril, 2013). Η καρδιοπροστατευτική δράση της μεσογειακής διατροφής εκδηλώνεται έμμεσα μέσω της βελτίωσης που αυτή επιφέρει στους παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων όπως ο σακχαρώδης διαβήτης η υπέρταση, η παχυσαρκία (επόμενη ενότητα). Ωστόσο, μελετάται εάν η μεσογειακή δίαιτα έχει και άμεση καρδιοπροστατευτική δράση επηρεάζοντας το λιπιδαιμικό προφίλ ή κάποιον άλλο παράγοντα.

#### **1.4.2 Μεσογειακή δίαιτα και λιπιδαιμικό προφίλ**

Η έννοια και το περιεχόμενο του όρου λιπιδαιμικό προφίλ περιγράφονται αναλυτικά στην επόμενη ενότητα (ενότητα 2). Εντούτοις, σε αυτό το σημείο θα μελετηθεί συνοπτικά η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ μιας μεσογειακού τύπου διατροφής και των διαφόρων δεικτών που απαρτίζουν το λιπιδαιμικό προφίλ (HDL- χοληστερόλη, LDL-χοληστερόλη, ολική χοληστερόλη και τριγλυκερίδια). Η παράγραφος αυτή της εργασίας, αν και σύντομη, είναι μείζονος σημασίας αφού αναλαμβάνει να γεφυρώσει την μεσογειακή δίαιτα με το λιπιδαιμικό προφίλ το οποίο στη συνέχεια θα συνδέσουμε με την υγεία και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Η βιβλιογραφία σχετικά με την συσχέτιση μεσογειακής διατροφής και λιπιδαιμικού προφίλ είναι περιορισμένη. Κάποιες από τις έρευνες που έχουν γίνει δεν συσχετίζουν, ή συσχετίζουν ασθενώς την μεσογειακή δίαιτα με το λιπιδαιμικό προφίλ (Panagiotakos, 2004 και 2007) αναφέροντας όμως ότι αυτή η συσχέτιση μπορεί να οφείλεται στην μείωση του σωματικού βάρους, θεωρώντας το ως σημαντικό συγχυτικό παράγοντα. Ωστόσο, η μεσογειακή δίαιτα σχετίζεται με μια στατιστικά και βιολογικά σημαντική μείωση στην κλάσμα της οξειδωμένης LDL- χοληστερόλης (Panagiotakos, 2004), και γενικότερα μικρότερη συγκέντρωση υπεροξειδωμένων λιπιδίων- LPOs (Gaskins, 2010) η οποία μπορεί να είναι ένας πιθανός μηχανισμός με τον οποίο η μεσογειακή δίαιτα να μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

#### **1.4.3 Μεσογειακή δίαιτα και παχυσαρκία**

Η μεσογειακή δίαιτα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο στην συμπεριφοριστική θεραπεία κατά της παχυσαρκίας. Η μεσογειακή δίαιτα παρέχει μια πληθώρα τροφίμων, είναι προσιτή και υιοθετείται εύκολα στην κοινωνική και καθημερινή ζωή και για το λόγο αυτό μπορεί να ακολουθηθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα και να οδηγήσει σε σταθερή απώλεια σωματικού βάρους (Garaulet, 2010).

#### **1.4.4 Μεσογειακή δίαιτα και σακχαρώδης διαβήτης**

Η μεσογειακή δίαιτα φαίνεται να παίζει ρόλο στην πρόληψη και αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη 2 μειώνοντας τα επίπεδα της γλυκόζης αίματος και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, δίνοντας καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο στα άτομα αυτά. Φαίνεται επίσης να δρα και έμμεσα αφού μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια και καλύτερη ρύθμιση του σωματικού βάρους (Esposito, 2010) η οποία είναι απαραίτητη για την καλή ρύθμιση του διαβήτη αφού μειώνεται η ινσουλινοαντίσταση και τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (ADA). Ωστόσο η μεσογειακή δίαιτα μειώνει της πιθανότητας εμφάνισης διαβήτη ακόμα και αν δεν υπάρχει κάποια αλλαγή στο σωματικό βάρος ή την φυσική δραστηριότητα (Salas-Salvadó, 2010) με πιθανότερο μηχανισμό την επαρκή ποσότητα φυτικών ινών και την μειωμένη αναλογία απλών προς σύνθετων υδατανθράκων που παρέχει με συνέπεια πιο αργή απορρόφηση της γλυκόζης και καλύτερα επίπεδα μεταγευματικής γλυκόζης στο αίμα.

#### **1.4.5 Μεσογειακή δίαιτα και υπέρταση**

Τα αποτελέσματα των μελετών για την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της υιοθέτησης μιας μεσογειακού τύπου δίαιτας και του μειωμένου επιπολασμού υπέρτασης είναι συγκρούομενα. Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν συσχέτιση (ATTICA Study, Panagiotakos, 2003) ενώ άλλες όχι (Núñez-Córdoba, 2009). Περεταίρω έρευνα απαιτείται για την εξακρίβωση της ύπαρξης σχέσης μεταξύ τους.

#### **1.4.6 Μεσογειακή δίαιτα και εγκεφαλικές ασθένειες**

Σύμφωνα με μετανάλυση (Psaltopoulou, 2013), υψηλή προσκόλληση στην μεσογειακή δίαιτα μπορεί να συμβάλλει στη πρόληψη μιας σειράς εγκεφαλικών ασθενειών όπως κατάθλιψη, γνωστικές διαταραχές, εγκεφαλικό και νόσο πάρκινσον αλλά και νόσο Alzheimer (Fearn, 2010). Πολύ ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι σε μια μελέτη (Scarmeas, 2006), παρόλο που βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της μεσογειακής διατροφής και της νόσου Alzheimer, οι μεταβλητές που είχαν να κάνουν με τα αγγεία δεν επηρέαζαν την ένταση της συσχέτισης αυτής. Επίσης, η σχέση μεταξύ μεσογειακής διατροφής και γνωσιακών διαταραχών δεν εξασθένησε κατά τη προσαρμογή για εγκεφαλικό επεισόδιο και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Τα γεγονότα αυτά έδειξαν ότι η

συσχετίσεις αυτές δεν επηρεάζονται από την αγγειακή συνοσηρότητα, ενώ άλλοι βιολογικοί μηχανισμοί, όπως η οξείδωση και η φλεγμονής ίσως μπορούν να εξηγήσουν τη συσχέτιση αυτή. Είναι δηλαδή πιθανό, οι αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές δράσεις των τροφίμων της μεσογειακής δίαιτας να σχετίζονται άμεσα με την πρόληψη αυτών των ασθενειών.

#### **1.4.6 Μεσογειακή δίαιτα και μεταβολικό σύνδρομο**

Η προσκόλληση στο μεσογειακό πρότυπο διατροφής φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένη επίπτωση και εξέλιξη του μεταβολικού συνδρόμου. Συγκεκριμένα, η μεσογειακή δίαιτα εμφανίζει ευεργετικό ρόλο όχι μόνο στο μεταβολικό σύνδρομο, ως ολότητα, αλλά και με τις επιμέρους παραμέτρους του, δηλαδή την περιφέρεια μέσης, τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης, τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και ο μεταβολισμός της γλυκόζης (Kastorini, 2011, μετανάλυση). Τα στοιχεία αυτά είναι πολύ σημαντικά για την δημόσια υγεία αφού διαιτητικό σχήμα ανάλογο της μεσογειακής διατροφής (φυτικά τρόφιμα και ακόρεστα λιπίδια) μπορεί να υιοθετηθεί εύκολα από διαφορετικούς πληθυσμούς (Trichopoulou, 2005) με παρόμοια ευεργετικά αποτελέσματα και να αποτελέσει έτσι μέτρο πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης του μεταβολικού συνδρόμου και των επιμέρους χαρακτηριστικών του.

#### **1.4.7 Μεσογειακή δίαιτα και καρκίνος**

Τα τελευταία χρόνια ερευνάται η συσχέτιση μεταξύ μεσογειακής διατροφής και καρκίνου. Υψηλή προσκόλληση σε μεσογειακού τύπου δίαιτα σχετίζεται με μείωση της θνητιμότητας από καρκίνο κατά 6% (Sofi, 2008, μετανάλυση). Συστατικά της μεσογειακής διατροφής που μπορεί να ευθύνονται για αυτή την συσχέτιση είναι οι αντιοξειδωτικές πολυφαινόλες του ελαιολάδου και του κόκκινου κρασιού με αντιφλεγμονώδη δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα (Scoditti, 2012) καθώς και ακόρεστα λιπαρά οξέα όπως το α-λινολενικό οξύ που φαίνεται να εμποδίζει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων του μαστού (Menéndez, 2006).

### **1.5 Η μεσογειακή δίαιτα σήμερα**

Αρχικά, ως μεσογειακή δίαιτα είχε θεωρηθεί αυστηρά η διατροφή των Κρητικών όπως αυτή περιγραφόταν από την μελέτη των επτά χωρών και του ιδρύματος Rockefeller: «ελιές, δημητριακά, όσπρια, άγρια χόρτα και βότανα, φρούτα, μαζί με περιορισμένες ποσότητες κατσικίσιου γάλακτος και κρέατος, κυνήγι και ψάρι είναι τα βασικά Κρητικά φαγητά εδώ και 4000 χρόνια... κανένα γεύμα δεν ήταν ολοκληρωμένο χωρίς ψωμί... οι ελιές και το ελαιόλαδο συνέβαλαν σημαντικά στην συνολική ενεργειακή πρόσληψη... το φαγητό έμοιαζε κυριολεκτικά να κολυμπάει σε λάδι (Allbaugh LG, 1953, p100).

Ωστόσο η υιοθέτηση του συγκεκριμένου διαιτητικού σχήματος από άλλους λαούς της μεσογείου δεν ήταν δυνατή αφού η κάθε χώρα έχει την δική της ποικιλία τροφίμων. Τουλάχιστον

16 χώρες συνορεύουν με τη Μεσόγειο. Οι δίαιτες των πληθυσμών διαφέρουν τόσο μεταξύ των διαφορετικών χωρών όσο και μεταξύ των περιφερειών μιας χώρας. Οι διαφορές στην κουλτούρα, τη θρησκεία, την εθνικότητα, την περιοχή οδηγούν σε υιοθέτηση διαφορετικών διαιτών. Ωστόσο, το πρότυπο της μεσογειακής διατροφής έχει τα εξής κοινά χαρακτηριστικά για όλους:

- Υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών, οσπρίων, ξηρών καρπών και σπόρων
- Ελαιόλαδο ως σημαντική πηγή πρόσληψης μονοακόρεστων λιπαρών
- Κατανάλωση γαλακτοκομικών, ψαριών και πουλερικών σε μικρές με μέτριες ποσότητες και μικρή κατανάλωση κόκκινου κρέατος.
- Κατανάλωση έως τεσσάρων αυγών την εβδομάδα
- Κατανάλωση κρασιού από μικρές έως μέτριες ποσότητες
- (AHA)
- Τροποποιημένη μεσογειακή δίαιτα

Πληθυσμοί χωρών εκτός μεσογείου και Ευρώπης δεν μπορούν να υιοθετήσουν εύκολα την μεσογειακή δίαιτα καθώς δεν έχουν πρόσβαση σε κάποια από τα τρόφιμα της ή λόγω κόστους, ή πως για παράδειγμα το ελαιόλαδο, ή τα όσπρια ή . Μια τροποποιημένη μεσογειακή δίαιτα, είναι μια διατροφή με τρόφιμα του κάθε τόπου, η οποία έχει όμως την ίδια φιλοσοφία την κανονική, δηλαδή εστιάζει στην κατανάλωση φυτικών τροφίμων και μη κορεσμένων λιπαρών.

Η τροποποιημένη μεσογειακή δίαιτα φαίνεται να έχει οφέλη στην υγεία και να μειώνει την θνησιμότητα αν και όχι στον ίδιο βαθμό που παρατηρείται από υιοθέτηση της πρωτότυπης μεσογειακής δίαιτας της Ελλάδας ή της Ισπανίας(Trichopoulou A, 2005).

Το πλεονέκτημα μιας τροποποιημένης μεσογειακής διατροφής είναι ότι γίνεται να εφαρμοστεί σε ευρεία κλίμακα και είναι πιο ρεαλιστική η υλοποίηση της. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την συχέτιση της με την υγεία την καθορίζει ως μια πολύ καλή επιλογή για διατροφική παρέμβαση σε πληθυσμούς εκτός μεσογείου ή Ευρώπης.

## 1.6 Το μέλλον του μεσογειακού μοντέλου διατροφής

Δυστυχώς, τα τελευταία χρόνια οι διατροφικές συνήθειες των ανθρώπων τόσο στην Αμερική όσο και στην Ευρώπη αλλάζουν και απομακρύνονται από τα υγιεινά πρότυπα διατροφής. Όσον αφορά την Ευρώπη, οι κοινωνικοοικονομικές αλλαγές των τελευταίων 40 ετών οδήγησαν σε αυξανόμενο πλούτο ο οποίος με την σειρά του προκάλεσε αυξημένη αγορά και κατανάλωση ζωικών προϊόντων σε σχέση με το παρελθόν. Στην αυξημένη κατανάλωση ζωικών προϊόντων

συμβάλλει και η ολοένα αυξανόμενη προσφορά τους από τις βιομηχανίες κρέατος. Με τον τρόπο αυτό ο πληθυσμός της Ευρώπης απομακρύνεται από το πρότυπο της μεσογειακής και χάνει την προστασία που εκείνη του παρείχε (Rum-Kreuter, 2001). Η επιστροφή στον μεσογειακό τρόπο διατροφής θα ήταν επιθυμητή και ωφέλιμη για την υγεία. Ωστόσο, η ισχυρή τάση για τα βιομηχανοποιημένα, προσυσκευασμένα προϊόντα και για την κατανάλωση φαγητού εκτός σπιτιού είναι ισχυρή (Guthrie, 2002) και αντιτίθεται προς μια τέτοια κατεύθυνση (Rum-Kreuter D, 2001).

## 2. Λιπιδαιμικό προφίλ

Το λιπιδαιμικό προφίλ είναι μια σειρά εξετάσεων που χρησιμοποιούνται για να μετρήσουμε τον κίνδυνο που διατρέχει ένα άτομο να εμφανίσει καρδιαγγειακά προβλήματα. Οι παράγοντες των οποίων τα επίπεδα στο αίμα εξετάζονται είναι η ολική χοληστερόλη (TC), η LDL-χοληστερόλη, η HDL- χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια (TG). (Jonas: Mosby's Dictionary, 2005)

### 2.1 Ολική χοληστερόλη

Η χοληστερόλη είναι μία λιποδιαλυτή στεροειδής αλκοόλη που υπάρχει στα ζωικά λίπη και τα έλαια. Είναι ευρέως κατανεμημένη στο σώμα και κυρίως στο αίμα, το ήπαρ, τον εγκέφαλο, τους νεφρούς και τα μυελινικά έλυτρα των νευρικών ινών. Είναι σημαντικό δομικό στοιχείο των κυτταρικών μεμβρανών και είναι απαραίτητη για την παραγωγή των χολικών οξέων, επινεφριδιακών στεροειδών και ορμονών του φύλου.

Η εξέταση της ολικής χοληστερόλης ανιχνεύει διαταραχές των λιπιδίων του αίματος που υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκλήρωσης και εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Υψηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης είναι κύριο χαρακτηριστικό της κληρονομικής υπερλιποπρωτεινεμίας. Ο έλεγχος της χοληστερόλης είναι συχνά μέρος του ελέγχου της θυρεοειδικής και ηπατικής λειτουργίας (Fischbach, 2005)

**Πίνακας 2:** Κατηγοριοποίηση τιμών εξετάσεων ολικής χοληστερόλης βάση ATPIII:

πίπεδα ολικής χοληστερόλης ορού (mg/dl)	
200	Νυσιολογικά
00-239	Θριακά υψηλά
240	Ψηλά

Υψηλά επίπεδα χοληστερόλης ορού παρατηρούνται σε διάφορες καταστάσεις όπως:

- Υπερλιποπρωτειναιμία I, IV και V (εξ' ορισμού)

- Οικογενή υπερχοληστεροναιμία τύπου II (εξ' ορισμού)
- Ηπατοκυτταρική νόσο, χολόσταση, χολική κίρρωση
- Υποθυρεοειδισμό, κακώς ρυθμιζόμενο διαβήτη
- Ήσως σε εγκυμοσύνη το 2<sup>o</sup> και 3<sup>o</sup> τρίμηνο (Lippi, 2007)
- Παχυναρκία, δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπη και χοληστερόλη (Kromhout, 2001), αλκοολισμός
- Άλλα νοσήματα
- Χαμηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης μπορεί να παρατηρούνται σε:
- Ηπατοκυτταρική νόσο (Bassentine, 2013), κακοήθη νεοπλάσματα ήπατος
- Υπερθυρεοειδισμό (Muls, 1982)
- Σύνδρομα δυσαπορρόφησης και κακοθρεψία
- Μεγαλοβλαστικά και σιδηροβλαστική αναιμία.
- Καταστάσεις οξείας νόσου.
- Νεφρωσικό σύνδρομο (Chu, 2012)
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα (Myasoedova, 2010)
- Άλλες νοσηρές καταστάσεις

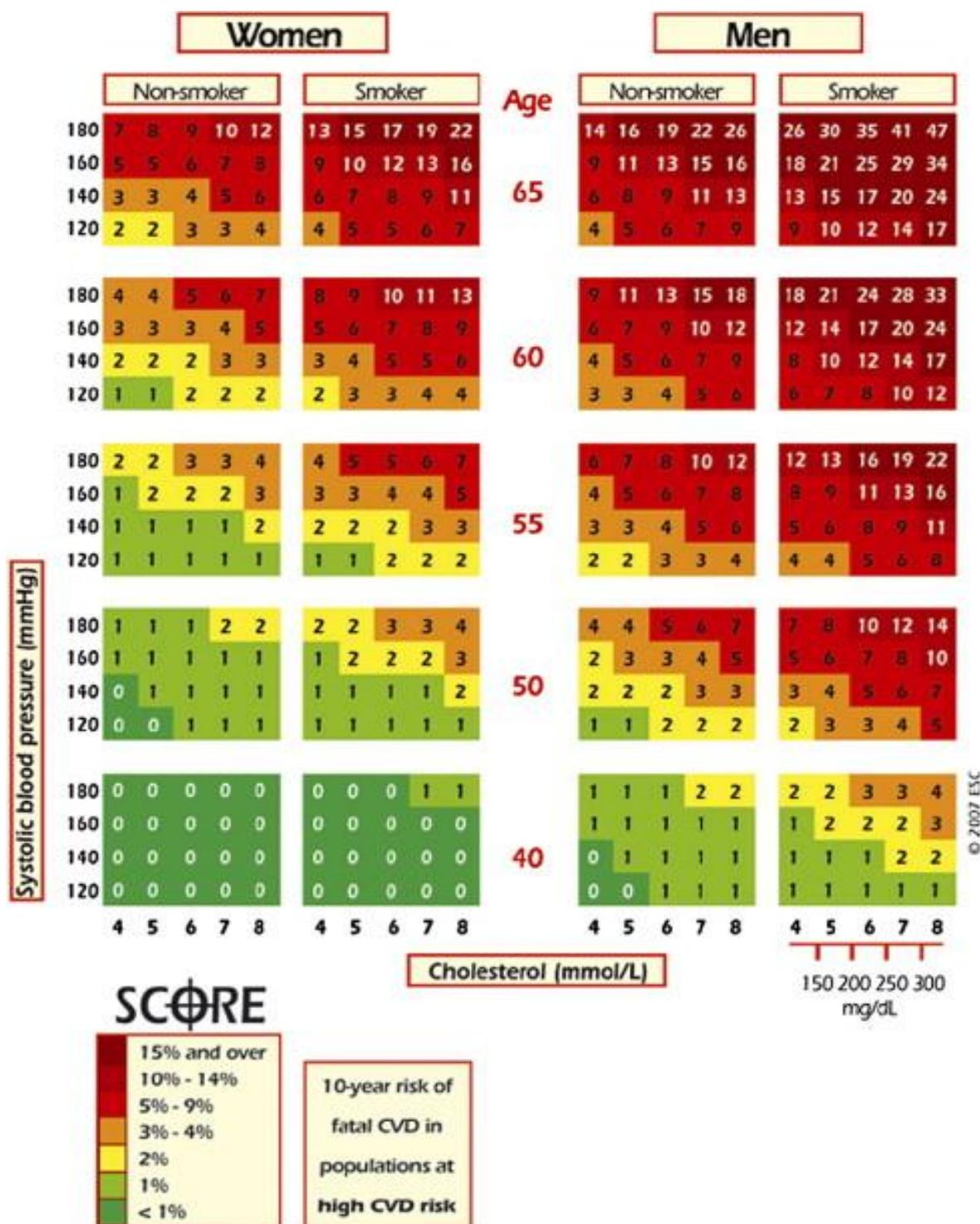
Σε περίπτωση αυξημένων επιπέδων ολικής χοληστερόλης χωρίς την παρουσία νοσηρών καταστάσεων, οι τροποποιήσμοι παράγοντες που μπορούν να βοηθήσουν στη καλύτερη ρύθμιση των επιπέδων της είναι: το βάρος, η διατροφή και η φυσική δραστηριότητα.

### **Υπερχοληστερολαιμία και υγεία**

Η υπερχοληστερολαιμία σχετίζεται θετικά με την συνολική θνησιμότητα (Okamura T, 2007). Η ολική χοληστερόλη είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα (Yang, 2011). Ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα αυξάνεται με την αύξηση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης (Wang, 2006). Χρησιμοποιείται μάλιστα και ως βασική μεταβλητή στην εκτίμηση του 10ετούς κινδύνου για θανατηφόρα καρδιαγγειακή νόσο τόσο στην Ευρώπη (Score project, R.M. Conroy, 2003) όσο και τις Ηνωμένες Πολιτείες (NCEP, ATPIII, 2001).

Παρακάτω παραθέτουμε ενδεικτικά πίνακα του Score ώστε να δούμε πως οι τιμές της χοληστερόλης συνδυάζονται με τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου ώστε να εκτιμηθεί ο συνολικός κίνδυνος για θανατηφόρα καρδιαγγειακή νόσο μέσα στην επόμενη 10ετία:

**Σχήμα 4:** Πίνακες που απεικονίζουν τους παράγοντες που συμβάλλουν στον υπολογισμό του SCORE.



(Πηγή: European Guidelines on CVD prevention in clinical practice)

Τα μειωμένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης στον ορό φαίνεται να σχετίζονται επίσης με μειωμένο κίνδυνο τόσο για αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο (Wang, 2013, μετανάλυση) όσο και για θανάσιμο εγκεφαλικό (Panagiotakos, 2003).

Μειωμένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου (Panagiotakos, 2005) αλλά σύμφωνα με πιο πρόσφατα στοιχεία, η μειωμένη ολική χοληστερόλη δεν είναι σχετίζεται αιτιολογικά με τον κίνδυνο αυτό (Trompet, 2009). Αντιθέτως, χαμηλή ολική χοληστερόλη θα μπορούσε να είναι το αποτέλεσμα ύπαρξης προκλινινικής κατάστασης καρκίνου λόγω της αυξημένης χρήσης της χοληστερόλης από τα νεοπλασματικά κύτταρα για σύνθεση κυτταρικών μεμβρανών.

## 2.2 HDL-χοληστερόλη

Μέσω της μέτρησης της HDL-C μετρούμε έμμεσα το κλάσμα των λιποπρωτεινών HDL. Η HDL είναι ένα κλάσμα λιποπρωτεΐνων που παράγεται στο ήπαρ και το έντερο. Παίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό άλλων λιποπρωτεινών και στην μεταφορά της χοληστερόλης στο ήπαρ από τους περιφερικούς ιστούς. Η HDL συνεργάζεται με την LDL για την διατήρηση του κυτταρικού ισοζυγίου χοληστερόλης.

**Πίνακας 3:** Κατηγοριοποίηση τιμών εξετάσεων HDL βάση ATPIII:

πίπεδα HDL- χοληστερόλης (mg/dl)	
40	χαμηλά
0-59	υσιολογικά
60	ψηλό

Αυξημένες τιμές HDL- χοληστερόλης παρατηρούνται σε:

- Οικογενή υπεραλφαλιποπρωτεινεμία
- Χρόνια ηπατική νόσο
- Μακροχρόνια αερόβια ή έντονη άσκηση
- Τρόποι για ηθελημένη αύξηση της HDL-C:
  - Άσκηση (Huffman, 2012)
  - Μείωση βάρους, συμπλήρωμα νιασίνης, κόψιμο καπνίσματος (Hausenloy, 2008)
  - Μείωση πρόσληψης απλών υδατανθράκων (Yunsheng, 2006)

- Μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (Mocan, 2008)
- Μειωμένες τιμές HDL- χοληστερόλης παρατηρούνται σε:
- Οικογενή υποαλφαλιποπρωτεΐναιμία
- Ηπατοκυτταρικά νοσήματα
- Νεφρωσικό σύνδρομο (Vaziri, 2010)
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
- Σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (D'Agostino, 2004) (Windler, 2005)
- Ρευματοειδή αρθρίτιδα (Myasoedova, 2010)
- Άλλες νοσηρές καταστάσεις

### **HDL-C και υγεία**

Από τη δεκαετία του 1980, η HDL- χοληστερόλη έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ( Framingham study). Η ικανότητα της HDL να προωθεί την εκροή της χοληστερόλης από τα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων και των φορτωμένων με λιπίδια μακροφάγων στα αρτηριακά τοιχώματα είναι η πιο γνωστή πιθανή αθηροπροστατευτική ενέργεια της HDL (Stock, 2013).

Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια προκύπτουν νέα δεδομένα που αμφισβητούν μία αιτιολογική συσχέτιση αυτών των δύο (Lancet, 2012, Briel, 2009, μετανάλυση). Η λιποπρωτεΐνη HDL φαίνεται να ανταγωνίζεται την αθηρογένεση και να προκαλεί μια σειρά από αγγειοπροστατευτικά φαινόμενα. Έχει αντιοξειδωτικές, αντιπολλαπλασιαστικές, αντιθρομβωτικές και αντιφλεγμονώδεις λειτουργίες και ενισχύει την αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης. Ωστόσο υπό συγκεκριμένες συνθήκες, το πρωτεόσωμα της HDL μπορεί να αλλάξει, μετατρέποντας το μόριο σε προφλεγμονώδες και προοξειδωτικό (Toth, 2009). Για τον λόγο αυτό, η εκτίμηση της λειτουργίας της HDL ίσως να προσφέρει πλεονέκτημα από την μέτρηση της HDL-C στο πλάσμα. Ωστόσο, λόγω της πολύπλοκης βιολογίας της HDL δεν είναι σίγουρο ποιοι θα είναι οι μετρούμενοι δείκτες λειτουργίας της (Stock, 2013)

Υπάρχουν επίσης συνεχώς ανανεωμένα στοιχεία για την σχέση της HDL χοληστερόλης και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι υψηλή HDL σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ή καθυστέρηση εμφάνισης διαβήτη (Abbasi , 2013, όχι απαραίτητα αιτιολογικά) ενώ ο διαβήτης σχετίζεται με λειτουργικές αλλαγές στην HDL (Murakami, 2013).

## 2.3 LDL-χοληστερόλη

Το μεγαλύτερο μέρος της χοληστερόλης στον ορό βρίσκεται στις λιποπρωτεΐνες LDL (LDL-C). Οι LDL σχηματίζονται από τις λιποπρωτεΐνες VLDL αφού οι τελευταίες φτάσουν στους περιφερικούς ιστούς και υποστούν την δράση της λιποπρωτεΐνικής λιπάσης. Λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζωής της, η LDL προτιμάται στις μετρήσεις έναντι της VLDL που είναι πιο ασταθής και έχει μικρότερο χρόνο ημιζωής.

**Πίνακας 4:** Κατηγοριοποίηση τιμών εξετάσεων LDL-C βάση ATPIII:

πίπεδα LDL-χοληστερόλης (mg/dl)	
≤100	Ψυσιολογικά
100-129	χεδόν φυσιολογικά
130-159	Θριακά υψηλά
160-189	Ψηλά
≥190	Ιολύ υψηλά

Αυξημένες τιμές LDL- χοληστερόλης παρατηρούνται σε:

- Οικογενή υπερλιπιδαιμία τύπου 2, οικογενή υπερχοληστερολαιμία, υπερλιπιδαιμία λόγο υποθυρεοειδισμού ( ATP III)
- Νεφρωσικό σύνδρομο, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (Chu, 2012)
- Ηπατική απόφραξη
- Ηπατίτιδα (Bassentine, 2013).
- Σακχαρώδη διαβήτη (ATP III).
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (Samouilidou, 2012)
- Δίαιτα υψηλά σε χοληστερόλη και κορεσμένα λίπη
- Έσως σε εγκυμοσύνη το 2<sup>o</sup> και 3<sup>o</sup> τρίμηνο (Lippi, 2007)
- Άλλες νοσηρές καταστάσεις
- Μειωμένες τιμές LDL- χοληστερόλης παρατηρούνται σε:
  - Υπολιποπρωτειναιμία
  - Υπερλιπιδαιμία τύπου 2

- Υπερθυρεοειδισμό (Muls, 1982)
- Χρόνιες αναιμίες
- Σοβαρή ηπατοκυτταρική νόσο
- Άλλες νοσηρές καταστάσεις

### **LDL-χοληστερόλη και υγεία**

Αρκετά στοιχεία δείχνουν ότι υψηλά επίπεδα LDL-C σχετίζονται άμεσα με τον κίνδυνο ανάπτυξης αθηρωματικής πλάκας και εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (Tomkin , 2009). Ο μηχανισμός σχηματισμού της αθηρωματικής πλάκας και ο ρόλος της LDL σε αυτόν θα περιγραφούν αναλυτικά σε επόμενο κεφάλαιο.

Η μείωση της LDL- C αποτελεί τον κύριο στόχο θεραπείας για άτομα με κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Ο προσδιορισμός του τρόπου μείωσης της ξεκινά υπολογίζοντας τα επίπεδα της LDL- C πλάσματος. Στη συνέχεια γίνεται έλεγχος για ύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου. Αυτοί είναι:

- Το κάπνισμα
- Υπέρταση ( A.Π> 140/90mmHg ή αντιυπερτασική αγωγή)
- Χαμηλή HDL χοληστερόλη ( $<40\text{mg/dl}$ )
- Ηλικία ( $>45$  χρονών για τους άντρες,  $>55$  χρονών για τις γυναίκες)
- Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ( $<55$  χρονών σε άνδρες συγγενείς πρώτου βαθμού και  $<65$  σε γυναίκες συγγενείς πρώτου βαθμού)

Έτσι, ο στόχος για τα επίπεδα της LDL-C διαμορφώνεται ως εξής:

**Πίνακας 5:** Στόχοι της LDL χοληστερόλης για τρία επίπεδα κινδύνου με βάση το ATPIII:

Ατηγορία κινδύνου	τόχος για LDL-C
Καρδιαγγειακή νόσος ή ανάλογο της (διαβήτης, κίνδυνος αρδιαγγειακής νόσου $> 20\%$ για την επόμενη 10ετία, άλλες ορφές αθηρωσικληρωτικής νόσου)	100 mg/dl
Ιολλαπλοί παράγοντες κινδύνου ( πάνω από 2)	130 mg/dl
Ιανένας ή ένας παράγοντας κινδύνου	160 mg/dl

Πρωτογενής πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου με μείωση της LDL-C γίνεται μέσω των λεγόμενων θεραπευτικών αλλαγών στον τρόπο ζωής:

- Αύξηση της φυσικής δραστηριότητας
- Μείωση βάρους
- Μειωμένη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών
- Αυξημένη πρόσληψη διαλυτών φυτικών ινών, πρόσληψη φυτικών στερολών ή/και στανολών (2 γραμμάρια περίπου την ημέρα)

Η πρωτογενής πρόληψη γίνεται και με τον έλεγχο ύπαρξης ασθενειών που σχετίζονται με υψηλά επίπεδα LDL-C (αναφέρονται παραπάνω), των οποίων η αντιμετώπιση μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της.

Δευτερογενής πρόληψη γίνεται μέσω των διαφόρων κατηγοριών φαρμάκων που υπάρχουν για τον στόχο αυτό (στατίνες, νικοτινικό οξύ, φιβράτες και άλλα).

Τελικά προκύπτει ένας πίνακας οδηγός για γιατρό και ασθενή ο οποίος δείχνει τα όρια πάνω από τα οποία συνιστάται αλλαγή του τρόπου ζωής, έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής ή και τα δύο:

**Πίνακας 6:** Θεραπευτικές Προσεγγίσεις για τη μείωση της LDL-χοληστερόλης σε άτομα με στεφανιαία νόσο ή ισοδύναμα κινδύνου για στεφανιαία νόσο (*CHD Risk Equivalents*)

Κατηγορία κινδύνου	τόχος για πίπεδα LDL-C	πίπεδα που συνιστώνται λλαγές στον τρόπο ζωής	πίπεδα LDL-C στα οποία ρέπει να εξεταστεί το νδεχόμενο φαρμακευτικής γωγής
Καρδιαγγειακή νόσος ή νάλογο της	100 mg/dl	100 mg/dl	130 mg/dl (100-129 mg/dl πιλεκτικά)
ή παραπάνω αράγοντες κινδύνου	130 mg/dl	130 mg/dl	130 mg/dl αν 10ετής ίνδυνος 10-20%
			160 mg/dl αν 10ετής ίνδυνος < 10%
Κανένας ή ένας αράγοντας κινδύνου	160 mg/dl	160 mg/dl	190 mg/dl (160-189 mg/dl πιλεκτικά )

## 2.4 Τριγλυκερίδια

Η μεγάλη πλειοψηφία των τριγλυκεριδίων λαμβάνονται εξωγενώς από την δίαιτα ενώ ταυτόχρονα αποτελούν το 95% του λίπους που υπάρχει στους ιστούς. Επειδή είναι αδιάλυτα στο νερό κυκλοφορούν στο πλάσμα μέσω των λιποπρωτεινών. Στον λιπώδη ιστό αποθηκεύονται ως γλυκερόλη, μονογλυκερίδια και λιπαρά οξέα. Το ήπαρ είναι αυτό που μετατρέπει αυτούς τους μεταβολίτες σε τριγλυκερίδια.

**Πίνακας 7:** Κατηγοριοποίηση των επιπέδων τριγλυκεριδίων ορού με βάση το ATPIII

Επίπεδα τριγλυκεριδίων (mg/dl)	
≤150	Νυσιολογικά
50-199	Θριακά υψηλά
200-499	Ψηλά
≥500	Ιολύ υψηλά

Αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων παρατηρούνται σε:

- Υπερλιποπρωτεινεμίες τύπου I, II β, III, IV\* (εξ' ορισμού αυτών)
- Νοσήματα ήπατος, παγκρεατίτιδα, αλκοολισμό (Feinman, 1999)
- Ο λόγος ALT/ TG έχει καλή ευαισθησία και ειδικότητα για την ταυτοποίηση NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) ακόμα και σε γυναίκες, παιδιά και εφήβους χωρίς συμπτώματα (Simental, 2012, Oliveira, 2009)
- Αυξημένο σωματικό βάρος (Ford, 2009) και αυξημένο σπλαχνικό λίπος (Fox, 2007)
- Γενετική (Simha, 2006) ή επιγενετική λιποδυστροφία (AIDS) (Balasubramanyam, 2004)
- Υποθυρεοειδισμό
- Απορυθμισμένο σακχαρώδη διαβήτη (D'Agostino, 2004), (Windler, 2005)
- Νεφρωσικό σύνδρομο και νεφρική ανεπάρκεια (Saland, 2007)
- Ουρική αρθρίτιδα
- Ίσως σε εγκυμοσύνη το 2<sup>o</sup> και 3<sup>o</sup> τρίμηνο (Lippi, 2007)
- Μεταβολικό σύνδρομο (Miller, AHA)

Τα ανεβασμένα επίπεδα τριγλυκεριδίων αποτελούν έναν από τους πέντε παράγοντες ταυτοποίησης του μεταβολικού συνδρόμου (περιφέρεια μέσης, χαμηλά επίπεδα HDL-C, αυξημένη γλυκόζη αίματος, αυξημένη αρτηριακή πίεση είναι οι υπόλοιποι παράγοντες: 3 χρειάζονται για διάγνωση)

- Δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες (Mukherjee, 2009)

Μειωμένα επίπεδα τριγλυκεριδίων παρατηρούνται σε:

- Συγγενή α ή β- λιποπρωτεΐναιμία
- Υπερθυρεοειδισμό
- Κακοθρεψία

Η αλλαγή του τρόπου ζωής (απώλεια βάρους και φυσική δραστηριότητα) μειώνει με φυσιολογικό τρόπο τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, τα οποία μάλιστα υπό αυτό το πρίσμα, σχετίζονται άμεσα με τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Tirosh, 2007).

### Τριγλυκερίδια και υγεία

Υπάρχει μια μακρόβια συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα τριγλυκεριδίων και τα καρδιαγγειακά νοσήματα (Sarwar, 2007). Ωστόσο, το κατά πόσο τα τριγλυκερίδια προωθούν την εμφάνιση καρδιαγγειακών ή είναι βιοδείκτης του κινδύνου για αυτά, συζητείται εδώ και δεκαετίες (Hulley, 1980) .

Γενικά, τα τριγλυκερίδια είναι ένας προβληματικός δείκτης στην αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου:

- Η κατανομή τους είναι ασύμμετρη γεγονός το οποίο αναγκάζει τους ερευνητές να την κάνουν κατηγορική μεταβλητή ή να κάνουν λογαριθμικούς μετασχηματισμούς.
- Έχουν μεγάλη μεταβλητότητα (Jacobs, 1982).
- Η ισχυρή αντίστροφη σχέση με την HDL-C και apoAI δείχνει την ύπαρξη μιας βιολογικής σχέσης η οποία δεν να αντιπροσωπεύεται καλά από μια πολυπαραγοντική ανάλυση (AHA).
- Υπάρχουν ορθοστατικές επιδράσεις, θέματα φλεβοτομίας και η επίδραση της πρόσφατης λήψης τροφής που επηρεάζουν τα επίπεδα και τις μετρήσεις των τριγλυκεριδίων (Micael, AHA, 2011)

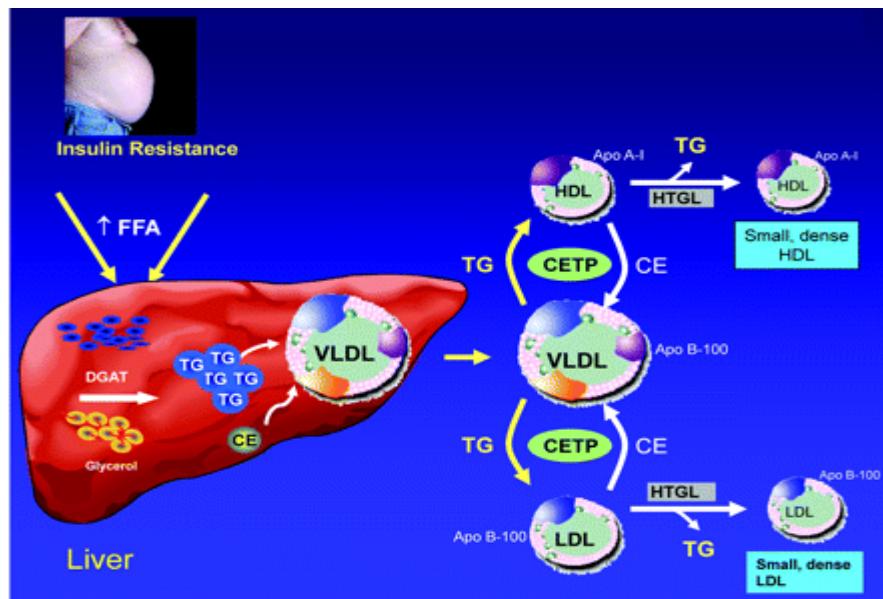
Σύμφωνα με μετανάλυση (Di Angelantonio, 2009), εφόσον ληφθούν υπόψη οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου καθώς και η HDL-C και μη HDL-C, η συσχέτιση των τριγλυκεριδίων με τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και εγκεφαλικού δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Ένας μηχανισμός που συνδέει τα τριγλυκερίδια με την καρδιαγγειακή νόσο είναι ο εξής:

Η ινσουλινοαντίσταση λόγω παχυσαρκίας προκαλεί λιπόλυση στα λιποκύτταρα που οδηγεί σε αυξημένη εισροή ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ και κατόπιν αύξηση στην έκκριση VLDL. Αυξημένη έξοδος τριγλυκεριδίων με την VLDL ενεργοποιεί την πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης η οποία με την σειρά της προκαλεί εμπλουτισμό σε τριγλυκερίδια της HDL και LDL. Το περιεχόμενο αυτό σε τριγλυκερίδια υδρολύεται από την HTGL, γεγονός που οδηγεί σε μικρά και πυκνά σωματίδια HDL και LDL (AHA). Ωστόσο, υπερτριγλυκεριδαιμικά μόρια HDL μπορεί να είναι δυσλειτουργικά (Green, 2001) ενώ μικρά μόρια LDL μπορεί να είναι πιο ευαίσθητα σε οξειδωτικές αλλαγές (Kwiterovitch, 2002) με αποτέλεσμα την αύξηση αθηρογενετικών μορίων και άρα αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Ip, 2009)

Ο μηχανισμός αυτός συνοψίζεται στο επόμενο σχήμα:

**Σχήμα 5:** Ινσουλινοαντίσταση, τριγλυκερίδια, λιποπρωτεΐνες και αθηρογένεση



## 2.5 Δίαιτα, άσκηση και λιπιδαιμικό προφίλ

Η απώλεια σωματικού βάρους έχει θετική επίδραση στα επίπεδα τόσο των λιπιδίων όσο και λιποπρωτεινών (Pasanisi, 2001). Μείωση βάρους της τάξης του 5-10% οδηγεί σε μείωση έως και 15% της LDL-C και 8-10% αύξηση της HDL-C (Van Gaal, 2005). Η μείωση των τριγλυκεριδίων έχει άμεση σχέση με το μέγεθος της απώλειας βάρους (Poobalan, 2004). Σύμφωνα με μεταναλύσεις, μείωση κατά 1 κιλό του σωματικού βάρους μειώνει τα επίπεδα τριγλυκεριδίων κατά 1,5 mg/dl περίπου (Anderson, 2001), (Miller, 2011).

Μία δίαιτα με μέση πρόσληψη λιπιδίων (CAO, 2009), χωρίς βιομηχανικά τρανς λιπαρά και χαμηλή σε κορεσμένα, χαμηλή σε ζάχαρη (Welsh, 2010) απλούς υδατάνθρακες, φρουκτόζη

(Livesay, 2008) και πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα μπορεί να οδηγήσει σε μείωση από 20-50% των επιπέδων τριγλυκεριδίων. Δηλαδή μια δίαιτα που προσεγγίζει την μεσογειακή δίαιτα.

Όσον αφορά την άσκηση, τα αποτελέσματα διαφέρουν ανάλογα με το είδος, την συχνότητα, την ένταση της άσκησης αλλά και το δείγμα (παχύσαρκοι ή νορμοβαρείς, ασθενείς ή φυσιολογικοί). Σε γενικές γραμμές όμως η άσκηση μειώνει τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της LDL-C ενώ σε μεγαλύτερη ένταση αυξάνει και τα επίπεδα της HDL-C (Escalante, 2012)

### **3. Καρδιαγγειακά νοσήματα**

#### **3.1 Επιδημιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων**

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως. Υπολογίζεται ότι περίπου 17,3 εκατομμύρια άνθρωποι έχασαν την ζωή τους λόγω καρδιαγγειακής νόσου το 2008, αριθμός που αντιπροσωπεύει το 30% των συνολικών θανάτων σε παγκόσμιο επίπεδο ( WHO, 2011, Genova). Μάλιστα από αυτούς τους θανάτους, τα 7,3 εκατομμύρια οφείλονται σε στεφανιαία νόσο ενώ τα 6,2 εκατομμύρια σε εγκεφαλικό. Είναι απαραίτητο να αναφερθεί ότι πάνω από το 80% των θανάτων λόγω καρδιαγγειακής νόσου λαμβάνει χώρα στις χώρες μικρού και μεσαίου εισοδήματος με περίπου ίδια επίπτωση και στα δύο φύλα. Σύμφωνα με προβλέψεις, ο αριθμός θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο αναμένεται να φτάσει τα 23,3 εκατομμύρια ανά χρόνο μέχρι το 2030 (Mathers, 2006).

Όσον αφορά τα Ευρωπαϊκά δεδομένα, κάθε χρόνο, 4,3 εκατομμύρια θάνατοι στην Ευρώπη και 2 εκατομμύρια θάνατοι στην Ευρωπαϊκή Ένωση ειδικά, οφείλονται σε καρδιαγγειακά νοσήματα. Μάλιστα, τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι υπεύθυνα για περίπου τους μισούς θανάτους στην Ευρώπη (48%) ( European cardiovascular disease statistics 2008). Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι τα ποσοστά θανάτων από καρδιαγγειακά φαίνεται είναι μεγαλύτερα στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη σε σχέση με την Βόρεια, Νότια και Δυτική Ευρώπη.

#### **3.2 Παθοφυσιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων**

Ο όρος καρδιαγγειακό νόσημα ή καρδιακή νόσος περιλαμβάνει έναν μεγάλο αριθμό προβλημάτων, τα περισσότερα από τα οποία σχετίζονται με μια διαδικασία που καλείται αθηροσκλήρωση (AHA, 2013). Η καρδιαγγειακή νόσος που σχετίζεται με την αθηροσκλήρωση είναι μία χρόνια διαταραχή που εξελίσσεται άτυπα κατά την διάρκεια της ζωής, έχει φτάσει σε προχωρημένο στάδιο όταν πλέον εμφανιστούν τα συμπτώματα και είναι η κύρια αιτία πρώιμου θανάτου στην Ευρώπη (Joep, 2012). Ως αθηροσκλήρωση ορίζεται η πάχυνση και η απώλεια της ελαστικότητας των τοιχωμάτων των αρτηριών η οποία συμβαίνει μέσω του σχηματισμού

αθηροσκλήρωτικών πλακών στο αρτηριακό ενδοθήλιο (PUBMED, MeSH, 2006) η οποία μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα ή εγκεφαλικό. Η διαδικασία της αθηροσκλήρωσης θα περιγραφεί αναλυτικά σε επόμενη παράγραφο.

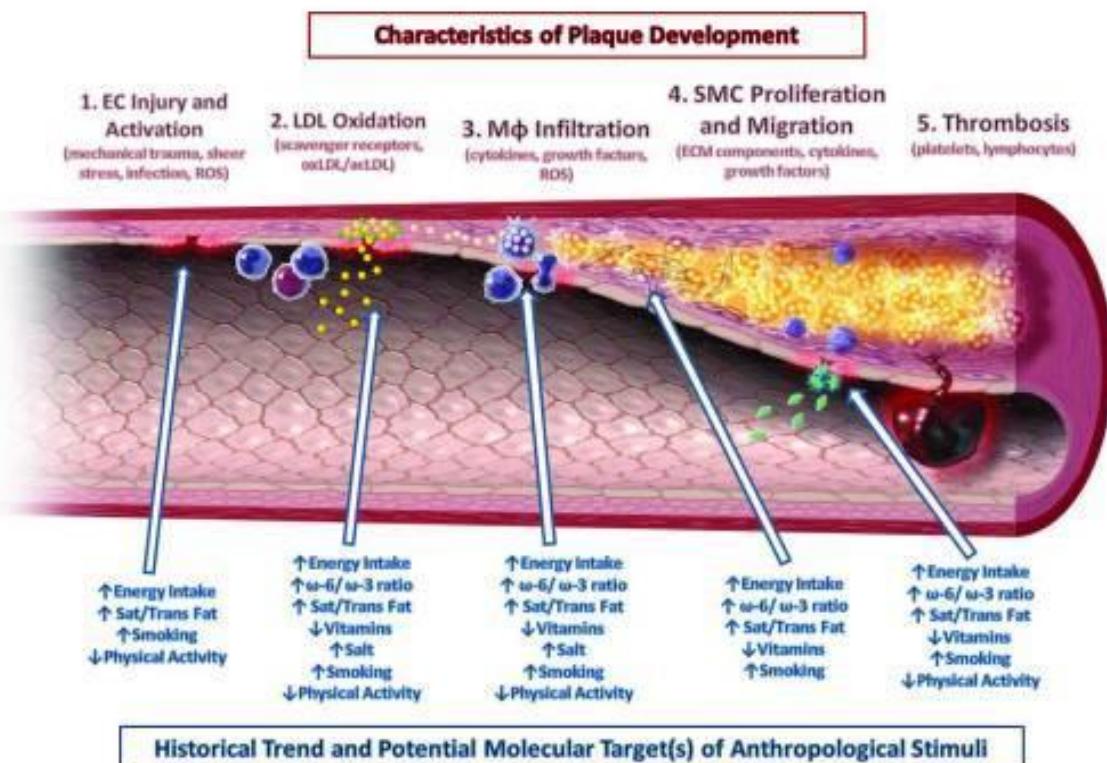
Άλλοι τύποι καρδιαγγειακών νοσημάτων που δεν σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, οι αρρυθμίες, και τα προβλήματα των καρδιακών βαλβίδων. Ωστόσο, σε αυτή τη πτυχιακή εργασία το ενδιαφέρον θα επικεντρωθεί στη αθηρωμάτωση ως αιτία καρδιαγγειακής νόσου επειδή είναι η μόνη από τις αιτίες καρδιαγγειακών προβλημάτων που σχετίζεται άμεσα με την διατροφή και για την οποία έχουν φτιαχτεί τα μοντέλα αξιολόγησης καρδιαγγειακού κινδύνου και οι τρόποι μείωσης του.

Το λιπιδαιμικό προφίλ σχετίζεται άμεσα με την αθηρωματική διαδικασία. Υψηλά επίπεδα μικρών μορίων LDL και χαμηλά επίπεδα μορίων HDL σχετίζονται με την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και τον κίνδυνο καρδιαγγειακού συμβάματος. Ωστόσο η ύπαρξη πολλών υποκατηγοριών στα μόρια της LDL και HDL προκαλεί πρόβλημα στην ενιαία ερμηνεία των αποτελεσμάτων των μελετών και συμβάλλει στην αβεβαιότητα της ακριβούς συσχέτισης των επιπέδων των παραπάνω λιποπρωτεινών με την αθηροσκλήρωση και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Krauss, 2010). Μολονότι η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ λιπιδίων και αθηροσκλήρωσης είναι γνωστή, είναι πλέον αποδεκτό ότι η αθηροσκλήρωση είναι μία νόσος με πολυπαραγοντική αιτιολογία (Lamon, 2008). Τα τελευταία χρόνια, έχει δοθεί ιδιαίτερη σημασία στον ρόλο της φλεγμονής στην αθηρωματική διαδικασία. Η φλεγμονώδης αντίδραση του οργανισμού στις τοξίνες και τα μικροβιακά παθογόνα αλλά και γενικότερα σε διάφορα ερεθίσματα (για παράδειγμα υψηλή αρτηριακή πίεση) παρότι είναι απαραίτητη για την άμυνα του οργανισμού έναντι των λοιμώξεων και για την ελαχιστοποίηση της βλάβης των ιστών, σε περιπτώσεις χρόνιας, επιμένουσας φλεγμονής μπορεί να οδηγήσει στην έναρξη και εξέλιξη χρόνιων ασθενειών. Μάλιστα, ως αποτέλεσμα σταθερών ερευνητικών προσπαθειών έχει αρχίσει να γίνεται όλο και πιο εμφανής ο ρόλος της φλεγμονής ως κεντρικού μηχανισμού σε ολόκληρο τον κύκλο της αθηροσκλήρωσης (Wong, 2012).

Σύμφωνα με το μοντέλο της αθηρογένεσης ως «αντίδραση στο τραύμα» (Ross, 1993), ο τραυματισμός του ενδοθηλίου λόγω μηχανικού τραύματος, στρες, φλεγμονής, αυξημένης συγκέντρωσης ενεργών ριζών οξυγόνου και άλλων τοξινών λειτουργούν ως υποκινητές- έναυσμα για τοπική φλεγμονώδη απόκριση (Lamon, 2008). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το ενδοθήλιο να γίνεται προκολλώδες, αυξάνοντας έτσι την προσκόλληση μονοκυττάρων της κυκλοφορίας τα οποία διεισδύουν στον αρτηριακό χιτώνα. Στην συνέχεια τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα (προερχόμενα από τα μονοκύτταρα που διείσδυσαν στο τοίχωμα), απελευθερώνουν ενεργές ρίζες οξυγόνου και οξειδώνουν κλάσμα της κυκλοφορούσας LDL προς οξειδωμένη LDL

με αποτέλεσμα τον σχηματισμό ραβδώσεων από λιπίδια. Από το στάδιο αυτό μέχρι τον σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας, διάφορα είδη κυτοκινών προκαλούν διήθηση του λείου μυϊκού στρώματος από λευκοκύτταρα και ινωδοβλάστες και προωθούν την προσκόλληση των αιμοπεταλίων. Κατά την μετανάστευση στο αγγειακό τοίχωμα, τα μονοκύτταρα εκτίθενται σε προφλεγμονώδεις παράγοντες οι οποίοι παρακινούν τη διαφοροποίηση τους προς μακροφάγα. Ορισμένα από τα μακροφάγα, με την απορρόφηση των λιποπρωτεινών, μετασχηματίζονται προς αφρώδη κύτταρα ενώ άλλα προωθούν συνεχώς τοπική φλεγμονή (Dessi, 2013). Συνεπώς, στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης εμπλέκονται τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα λεία μυϊκά κύτταρα, τα αιμοπετάλια, τα λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα και κατά προέκταση τα μακροφάγα. Οι φλεγμονώδεις δράσεις τους εκδηλώνονται μέσω κυτοκινών, αυξητικών παραγόντων, εικοσανοειδών (ανήκουν και αυτά στην ευρύτερη οικογένεια των κυτοκινών), πρωτεασών, και ενεργών ριζών που παράγουν και απελευθερώνουν, τα οποία προκαλούν μια χρόνια φλεγμονή στο αγγειακό τοίχωμα. Μια αίσθηση της περιγραφόμενης διαδικασίας μπορεί να δώσει η εικόνα που ακολουθεί:

**Σχήμα 6:** Χαρακτηριστικά της αναπτυσσόμενης πλάκας



(Πηγή: Lamon, 2008)

### **3.2.1 Βλάβη ενδοθηλίου και προσκόλληση λευκοκυττάρων**

Ένα υγειές και ακέραιο επιθήλιο έχει τοίχωμα με υψηλό έλεγχο ως προς τη διαπερατότητα του, το οποίο δεν προωθεί την προσκόλληση και διείσδυση λευκοκυττάρων ούτε την προσκόλληση και συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων. Η αγγειακή ρευστότητα διατηρείται μέσω της παραγωγής αντιθρομβωτικών μορίων όπως το οξείδιο του αζώτου (NO), της προστακυκλίνης, της εκτο-ADPάσης και του CD39. Ωστόσο, όσο το ενδοθήλιο κινείται προς μια πιο δυσλειτουργική κατάσταση, η αγγειακή ομοιόσταση διαταράσσεται σταδιακά, οδηγώντας σε μειωμένες αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιθρομβωτικές ιδιότητες του ενδοθηλίου λόγω κυρίως της μειωμένης βιοδιαθεσιμότητας του NO. Κύρια αιτία αυτής, το οξειδωτικό στρες (το οποίο εντείνεται από τους παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών νόσων). Η αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου με μεγάλη συγγένεια ως προς το NO, από πηγές όπως η NADPH οξειδάση, τα μιτοχόνδρια και η οξειδάση της ξανθίνης έχει ως αποτέλεσμα την μειωμένη αυτή βιοδιαθεσιμότητα του NO αλλά και την παραγωγή υπεροξυνιτρώδους το οποίο προκαλεί ζημιά στο DNA, τις πρωτεΐνες και τα λιπίδια των κυττάρων του ενδοθηλίου. Επίσης, όσο προχωρά η δυσλειτουργική κατάσταση του ενδοθηλίου, αυξάνεται η ενδοθηλιακή διαπερατότητα (λόγω δυσλειτουργίας του τοιχώματος), αυξάνονται τα επίπεδα των προφλεγμονώδων κυτοκινών (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-a) καθώς και η έκφραση μορίων διευκόλυνσης προσκόλλησης των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο όπως είναι το VCAM-1 και το ICAM-1(Mudau, 2012) αλλά και P, E σελεκτινών, ιντεγκρινών και χυμοκινών. Οι βλάβες και η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου επιτρέπουν την συσσώρευση και οξειδωση μορίων LDL στο αγγειακό τοίχωμα δημιουργώντας έτσι λιπαρές ραβδώσεις. Στη συνέχεια, ειδικοί υποδοχείς για τα ακετυλιωμένα και οξειδωμένα μόρια LDL (CD36, σειρά SR-A, LOX-1) προκαλούν την ενδοκύττωση τους και συνεπώς το πέρασμα τους από το εξωτερικό προς το εσωτερικό του αγγειακού ενδοθηλίου. Ο σχηματισμός της οξειδωμένης LDL πιστεύεται ότι παίζει μείζονα ρόλο στην έναρξη της διαδικασίας της αθηροσκλήρωσης γιατί αυξάνει την φλεγμονώδη απόκριση σε προφλεγμονώδεις κυτοκίνες οι οποίες προωθούν την προσκόλληση, την κίνηση και την διείσδυση των λευκοκυττάρων στον αγγειακό χιτώνα. (ECPs) (Lamon, 2008). Στο προαθηρωτικό στάδιο, οι οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες βρίσκονται πλέον κάτω από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, κυρίως σε σημεία αρτηριακών διακλαδώσεων όπου η αιματική ροή διαταράσσεται. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα ενεργοποιούνται και εκλύουν χημειοελκυτικούς παράγοντες όπως οι CCL2, CXCL1/KC/Groα, CCL5, CXCL4 και CXCL3-1. Ταυτόχρονα αυξάνεται η έκφραση προσκολλητικών μορίων στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Μέσω των δύο αυτών ειδών μορίων, τα μονοκύτταρα είναι ικανά να

φτάσουν, να προσκολληθούν και να διαπεράσουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος (Yuan, 2012).

Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφερθεί και ο ρόλος της αγγειοτενσίνης II στην αθηρογένεση. Μέσω του υποδοχέα της AT1 ο οποίος βρίσκεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, αυξάνει την έκφραση του mRNA για τον υποδοχέα LOX-1 και άρα αυξάνεται η πρόσληψη οξειδωμένων μορίων LDL αλλά και αντίστροφα, η οξειδωμένη LDL μέσω του υποδοχέα LOX-1 αυξάνει την έκφραση του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II. Αυτή η αμφίδρομη σχέση προωθεί την κυτταρική δυσλειτουργία, την προσκόλληση και ενεργοποίηση των μονοκυττάρων και τελικά την αθηρογένεση (Mitra, 2011).

### 3.2.2 Μακροφάγα και μετασχηματισμός σε αφρώδη κύτταρα

Μετά την μετανάστευση τους στον αρτηριακό χιτώνα, τα μονοκύτταρα αρχίζουν και διαφοροποιούνται προς μακροφάγα και στην συνέχεια υπερφορτώνονται σε λιπίδια από την πρόσληψη υπερβολικών ποσοτήτων των τροποποιημένων λιποπρωτεινών. Η πρόσληψη των τροποποιημένων λιποπρωτεινών στο εσωτερικό τους γίνεται μέσω των υποδοχέων SRA (της οικογένειας υποδοχέων SRs), CD36 και LOX-1. Υπάρχει και ο υποδοχέας της LDL (LDLR) ο οποίος όμως δεν παίζει σημαντικό ρόλο πρόσληψης των τροποποιημένων LDL στις αθηροσκληρωτικές συνθήκες. Ταυτόχρονα, αρχίζει να παρουσιάζεται λιποτοξικότητα λόγω της αυξημένης συγκέντρωσης ενδοκυτταρικών λιποειδών και κυρίως ελεύθερης χοληστερόλης και λιπαρών οξέων. Κατά την διάρκεια της διαδικασίας αυτής, μεταγραφικοί παράγοντες όπως οι SREBPs και PPARs ενεργοποιούνται και μεταβάλλουν την γονιδιακή έκφραση με σκοπό την αποκατάσταση της ομοιόστασης των λιπιδίων. Με την συσσώρευση υπερβολικών ποσοτήτων λιπιδίων στα μακροφάγα, αρχίζει και σχηματίζεται μια μάζα από σταγονίδια λίπους στο κυτταρόπλασμα η οποία οδηγεί τελικά στον σχηματισμό αφρώδων κυττάρων (Yuan, 2012).

Ο πολλαπλασιασμός και μετασχηματισμός των μακροφάγων σε αφρώδη κύτταρα οδηγεί σε αυξημένη έκκριση του IL-1 $\beta$  και TNF- $\alpha$ . Ο TNF- $\alpha$ , ως μεσολαβητής φλεγμονής που σχετίζεται με πολλαπλασιασμό, απόπτωση και διαφοροποίηση, συνδεόμενος με τους υποδοχείς του (TNFR-1, TNFR-2) ενεργοποιεί ορισμένα μεταβολικά μονοπάτια και αυξάνει προφλεγμονώδεις μεταγραφικούς παράγοντες όπως ο NF-κB. Βέβαια τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και άλλοι κυτταρικοί τύποι εκλύουν και διάφορους αυξητικούς παράγοντες όπως τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα, τον αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών (FGF-2), τον αυξητικό παράγοντα των αιμοπεταλίων και τον μετασχηματιστικό αυξητικό παράγοντα που προωθεί των πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και εντείνει το φλεγμονώδες κλίμα (Lamon, 2008).

### **3.2.3 Μετανάστευση και πολλαπλασιασμός λείων μυϊκών κυττάρων**

Ως απάντηση στους αυξητικούς παράγοντες που αναφέρθηκαν προηγουμένως, τα λεία μυϊκά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος μεταναστεύουν και πολλαπλασιάζονται στο εσωτερικό του χιτώνα. Εκτεθειμένα στα αθηρογενετικά ερεθίσματα όπως οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες, τα οξειδωμένα μόρια LDL ή τις ενεργές ρίζες οξυγόνου, αρχίζουν να εκφράζουν υψηλά επίπεδα από ποικιλία υποδοχέων λιπιδίων (LDLR, VLDLR, LOX-1, CD36, SRs, CXCL16/SRPSOX). Αυτό έχει ως συνέπεια την αυξημένη πρόσδεση της οξειδωμένης LDL στα λεία μυϊκά κύτταρα η οποία φαίνεται να προωθεί τον μετασχηματισμό τους από τον φυσιολογικά συσταλτικό τους φαινότυπο στον μεταναστευτικό, πολλαπλασιαστικό και συνθετικό τους φαινότυπο που παίζει κεντρικό ρόλο υπερπλασία του χιτώνα και την αθηρογένεση (Karagiannis, 2013). Όταν φτάσουν στον εσωτερικό χιτώνα, παράγουν κολλαγόνο, πρωτεΐνες διάμεσου χώρου αλλά εκλύουν και τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα, TNF-α, IL-1 και άλλα προφλεγμονώδη μόρια (PDGF, TGF-β, IFN). Με τον τρόπο αυτό, ο ινώδης ιστός που έχει σχηματιστεί, μαζί με τα πολλαπλασιαζόμενα λεία μυϊκά κύτταρα που αποικούν στον χιτώνα και καλύπτουν τον λιπώδη πυρήνα που έχει σχηματιστεί από τα αφρώδη κύτταρα και είναι πλούσιος σε νεκρή κυτταρική ύλη. Ωστόσο, ο φαινότυπος των ενεργοποιημένων λείων μυϊκών κυττάρων είναι κρίσιμος στην σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας, αφού απονσία τους στον χιτώνα αυξάνει τον κίνδυνο για αρτηριακή θρόμβωση (Lamon, 2008).

### **3.2.4 Αιμοπετάλια και θρόμβωση**

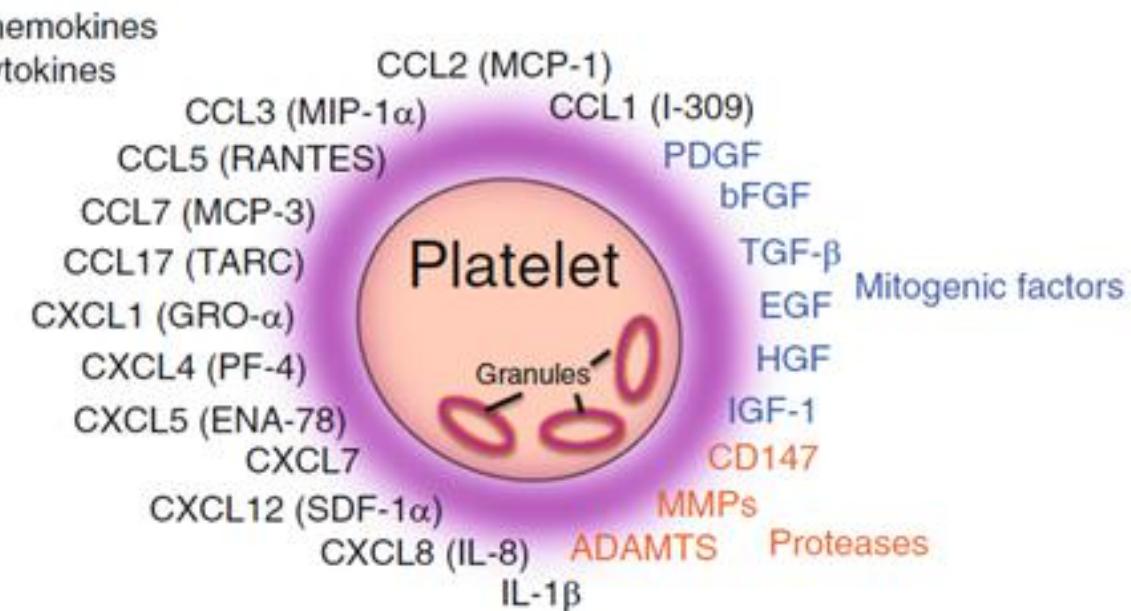
Υπό φυσιολογικές συνθήκες τα αιμοπετάλια κυκλοφορούν στο αγγείο χωρίς σημαντικές αλληλεπιδράσεις με το αγγειακό τοίχωμα μέσω των αγγειοδραστικών ουσιών (NO, προστακυκλίνη) που αυτό εκκρίνει. Ωστόσο, τραυματισμός του ενδοθηλίου και απώλεια της ακεραιότητας του έχει ως αποτέλεσμα την έκθεση του θρομβογενούς υποενδοθηλιακού χώρου που αποτελείται από κολλαγόνο, πρωτεογλυκάνες και σε μικρότερο ποσοστό από φιβρονεκτίνη και λαμινίνη. Η διαδικασία που ακολουθεί περιλαμβάνει την πρόσδεση των αιμοπεταλίων, την ενεργοποίηση και ισχυρή προσκόλληση τους στο αγγειακό τοίχωμα, την δημιουργία συσσωματώματος, την στρατολόγηση περεταίρω αιμοπεταλίων και τελικά την σταθεροποίηση του θρόμβου που δημιουργείται (D Lievens, 2011). Τα αιμοπετάλια προσδένονται στο κολλαγόνο αρχικά με έμμεσους υποδοχείς κολλαγόνου και στη συνέχεια με άμεσους οι οποίοι συμβάλλουν στην ισχυρή προσκόλληση τους. Έμμεσος υποδοχέας είναι ο GPIb-V-IX ο οποίος συνδέεται με τον VWF (von Willebrand factor) που είναι προσδεδεμένος στο κολλαγόνο και προέρχεται από την κυκλοφορία όσο και από τα ενδοθηλιακά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος. Άμεσος υποδοχέας είναι ο GPVI που προσδένεται απευθείας στο κολλαγόνο. Παραδείγματα άλλων άμεσων υποδοχέων για προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο κολλαγόνο είναι η ιντεγκρίνη α2β1

και ο CD36. Η πρόσδεση μάλιστα στον GPVI προκαλεί ένα καταρράκτη μηνυμάτων στα αιμοπετάλια και τελικά την ενεργοποίηση τους και την έκφραση των ιντεγκρινών α2β1 και αΙΙβ3. Μέσω αυτών προωθείται και η συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων και ο σχηματισμός του θρόμβου. Η αλληλεπίδραση των αιμοπεταλίων με το ενδοθήλιο προάγει μια φλεγμονώδη απάντηση από το δεύτερο με αποτέλεσμα να εκφράζεται μία πληθώρα μορίων στο τραυματισμένο ενδοθήλιο η οποία και ενισχύει την προσκόλληση των αιμοπεταλίων της κυκλοφορίας σε αυτό όπως οι P- και E- σελεκτίνες, τα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης ICAM, VCAM, PECAM και χυμοκίνες. Το γεγονός αυτό υποβοηθά την προσέλκυση λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο, των πολλαπλασιασμό τους και την μετανάστευση τους στον ιστό της πλάκας.

Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εκκρίνουν ADP και θρομβοξάνη A2 στον εξωκυττάριο χώρο. Προωθούν επίσης την ενεργοποίηση των γειτονικών αιμοπεταλίων μέσω αυτοκρινών και παρακρινών μηχανισμών με σήματα για την απελευθέρωση ιντεγκρινών. Τοπικά παραγόμενοι προθρομβωτικοί παράγοντες όπως η θρομβίνη συμβάλλουν καθοριστικά στην ενεργοποίηση και συνάρθροιση των αιμοπεταλίων, ενώ η TxA2 με την αγγειοσυσταλτική της δράση διευκολύνει περεταίρω τον σχηματισμό θρόμβου μέσω μείωσης της ταχύτητας ροής του αίματος. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια απελευθερώνουν επίσης χυμοκίνες και P-σελεκτίνη μέσω των οποίων προσελκύουν λευκοκύτταρα και κυρίως μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα στον σχηματιζόμενο θρόμβο όπου και προκύπτει συνάρθροιση αιμοπεταλίων και λευκοκυττάρων. Στην συνέχεια, τα αιμοπετάλια επηρεάζουν την έκφραση του παράγοντα ιστού (TF:tissue factor) ο οποίος παράγεται από τα λευκοκύτταρα και προάγει τον σχηματισμό θρομβίνης η οποία σταθεροποιεί τον θρόμβο και συνεπώς παίζουν κεντρικό ρόλο στην διαδικασία της αρτηριακής θρόμβωσης (Schulz, 2012).

Τέλος, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια έχουν την ικανότητα να εκκρίνουν μια πληθώρα φλεγμονωδών μορίων τα οποία προωθούν την όλη αθηροσκληρωτική διαδικασία και τον σχηματισμό θρόμβου όπως φαίνεται και στο παρακάτω σχήμα.

**Σχήμα 7:** Μόρια που εκκρίνονται από τα αιμοπετάλια κατά τη διάρκεια της αθηρογένεσης



(Πηγή: Schulz, 2012)

### 3.3 Παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων

Οι παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων μπορούν να καταταχτούν και να παρουσιαστούν με διαφορετικούς τρόπους. Μπορούμε να τους χωρίσουμε σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους:

#### 3.3.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου:

- Ηλικία
- Κληρονομικότητα (οικογενειακό ιστορικό)
- Φύλο
- Φυλή

(World Heart Federation)

##### 3.3.1.1 Ηλικία

Η ηλικία είναι ένας μη τροποποιήσιμος, ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Ακόμα και σε μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης στα οποία συγκαταλέγονται οι περισσότεροι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά, η ηλικία συνεχίζει να είναι ένας βασικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου (Dhingra, 2012). Υπάρχουν διάφορα μοντέλα εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου και όλα χρησιμοποιούν την ηλικία ως βασικό

προβλεπτικό παράγοντα όπως για παράδειγμα το Framingham risk score. Το αναμενόμενο λοιπόν είναι ότι με την αύξηση τις ηλικίας υπάρχει και αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ωστόσο ο κίνδυνος για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στην ηλικία των 70 είναι χαμηλότερος. (Dhingra, 2012) από ότι στην ηλικία των 50 εφόσον ο τρόπος ζωής παραμένει σταθερός. Παρομοίως, ο κίνδυνος για στεφανιαία νόσο (Lloyd-Jones, 1999), καρδιακή ανεπάρκεια (Seshadri, 2006), υπέρταση (Vasan, 2002) και εγκεφαλικό (Lloyd-Jones, 2002) δεν συνεχίζει να αυξάνεται ύστερα από ορισμένη ηλικία. Πιθανές εξηγήσεις:

A) έχει μείνει λιγότερος χρόνος για κάποιον μεγάλο σε ηλικία να αναπτύξει καρδιαγγειακή νόσο ενώ είναι πολύ πιο μεγάλος ο σχετικός κίνδυνος θανάτου από άλλες, ανταγωνιστικές αιτίες.

B) αυτοί που είναι μεγάλοι σε ηλικία έχουν γενετικό προφύλ που δρα προστατευτικά στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου, ή έχουν κληρονομικά χαρακτηριστικά που μειώνουν την επίδραση διαφόρων παραγόντων κινδύνου στην καρδιακή τους λειτουργία. (Dhingra, 2012).

Υπάρχει επίσης και η υπόθεση ότι η συμβολή της ηλικίας στα διάφορα πολυπαραγοντικά μοντέλα εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου ίσως στην ουσία να ανακλά την ένταση και την διάρκεια της έκθεσης σε άλλους, κλασσικούς παράγοντες κινδύνου. Αυτό θα σήμαινε ότι, απουσία άλλων παραγόντων κινδύνου, ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά που σχετίζεται με την ηλικία αυτή καθαυτή είναι αισθητά μικρότερος (Sniderman, 2008).

### 3.3.1.2 Φύλο

Οι γυναίκες, σε παγκόσμιο επίπεδο, φαίνεται να εμφανίζουν καθυστερημένη κατά μια περίπου δεκαετία, έναρξη καρδιαγγειακών συμβαμάτων και κυρίως εμφραγμάτων του μυοκαρδίου σε σχέση με τους άνδρες (Anand , 2008) Ταυτόχρονα όμως η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου αυξάνεται ραγδαία στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση (Gordon, 1979). Ο παράγοντας του φύλου αποτελεί έναν από τους βασικούς παράγοντες στα εργαλεία εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου όπως στο Framingham risk score. Ωστόσο, μέχρι και σήμερα διερευνάται η αιτία αυτής της διαφοράς.

Υπάρχουν διάφορες υποθέσεις σχετικά με την καθυστέρηση εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. Η επικρατέστερη είναι η καρδιοπροστατευτική δράση των οιστρογόνων. Τα οιστρογόνα προσφέρουν ορισμένους ευεργετικούς μηχανισμούς όπως: την επαγωγή της μιτοχονδριακής βιογένεσης, την αύξηση της έκφρασης καρδιοπροστατευτικών γονιδίων και την ενεργοποίηση των μονοπατιών του οξειδίου του αζώτου και της νατριουρητικής ορμόνης (Bhupathy, 2010). Ωστόσο, η μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, των οποίων τα επίπεδα οιστρογόνων είναι χαμηλά, διατηρούν για ορισμένο χρονικό διάστημα μικρότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών νόσων σε σχέση με τους άνδρες. Αυτό ίσως μπορεί να

εξηγηθεί αν ληφθούν υπόψη παράγοντες όπως: την έκθεση κατά την διάρκεια της ζωής, τα επίπεδα και την βιοδιαθεσιμότητα της ενεργής ορμόνης, ίσως κάποιο κατώφλι πάνω από το οποίο υπάρχει επίδραση, αλλαγές στο επίπεδο υποδοχέα και άλλα (Carolyn, 2012).

Υπάρχει ωστόσο και εναλλακτική υπόθεση: Ότι δεν είναι τα οιστρογόνα που προσφέρουν κάποιο καρδιοπροστατευτικό πλεονέκτημα στις γυναίκες αλλά τα ανδρογόνα (τεστοστερόνη) που χειροτερεύουν την καρδιακή λειτουργία στους άνδρες θέτοντας τους σε μειονεκτική κατάσταση σε σχέση με αυτές. Πιθανός μηχανισμός είναι η κατασταλτική επίδραση της τεστοστερόνης στο σύστημα του ναριουρητικού πεπτιδίου (Lam, 2011).

Ωστόσο, όποιος και αν είναι ο πραγματικός μηχανισμός δεν πρέπει να παραβλέπεται το γεγονός ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η κύρια αιτία θανάτου τόσο για άντρες όσο και για γυναίκες οπότε η πρόληψη τους είναι πρωτεύουσας σημασίας και για τα δύο φύλα.

### 3.3.1.3 Φυλή

Έχει ειπωθεί το ερώτημα αν η φυλή είναι ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου ή ουσιαστικά σχετίζεται με άλλους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου με συνέπεια να έχει εσφαλμένη συσχέτιση με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σε μια πολύ μεγάλης έκτασης έρευνα στις Ηνωμένες Πολιτείες (Henderson, 2007) έγινε έλεγχος της συσχέτισης της φυλής με την θνητότητα από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή άλλη καρδιαγγειακή νόσο λαμβάνοντας υπόψη τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου. Οι φυλετικές ομάδες που μελετήθηκαν ήταν πέντε: Λευκοί, Αφροαμερικάνοι, Λατίνοι, Ιαπωνέζοι Αμερικάνοι και Χαβανέζοι.

Λαμβάνοντας υπόψη τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου μειώθηκε σημαντικά η διαφοροποίηση ως προς τη θνητότητα από καρδιαγγειακό νόσημα λόγω φυλής. Ωστόσο ακόμα και με αυτή τη προσαρμογή η Αφροαμερικάνες γυναίκες και οι Χαβανέζοι και των δύο φύλων είχαν αυξημένη θνητότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα σε σχέση με τους λευκούς. Αντίθετα οι Ιαπωνέζοι Αμερικάνοι και οι Λατίνοι ανεξαρτήτως φύλου εμφάνισαν μειωμένη θνητότητα.

Ενώ είναι πιθανό το ενδεχόμενο για γενετικά καθορισμένες διαφορές μεταξύ των ατόμων διαφορετικών φυλών που προκαλούν διαφορετική ευαισθησία σε καρδιαγγειακές νόσους, υπάρχουν πολλοί παράγοντες (περιβαλλοντικοί, κοινωνικοί, πολιτισμικοί και οικονομικοί) που δεν μετρήθηκαν, οι οποίοι να εξηγούν ακόμα μεγαλύτερο ή και όλη την μεταβλητότητα στην θνητότητα από καρδιαγγειακή νόσο, με αποτέλεσμα τελικά η φυλή αυτή καθαυτή να επηρεάζει σε ελάχιστο ή μηδενικό βαθμό τη θνητότητα από καρδιαγγειακά.

### 3.3.1.4 Οικογενειακό ιστορικό

Οικογενειακό ιστορικό πρώιμου θανάτου από καρδιαγγειακό νόσημα σχετίζεται σημαντικά και με συνέπεια με αυξημένο κίνδυνο πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου, γεγονός που υποδεικνύει μια πιθανή, κληρονομούμενη καρδιακή ευπάθεια- ευάλωτη (Ranthe, 2012). Επίσης, οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου φαίνεται να είναι όχι μόνο ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου και στα δύο φύλα, αλλά και να έχει συνεργιστική επίδραση με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως για παράδειγμα διαβήτη, κάπνισμα και κακό λιπιδαιμικό προφίλ (Leander, 2001).

### **3.3.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου:**

- Κάπνισμα (ενεργητικό ή/ και παθητικό)
- Υψηλή χοληστερόλη αίματος
- Υπέρταση
- Διαβήτης
- Μειωμένη φυσική δραστηριότητα
- Υπέρβαρο ή παχυσαρκία
- Κοινωνικοί, οικονομικοί, ψυχολογικοί (Thurston, 2013), πολιτισμικοί παράγοντες
- Ανθυγιεινή διατροφή
- Υπερβολική πρόσληψη αλκοόλ

( World Heart Federation, Heart Foundation), (Teramoto, 2013)

Πολλοί από τους παράγοντες συσχετίζονται μεταξύ τους:

Οι κοινωνικοί, πολιτισμικοί, οικονομικοί και ψυχολογικοί παράγοντες αλληλοεπηρεάζονται μεταξύ τους και επηρεάζουν με την σειρά τους παράγοντες του τρόπου ζωής όπως για παράδειγμα την ύπαρξη καπνίσματος, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, το σωματικό βάρος, την διατροφή, πρόσληψη αλκοόλ. Αυτοί οι παράγοντες με την σειρά τους επηρεάζουν άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως την υπέρταση, το λιπιδαιμικό προφίλ και την ανάπτυξη ή όχι διαβήτη. Υπάρχει δηλαδή ένα σύνολο αλληλεξαρτήσεων παραγόντων σε παραπάνω από ένα επίπεδο.

### **3.3.2.1 Κάπνισμα**

Τόσο το ενεργητικό κάπνισμα όσο και η έκθεση σε καπνό από το περιβάλλον (παθητικό κάπνισμα) είναι κύριες παράγοντες προδιάθεσης αλλά και θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο (U.S.

Department of Health and Human Services and Institute of Medicine, 2010, Honjo, 2010). Ακόμα και η κατανάλωση πέντε ή λιγότερων τσιγάρων τη μέρα δείχνει να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου. Η χρήση καπνού φαίνεται να είναι υπεύθυνη για τον θάνατο 5,1 εκατομμυρίων ατόμων καθώς και 0,6 εκατομμυρίων παθητικών καπνιστών το χρόνο (Mathers, 2006 , Öberg, 2011) (WHO, 2012).

Εκτός από καρδιαγγειακή νόσο, το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο και για εγκεφαλικό, καρκίνο των πνευμόνων και περιφερική αγγειοπάθεια (WHO, 2012). Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει χιλιάδες χημικές ουσίες όπως πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες και οξειδωτικά αέρια, που έχουν καρδιοτοξική επίδραση. Ωστόσο για πολλές από αυτές τις ουσίες, ακόμα δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός της τοξικής τους δράσης (Pyrgakis, 2009).

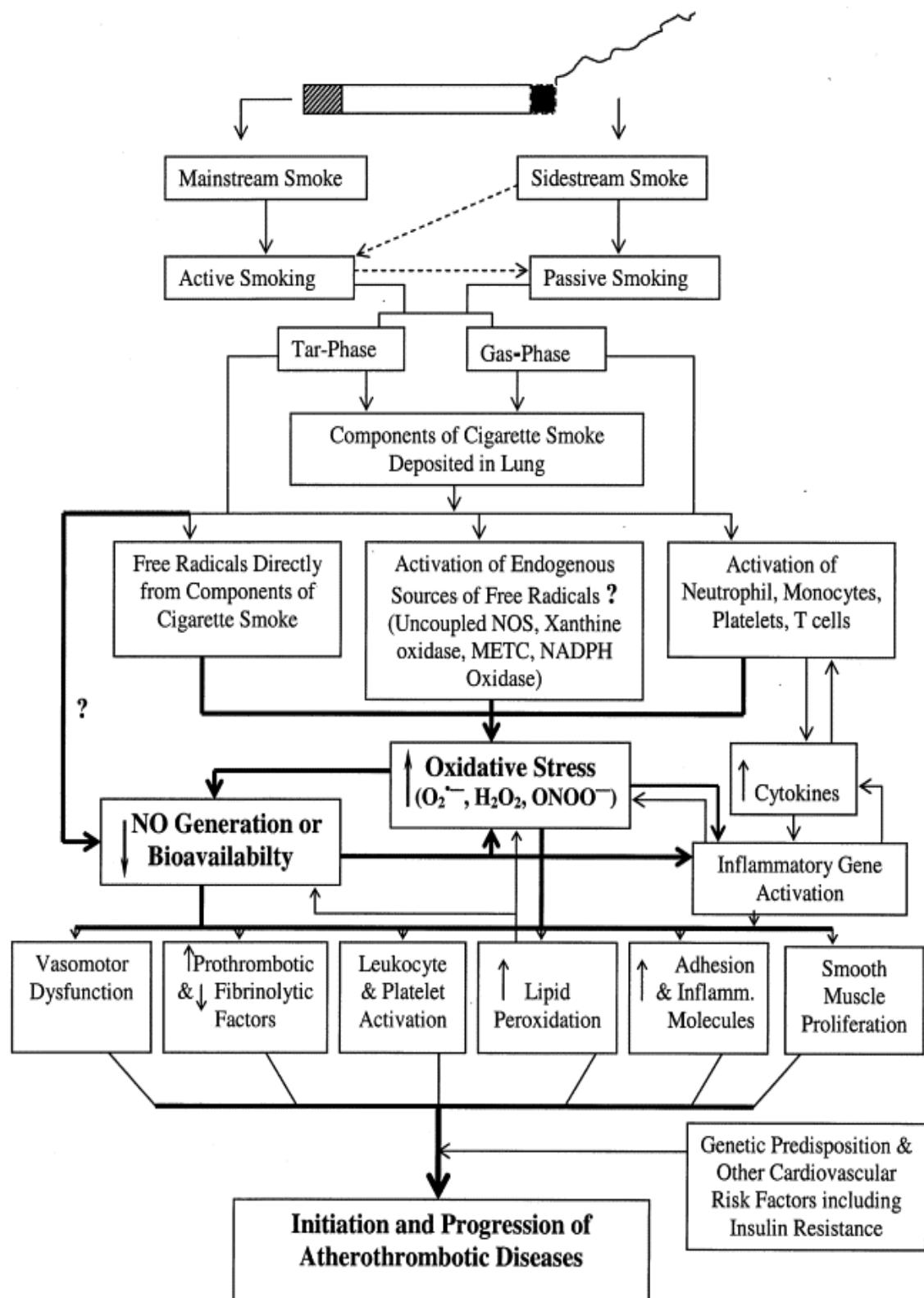
Οι κύριοι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην διαδικασία πρόκλησης οξεών καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι τρείς:

- Ανάπτυξη μιας κατάστασης υπερβολικής πήξης του αίματος που οδηγεί σε θρόμβωση (Ambrose, 2004, review) (Leone, 2007)
- Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με μείωση της απελευθέρωσης και βιοδιαθεσιμότητας διοξειδίου του αζώτου (οξειδωτικό στρες) (Tousoulis, 2012)
- Δημιουργία μιας χρόνιας φλεγμονώδους κατάστασης (αύξηση στα λευκά αιμοσφαίρια και στην C- αντιδρώσα πρωτεΐνη) ως αποτέλεσμα ανοσολογικής αντίδρασης του οργανισμού σε αρκετές τοξίνες που υπάρχουν στον καπνό του τσιγάρου (Lee, 2012)

Η νικοτίνη συμβάλλει και αυτή έμμεσα στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου λόγω της αύξησης της αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού ρυθμού και του κλάσματος εξώθησης (Ambrose, 2004) αλλά κυρίως, μέσω του εθισμού που προκαλεί στον καπνιστή, με αποτέλεσμα την μεγαλύτερη έκθεση τους στις τοξικές ουσίες του καπνού (Pyrgakis, 2009). Παρακάτω δίνεται πίνακας που συνοψίζει τους παραπάνω μηχανισμούς και την αλληλεπίδραση τους (Ambrose, 2004):



**Σχήμα 8:** Μηχανισμοί μέσω των οποίων το κάπνισμα προωθεί την έναρξη και εξέλιξη αθηρογενετικών ασθενειών



(Πηγή: Ambrose , 2004)

Τα τελευταία χρόνια, τα δεδομένα δείχνουν ότι τα γονίδια επηρεάζουν την συμπεριφορά του ανθρώπου στο κάπνισμα, επηρεάζουν το μεταβολισμό της νικοτίνης και συγκεκριμένων

χημικών που παράγονται κατά το άναμμα του τσιγάρου, αυξάνοντας ή μειώνοντας έτσι παθολογικά βιοχημικά μονοπάτια που σχετίζονται με τις αθηρογόνες ιδιότητες του καπνίσματος που αναφέρθηκαν προηγουμένως (Winkelmann, 2010). Αυτό το γεγονός ίσως μπορεί να εξηγήσει γιατί κάποιοι καπνιστές της ίδιας έντασης πεθαίνουν από καρδιαγγειακά ενώ άλλοι παρουσιάζουν αντίσταση (Benowitz, 2003).

### Κάπνισμα και λιπιδαιμικό προφίλ

Ένας άλλος πιθανός τρόπος με τον οποίο το κάπνισμα προάγει την αθηροσκλήρωση ίσως είναι οι αλλαγές που προκαλεί στο λιπιδαιμικό προφίλ. Οι καπνιστές έχουν αρκετά υψηλότερη ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, LDL-C και μικρότερη HDL-C ορού από ότι οι μη καπνιστές. Αυτό ίσως να οφείλεται στην ινσουλινοαντίσταση που σχετίζεται με το κάπνισμα (Gupta, 2006).

#### **3.3.2.2 Υψηλή χοληστερόλη αίματος**

Η ολική χοληστερόλη αίματος αλλά και η LDL χοληστερόλη ως παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου αναφέρθηκαν και περιγράφηκαν εκτενώς στην ενότητα 2.1 της εργασίας. Ο τρόπος με τον οποίο συμμετέχουν στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης και άρα αύξησης του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου αναλύεται στην παράγραφο 3.3 της εργασίας.

#### **3.3.2.3 Υπέρταση**

Η υπέρταση ή αρτηριακή υπέρταση είναι μία χρόνια κλινική κατάσταση όπου η πίεση του αίματος στις αρτηρίες είναι ανεβασμένη (Chobanian, 2003). Υπάρχουν δύο κατηγορίες υπέρτασης, η ιδιοπαθής υπέρταση η οποία δεν έχει προφανή αίτια (Carretero, 2000) αλλά σχετίζεται με τον γονότυπο (Kraja, 2011) και την αλληλεπίδραση του με το περιβάλλον (κατανάλωση άλατος, φυσική δραστηριότητα, πρόσληψη αλκοόλ και άλλα) και η δευτεροπαθής υπέρταση η οποία έχει διάφορες αιτίες με πιο συχνή τη νεφρική νόσο (Bakris, 2009). Άλλες αιτίες είναι: το σύνδρομο Cushing, ο υπερθυρεοειδισμός και υποθυρεοειδισμός, η ακρομεγαλία, ο υπεραλδοστερονισμός, το φαιοχρωμοκύττωμα, η παχυσαρκία, η άπνοια στον ύπνο και η εγκυμοσύνη.

Σύμφωνα με το *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)*, οι κατηγορίες της υπέρτασης χωρίζονται ανάλογα με τη συστολική και διαστολική πίεση ως εξής:

**Πίνακας 8:** Κατηγορίες υπέρτασης βάση το JNC 7

υστολική/ Διαστολική πίεση	NC 7 Κατηγορίες
120/180	υσιολογικά επίπεδα
20- 139/ 80-89	Ιρουπέρταση
140/90	πέρταση
40-160/ 90-99	στάδιο 1
160/ >100	στάδιο 2

Η συσχέτιση της υπέρτασης με την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου και ο ρόλος της στην διαδικασία της αθηροσκλήρωσης είναι αντικείμενο έντονη μελέτης μέχρι και σήμερα. Τα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι τα καρδιαγγειακά συμβάματα έχουν μεγαλύτερη συχνότητα στους υπερτασικούς, ακολουθούν οι προυπερτασικοί και τέλος οι νορμοτασικοί. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι η προυπέρταση αλλά και όλοι τύποι υπέρτασης σχετίζονται σημαντικά με στεφανιαία νόσο αλλά και ισχαιμικό και αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο (Arima, 2012).

Σε ανθρώπους που βρίσκονται στο στάδιο της προυπέρτασης έχει παρατηρηθεί μειωμένη ικανότητα επιδιόρθωσης των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (Giannotti, 2010) καθώς και αυξημένο πάχος του τοιχώματος των αρτηριών και της μάζας της αριστερής κοιλίας (Manios, 2009). Όσον αφορά την υπέρταση, η ασβέστωση της στεφανιαίας αρτηρίας χαρακτηρίζεται ως άμεση ένδειξη βλάβης των στεφανιαίων αρτηριών (Peralta, 2010). Η ασβέστωση αυτή λειτουργεί ως ερέθισμα αγγειακής αναδιαμόρφωσης (Yamamura A, 2012). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μια διαδικασία ίνωσης η οποία είναι βασικό στοιχείο στην αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου και των αρτηριών σε θέσεις προηγούμενης καρδιομυοκυτταρικής νέκρωσης. Ωστόσο η προοδευτική εναπόθεση ινώδους ιστού στον καρδιακό μυ και στις στεφανιαίες αρτηρίες, αρχίζει να τον κάνει δύσκαμπτο με αποτέλεσμα να μη λειτουργεί σωστά (Shahbaz, 2010).

Σύμφωνα με τον *World heart federation*, η υπέρταση προκαλεί μια κατάσταση στρες πάνω στα αιμοφόρα αγγεία προκαλώντας την εξασθένηση τους ή και την απόφραξη τους. Η υπέρταση μπορεί να οδηγήσει σε αθηροσκλήρωση και στένωση των αιμοφόρων αγγείων με αποτέλεσμα αυξημένη πιθανότητα απόφραξης τους από θρόμβους ή κομμάτια λιπαρού υλικού που ξεκολλούν από το ενδοθηλιακό τοίχωμα. Επίσης, βλάβη στις αρτηρίες μπορεί να δημιουργήσει αδύναμα σημεία που μπορούν να υποστούν εύκολη ρήξη ή λεπτά σημεία που μπορούν να ξεκολλήσουν από το αρτηριακό τοίχωμα και να προκαλέσουν ανεύρυσμα.

Νέες μελέτες αποκαλύπτουν συνεχώς νέους μηχανισμούς που συνδέουν την υπέρταση με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, τόσο σε γενετικό επίπεδο όσο και σε βιοχημικό και ορμονικό. Σημαντικό είναι σε αυτό το σημείο να αναφερθεί ότι ορισμένοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η υπέρταση τείνουν να συνυπάρχουν πιο συχνά από ότι θα όριζε η τύχη. Το 40% των ατόμων με ιδιοπαθή υπέρταση έχει και υπερχοληστερολαιμία (Selby, 1991). Γενετικές μελέτες έχουν δείξει μια καθαρή συσχέτιση μεταξύ υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας. Η υπέρταση είναι επίσης διπλάσια σε συχνότητα σε ασθενείς με διαβήτη σε σχέση με μη διαβητικούς ( Haffner, 1998) (Oparil, 2003, review)

### 3.3.2.4 Διαβήτης

Ο διαβήτης είναι μια ομάδα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από υψηλή γλυκόζη αίματος ως αποτέλεσμα έλλειψης ικανότητας του σώματος να παράγει ή/ και να χρησιμοποιεί ινσουλίνη (*American Diabetes Association*). Τρία είναι τα κύρια είδη διαβήτη:

- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 ή ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός διαβήτης. Συνήθως οφείλεται σε ανοσολογική αντίδραση όπου το αμυντικό σύστημα του οργανισμού επιτίθεται στα β κύτταρα του παγκρέατος, τα οποία παράγουν την ινσουλίνη. Στα άτομα αυτά είναι απαραίτητες οι ενέσεις ινσουλίνης σε καθημερινή βάση για έλεγχο της γλυκόζης αίματος ειδάλλως επέρχεται ο θάνατος.
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ή μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης ο οποίος εμφανίζεται στο 90% όλων των περιπτώσεων διαβήτη. Χαρακτηρίζεται από ινσουλινοαντίσταση ή/και σχετική έλλειψη ινσουλίνης. Ο διαβήτης αυτός μπορεί να μείνει χρόνια αδιάγνωστος και να ανακαλυφθεί σε κάποια εξέταση αίματος ή γλυκόζης ούρων ή όταν κάνει την εμφάνιση της κάποια επιπλοκή. Αρχικά, οι άνθρωποι με ΣΔII μπορούν να ρυθμίσουν την κατάσταση τους με άσκηση και κατάλληλη δίαιτα. Ωστόσο, με την πάροδο των ετών θα χρειαστούν φάρμακα και τελικά ινσουλίνη ([www.diabetes.org](http://www.diabetes.org))
- Σακχαρώδης διαβήτης κύησης. Ένα είδος διαβήτη που χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος κατά την κύηση και μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές σε μητέρα και έμβρυο. Περίπου οι μισές από τις γυναίκες που είχαν ΣΔΚ αναπτύσσουν αργότερα και ΣΔII

(*International Diabetes Federation*, [www.idf.org](http://www.idf.org))

Ο επιπολλασμός του διαβήτη παγκοσμίως (όλα τα είδη σε όλες τις ηλικίες) είναι περίπου 6,4% του πληθυσμού ή 285 εκατομμύρια ανθρώπους( Shaw, 2009). Στην Ελλάδα ο επιπολλασμός του διαβήτη είναι ιδιαίτερα υψηλός και φτάνει το 9-10% (*IF, country report*, 2009)

Ο διαβήτης είναι μια κύρια αιτία καρδιακής ασθένειας και εγκεφαλικού. Τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη έχουν 2 με 4 φορές μεγαλύτερα επίπεδα θανάτου από τις παραπάνω ασθένειες σε σχέση με τα άτομα χωρίς διαβήτη (*National Diabetes Fact Sheet*, 2011, Atlanta). Μάλιστα, το NCEP χαρακτηρίζει το διαβήτη ως ανάλογο στεφανιαίας νόσου τοποθετώντας τον στην υψηλότερη κατηγορία παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η συσχέτιση διαβήτη και στεφανιαίας νόσου φαίνεται στα ευρήματα της *Framingham Heart study*, όπου για ίδια ηλικία η παρουσία διαβήτη διπλασιάζει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου στους άντρες και τον τριπλασιάζει στις γυναίκες. Ο διαβήτης παραμένει κύριος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα ακόμα και μετά από προσαρμογή για την ηλικία, υπέρταση, κάπνισμα, υπερχοληστερολαιμία και υπερτροφία αριστερής κοιλίας (Nesto, 2013).

### Διαβήτης και αθηροσκλήρωση

Με την παρουσία διαβήτη η αθηροσκλήρωση επιταχύνεται με αποτέλεσμα μεγάλο εύρος αγγειακής βλάβης. Η παθογένεση αγγειακής βλάβης στον διαβήτη είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφόρων ομοιοστατικών μηχανισμών. Η υπεργλυκαιμία στον διαβήτη συμβάλλει στην αγγειακή βλάβη μέσω τεσσάρων διαφορετικών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης και της αθηροσκλήρωσης.

Σε φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης το κύριο μονοπάτι μεταβολισμού της γλυκόζης είναι η γλυκόλυση. Ωστόσο, στην υπεργλυκαιμία, στα ενδοθηλιακά κύτταρα ο μεταβολισμός της γλυκόζης περνάει από άλλα εναλλακτικά μονοπάτια (αύξηση του μονοπατιού της πολυόλης, αύξηση τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, αυξημένη ενεργοποίηση της ενδοκυττάριας πρωτεΐνικής κινάσης C και αύξηση του μονοπατιού της εξοζαμίνης). Αυτά τα μονοπάτια, σε συνδυασμό με την χρόνια κατάσταση υπεργλυκαιμίας και άλλους αιμοδυναμικούς παράγοντες όπως η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης συμβάλλουν στην δημιουργία αγγειακής βλάβης (Barlovic, 2011).

Τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης σχηματίζουν σύμπλοκα με ειδικές διαμεμβρανικές πρωτεΐνες- υποδοχείς για αυτά οι οποίες βρίσκονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μονοπύρηνα φαγοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα και νευρικά κύτταρα. Τα σύμπλοκα αυτά συμβάλλουν σημαντικά σε όλα τα στάδια της αθηροσκλήρωσης:

- Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Μέσω μείωσης του προστατευτικού για το ενδοθήλιο οξείδιο του αζώτου (Bucala, 1991)
- Επαγωγή της ενδοθηλιακής υπερδιαπερατότητας (Basta, 2004)

- Επαγωγή της μετανάστευσης των μονοκυττάρων στο αγγειακό χιτώνα (Morigi, 1998)
- Επαγωγή της ενδοαγγειακής συσσώρευσης λίπους (Morigi, 1998)
- Επηρεάζουν τη λειτουργία των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων (Sun, 2009)
- Αυξάνουν το οξειδωτικό στρες, αυξάνοντας την έκφραση και λειτουργία της NADPH οξειδάσης (Paget, 1998)
- Συμβάλλει στην ενεργοποίηση της πήξης ( Esposito, 1989)
- Αυξάνει την λειτουργία του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης- αλδοστερόνης

### **3.3.2.5 Φυσική δραστηριότητα**

Η φυσική δραστηριότητα φαίνεται να σχετίζεται αντίστροφα με τη καρδιαγγειακή θνητότητα (Cicero, 2012). Μια αθροιστική, μακροχρόνια φυσική δραστηριότητα έχει προστατευτική επίδραση στην επίπτωση της ολικής αλλά και σχετιζόμενης με καρδιαγγειακά νοσήματα θνητότητας σε σχέση με μια μακροχρόνια έλλειψη σωματικής άσκησης (Shortreed, 2013). Επίσης, υψηλής έντασης φυσικής δραστηριότητα στον ελεύθερο χρόνο φαίνεται να μειώνει το συνολικό κίνδυνο περιστατικού στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικού σε άντρες και γυναίκες από 20 έως 30% ενώ μέτριας φυσικής δραστηριότητας εργασία κατά 10-20% τον κίνδυνο καρδιαγγειακού συμβάματος (Li, 2012, μετανάλυση). Αντίθετα, ο χρόνος του καθιστικού τρόπου ζωής σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και ολικής και λόγω καρδιαγγειακής νόσου θνητότητας. (Wilmot, 2012, μετανάλυση).

Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι η αντίστροφη συσχέτιση της άσκησης με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μεσολαβείται εν μέρει από βιολογικούς παράγοντες όπως φλεγμονώδεις και αιμοστατικούς παράγοντες (CRP και φιβρινογόνο) καθώς και από μεταβολικούς παράγοντες όπως η ολική χοληστερόλη, η HDL-C, και την υπέρταση (Hammer, 2009).

Για υγιείς ενήλικες από 18 έως 65 ετών που δεν πάσχουν από κάποια νόσο ή βρίσκονται σε κατάσταση εγκυμοσύνης, οι επίσημες συστάσεις για άσκηση από την *American Heart Association* είναι οι εξής:

- Τουλάχιστον 30 λεπτά μέτριας έντασης αεροβικής δραστηριότητας, τουλάχιστον 5 μέρες την εβδομάδα με στόχο ένα σύνολο 150 λεπτών ή
- Τουλάχιστον 25 λεπτά έντονης αεροβικής δραστηριότητας τουλάχιστον 3 μέρες με στόχο να σύνολο 75 λεπτών ή
- Ένας συνδυασμός των παραπάνω δύο.

- Και
- Μέτριας προς υψηλής έντασης δραστηριότητα ενδυνάμωσης των μυών τουλάχιστον 2 ή και περισσότερες μέρες την εβδομάδα για επιπρόσθετα οφέλη στην υγεία.

(AHA, 2013)

Τα οφέλη της άσκησης στα αγγεία, βασίζονται στη βελτιωμένη, ενδοθηλιακά μεσολαβούμενη, προκαλούμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή στις σωληνώδεις και μεγαλύτερης αντίστασης αρτηρίες, στον υψηλότερο μυογενή έλεγχο και στην αυξημένη μεταβολική αγγειοδιαστολή σε αρτηρίες μικρής αντίστασης. Επίσης με την άσκηση αυξάνεται η αγγειακή αναγέννηση μέσω αύξησης της κινητοποίησης των προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων. Μάλιστα, έχει παρατηρηθεί βελτιωμένη αγγειοδιαστολή και στην πνευμονική αρτηρία. (Gielen, 2010).

Όσον αφορά τα άμεσα καρδιακά οφέλη, η άσκηση προσφέρει υψηλή αντιοξειδωτική προστασία (Hamilton, 2004) και βελτιωμένη διαστολική και συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας σε χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (Giannuzzi, 2003).

### 3.3.2.6 Υπέρβαρο και παχυσαρκία

Ως υπέρβαρο και παχυσαρκία ορίζεται η μη φυσιολογική ή υπερβολική συγκέντρωση λίπους που μπορεί να επιδεινώσει την υγεία. Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας ορίζουμε κάποιον ως υπέρβαρο όταν έχει δείκτη μάζας σώματος  $25\text{kg}/\text{m}^2$  ή παραπάνω και παχύσαρκο με δείκτη μάζας σώματος  $30\text{kg}/\text{m}^2$  ή παραπάνω. Ο δείκτης μάζας σώματος είναι ένα απλός δείκτη του βάρους προς το ύψος και ορίζεται ως το βάρος ενός ατόμου σε κιλά διαιρούμενο με το τετράγωνο του ύψους του σε μέτρα ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) (WHO, 2013)

Το 2011, περισσότεροι από 1,4 δισεκατομμύρια άνθρωποι άνω των 20 ετών ήταν υπέρβαροι. Από αυτούς, 500 εκατομμύρια ήταν παχύσαρκοι. Ο επιπολλασμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας είναι υψηλός στις ανεπτυγμένες χώρες αλλά αυξάνεται με έντονους ρυθμούς και στις αναπτυσσόμενες.

Το βασικό αίτιο του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας είναι ουσιαστικά η μη ισορροπία στην ενέργεια μεταξύ των θερμίδων που προσλαμβάνονται και των θερμίδων που καταναλώνονται. Σε παγκόσμιο επίπεδο, τις τελευταίες δεκαετίες, έχει επέλθει:

- Μια αύξηση στην πρόσληψη ενεργειακά πυκνών φαγητών υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος και
- Μια αύξηση στην φυσική αδράνεια λόγω του αυξανόμενου καθιστικού τρόπου ζωής.

Εκτός από τη θνητότητα που οφείλεται στο υπέρβαρο και τη παχυσαρκία (2,8 εκατομμύρια το χρόνο), η κατάσταση αυτή συμβάλλει στην ύπαρξη άλλων νόσων όπως καρδιαγγειακή νόσος, διαβήτης και ίσως ορισμένα είδη καρκίνου (WHO, 2013).

### Παχυσαρκία και καρδιαγγειακά

Η παχυσαρκία, η οποία έχει εξελιχθεί σε παγκόσμια επιδημία όπως φαίνεται και παραπάνω, έχει αναγνωριστεί ως κύριος παράγοντας σχετιζόμενος με την καρδιαγγειακή νόσο, αλλά και το διαβήτη και την υπέρταση οι οποίοι αποτελούν με την σειρά τους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών (Mathes, 2011). Με τον τρόπο αυτό, φαίνεται ότι ένα μέρος της αύξησης του κινδύνου καρδιαγγειακών, οφείλεται έμμεσα στην παχυσαρκία μέσω της αυξημένης συχνότητας άλλων παραγόντων κινδύνου (διαβήτη, υπέρταση).

Μία από τις μεταβολικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρο κατά την παχυσαρκία είναι η διατάραξη του μεταβολισμού των λιποπρωτεινών (μειωμένη HDL, υπερτριγλυκεριδαιμία, αύξηση οξειδωμένης LDL) με αποτέλεσμα την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης σχετιζόμενης με στεφανιαία νόσο (Aballay, 2013)

Ένα άλλο χαρακτηριστικό της παχυσαρκίας είναι η χρόνια φλεγμονή. Φλεγμονώδεις διαβιβαστές απελευθερώνονται από τα αδιποκύτταρα με αποτέλεσμα, σε βάθος χρόνου, τα φλεγμονώδη μόρια και κύτταρα να προκαλούν αγγειακές βλάβες οι οποίες οδηγούν σε φαινόμενα αθηροσκλήρωσης (Aballay, 2013)

#### **3.3.2.7 Ανθυγιεινή διατροφή**

Δεν είναι εύκολο να δοθεί συγκεκριμένος ορισμός όσον αφορά τον όρο ανθυγιεινή διατροφή. Υπάρχουν διάφορες ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες όπως:

- Υψηλή κατανάλωση κορεσμένων και τρανς λιπαρών.
- Υψηλή κατανάλωση σακχάρων και απλών υδατανθράκων.
- Υψηλή κατανάλωση άλατος ή τροφίμων πλούσια σε αλάτι.
- Μειωμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών.
- Μειωμένη πρόσληψη φυτικών ινών.
- Υπερβολική πρόσληψη αλκοόλ.

Οι ανθυγιεινές αυτές διατροφικές συνήθειες συνδέονται με τέσσερις από τους πιο σοβαρούς παράγοντες κινδύνου για θάνατο παγκοσμίως: την υψηλή αρτηριακή πίεση, την υψηλή γλυκόζη αίματος, την υψηλή χοληστερόλη, το υπέρβαρο και την παχυσαρκία. (*World heart federation*)

Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας, μια βέλτιστη δίαιτα περιλαμβάνει:

- ισορροπία μεταξύ των θερμίδων που προσλαμβάνονται από τα τρόφιμα και των θερμίδων που καταναλώνονται από τη φυσική δραστηριότητα,
- οι θερμίδες που προέρχονται από τα λίπη να μην ξεπερνούν το 30% των συνολικών θερμίδων και να μην προέρχονται, στο βαθμό που είναι δυνατό, από κορεσμένα και τρανς λιπαρά,
- να περιορίζεται η χρήση της ζάχαρης και του άλατος και
- να είναι αυξημένη η κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών και ξηρών καρπών.

### Ανθυγιεινή διατροφή και καρδιά

Θετικό ισοζύγιο θερμίδων σε μακροχρόνια βάση προκαλεί αύξηση του βάρους, υπέρβαρο και παχυσαρκία, τα οποία με τη σειρά τους αποτελούν σοβαρούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών.

Η υψηλή κατανάλωση άλατος σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού και εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (Strazzullo, 2009, μετανάλυση).

Η κατανάλωση κορεσμένου λίπους έδειχνε να σχετίζεται με την αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου από την μελέτη των 7 χωρών και άλλες μελέτες που ακολούθησαν. Ωστόσο, πιο πρόσφατες μελέτες δεν υποστηρίζουν μια ισχυρή τέτοια συσχέτιση και ίσως αυτή να εξαρτάται από τα είδη των τροφίμων στα οποία υπάρχουν τα κορεσμένα λιπαρά (Otto, 2012).

Υψηλή κατανάλωση τρανς λιπαρών στη δίαιτα έχει δυσμενή επίδραση στη καρδιαγγειακή υγεία. Ωστόσο, ο αποκλεισμός των τρανς λιπαρών δεν είναι ρεαλιστικός ούτε εφικτός στόχος. Η εύρεση καινοτόμων τρόπων για καταπολέμηση των αθηρογενών δράσεων τους ίσως είναι πιο λογική προσέγγιση (Ganguly, 2012).

Η υψηλή κατανάλωση σακχάρων και γλυκών φαίνεται να αυξάνει τόσο έμμεσα όσο και άμεσα τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Έμμεσα επειδή προωθεί την αύξηση του βάρους με αποτέλεσμα το υπέρβαρο και τη παχυσαρκία αλλά και τον σακχαρώδη διαβήτη, τα οποία είναι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Άμεσα, μέσω συσσώρευσης σπλαχνικού λίπους και αθηρογονικής δυσλιπιδαιμίας (Vasanti, 2010).

Αυξημένη κατανάλωση σε φυτικές ίνες σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (Kokubo, 2011). Συνεπώς, μια δίαιτα χαμηλή σε φυτικές ίνες (φρούτα, λαχανικά, δημητριακά) δεν έχει αυτές τις ευεργετικές ιδιότητες. Περίπου 1,7 εκατομμύρια θάνατοι παγκοσμίως οφείλονται σε χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών (WHO).

### **3.3.2.8 Υπερβολική πρόσληψη αλκοόλ**

Ελαφριά προς μέτρια κατανάλωση αλκοόλ έχει συσχετιστεί με μείωση της θνητότητας από καρδιαγγειακή νόσο αλλά και της ολικής θνησιμότητας (Ronksley, 2011). Οι πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων το αλκοόλ ασκεί τις ευεργετικές του ιδιότητες είναι: η αύξηση της HDL-C, η μείωση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, η μείωση της μυοκαρδιακής ισχαιμίας και επαναιμάτωσης, η αύξηση της αγγειοδιαστολής που οφείλεται στα κύτταρα του ενδοθηλίου, χαμηλότερα επίπεδα πλάσματος του παράγοντα πήξεως VII και ινωδογόνου, η αυξημένη ινωδόλυση, τα υψηλότερα επίπεδα κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου, καθώς και οι ευεργετικές δράσεις των πολυφαινολών (Constanzo, 2010).

Ωστόσο, η κατάχρηση αλκοόλ, ή ευκαιριακή άμετρη κατανάλωση του, και η κατανάλωση του εκτός γευμάτων έχουν συσχετιστεί με πολλές αρνητικές επιπτώσεις όπως: εμβρυϊκό αλκοολικό σύνδρομο, κίρρωση του ήπατος, παγκρεατίτιδα, ορισμένες μορφές καρκίνου, μυοκαρδιοπάθεια, καρδιακή αρρυθμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, υπέρταση, αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπερβολικό βάρος, δηλητηρίαση από οινόπνευμα, εθισμό (Corrao, 2004) αλλά και κολπική μαρμαρυγή ανάμεσα σε άτομα με καρδιαγγειακή νόσο (Lianq, 2012). Μάλιστα, ανάμεσα σε καρδιαγγειακούς ασθενείς, εκείνοι που κάνουν ευκαιριακή υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ έχουν διπλάσιο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας ή ολικής θνησιμότητας σε σχέση με τακτικούς καταναλωτές.

Η ευκαιριακή και υπέρμετρη κατανάλωση αλκοόλ έχει συσχετιστεί με πολύ αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Bagnardi, 2008, μετανάλυση). Το γεγονός αυτό, ενισχύεται από την συσχέτιση της υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ με κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο που αναφέρθηκαν προηγουμένως (υπέρταση, υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερβολικό βάρος). Για τον λόγο αυτό η *American Heart Association* (AHA) προειδοποιεί τους ανθρώπους να μην αρχίσουν να πίνουν εφόσον δεν το πίνουν ήδη.

## **4. Σκοπός**

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η διερεύνηση της συσχέτισης της μεσογειακής διατροφής αλλά και του λιπιδαιμικού προφίλ στον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο και την δεκαετή καρδιαγγειακή επίπτωση μέσω στατιστικής επεξεργασίας των στοιχείων 3042 εθελοντών που συμμετείχαν στην επιδημιολογική μελέτη ATTIKH.

## **5.Μεθοδολογία**

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

### **5.1 Δείγμα της μελέτης**

Το δείγμα της μελέτης περιελάμβανε 3042 άτομα από τους 4056 που κλήθηκαν τυχαία (75% συμμετοχή), από τον Μάιο του 2001 μέχρι τον Αύγουστο του 2002, να συμμετάσχουν στη μελέτη. Το επιδιωκόμενο τελικό μέγεθος του δείγματος προέκυψε ύστερα από ανάλυση στατιστικής ισχύος, ούτως ώστε να επιτρέπεται σε προοπτική παρακολούθηση 10 ετών, η αποτίμηση διαφορών μεγαλύτερων από 10% στον εκτιμούμενο σχετικό κίνδυνο, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μικρότερης του 0,05 (τιμή p) και με στατιστική ισχύ > 80%, για ελέγχους δύο κατευθύνσεων. Η δειγματοληψία ήταν τυχαία, και στρωματοποιημένη ανά πόλη (με βάση τον πληθυσμό των Δήμων και Κοινοτήτων της Υπερνομαρχίας Αττικής, καθώς επίσης και των νομαρχιών Ανατολικής και Δυτικής Αττικής), ηλικιακή κατηγορία και φύλο. Με βάση την πληθυσμιακή στρωματοποίηση της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας της Ελλάδος (Ε.Σ.Υ.Ε.) δημιουργήθηκαν «χάρτες» ανά περιοχή μελέτης, έτσι ώστε να προσδιορίζεται επακριβώς ο πληθυσμός-στόχος. Η συνεισφορά των ευρύτερων περιοχών της ΑΤΤΙΚΗΣ στο τελικό δείγμα της μελέτης ήταν η εξής:

- Δήμος Αθηναίων (20%),
- Δήμος Πειραιώς (8%),
- ευρύτερη περιφέρεια πρωτεύουσας (41%),
- «υπόλοιπο» ΑΤΤΙΚΗΣ (29%) και
- νήσοι Σαρωνικού (2%).

Στο δείγμα συμπεριλήφθηκαν άτομα αστικών, ημιαστικών και αγροτικών περιοχών. Καθώς στην Αττική διαβιεί περίπου το 40% του πληθυσμού ολόκληρης της χώρας (Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε. 2001), τα αποτελέσματα και επαγόμενα συμπεράσματα από τη μελέτη -και με δεδομένη την αντιπροσώπευση στο δείγμα και ημιαστικών και αγροτικών περιοχών- δύνανται να θεωρούνται γενικεύσιμα για όλη την ηπειρωτική Ελλάδα, το δε δείγμα αντιπροσωπευτικό αφού παρατηρήθηκαν ελάσσονες μόνο, μη στατιστικά σημαντικές διαφορές, ως προς την κατανομή του φύλου και της ηλικίας ανάμεσα στο δείγμα και στον ελληνικό πληθυσμό.

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

Από το δείγμα των 3042 ατόμων που τελικώς ανταποκρίθηκαν στο κάλεσμα της μελέτης «ΑΤΤΙΚΗ», **1514** ήταν **άνδρες** (48%) και **1528 γυναίκες** (52%). Οι άνδρες είχαν ηλικία από 18 ως 87 έτη ενώ οι γυναίκες 18-89 έτη. Στον πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζεται η ηλικιακή κατανομή των ανδρών και γυναικών του δείγματος.

**Πίνακας 9:** Ηλικιακή κατανομή ανδρών και γυναικών της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ

		γυναίκες	Άνδρες	Σύνολο
Ηλικιακή ομάδα	35	80	33	<b>13</b>
		4,9%	2,0%	<b>3,4%</b>
	5 - 45	00	85	<b>85</b>
		6,2%	5,4%	<b>5,8%</b>
	5 - 55	76	34	<b>10</b>
		4,6%	8,7%	<b>6,6%</b>
	5 - 65	09	23	<b>32</b>
		3,7%	4,7%	<b>4,2%</b>
	5 - 75	26	7	<b>23</b>
		,2%	,4%	<b>,3%</b>
	75	7	2	<b>9</b>
		<b>,4%</b>	<b>,8%</b>	<b>,6%</b>

Ανά ηλικιακή κατηγορία αποτυπώνεται ο απόλυτος αριθμός αλλά και το ποσοστό των συμμετεχόντων επί των γυναικών, επί των ανδρών και επί του συνόλου.

Τα διάφορα στοιχεία συγκεντρώθηκαν μέσω συνεντεύξεων με την χρήση τυποποιημένου ερωτηματολογίου, από τους ερευνητές πεδίου (καρδιολόγους, διαιτολόγους και νοσηλευτές). Στη συνέχεια, τα στοιχεία κωδικοποιήθηκαν σε στατιστική βάση δεδομένων που σχεδιάστηκε για τον σκοπό της μελέτης «ATTIKH». Μετά την λήψη της συνέντευξης, αποκλείστηκαν από την μελέτη άτομα με ιστορικό καρδιαγγειακής ή άλλης αθηροσκληρωτικής νόσου καθώς και άτομα με γνωστή κακοήθεια. Οι συμμετέχοντες δεν έπασχαν από καμία οξεία νόσο, όπως απλό κοινό κρυολόγημα, οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού, οδοντικά προβλήματα επιπληγμένα με φλεγμονή, άλλου είδους οξείες λοιμώξεις-φλεγμονές ή κακώσεις, ούτε είχαν υποστεί οποιαδήποτε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή ελάσσονα χειρουργική πράξη, μία εβδομάδα προ της έναρξης της μελέτης.

## 5.2 Βιοηθική

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

## 5.3 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά

Συνολικά στην μελέτη «ATTIKH» μελετήθηκαν:

- δημογραφικά στοιχεία (π.χ. φύλο, ηλικία, μορφωτικό επίπεδο, εισόδημα)
- καθημερινές ατομικές συνήθειες (φυσική δραστηριότητα και άσκηση, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ κλπ)
- διατροφικές συνήθειες
- σωματομετρικά στοιχεία (π.χ. βάρος, ύψος, δείκτης μάζας σώματος, περίμετρος μέσης και ισχίων)
- ιατρικό κληρονομικό ιστορικό (ειδικά περί καρδιαγγειακής νόσου και σχετικών παραγόντων κινδύνου)
- ατομικό αναμνηστικό και φαρμακευτική αγωγή (με ιδιαίτερη μνεία σε ενδεχόμενη αντιυπερτασική, αντιδιαβητική ή αντιλιπιδαιμική αγωγή)
- ψυχολογική εκτίμηση
- και παρακλινικές-εργαστηριακές παράμετροι (αιματολογικές εξετάσεις, γενετικοί δείκτες και ηλεκτροκαρδιογράφημα).

Στην παρούσα διατριβή το ενδιαφέρον εστιάστηκε στο κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο και στην σχέση του με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, διατροφικές και λοιπές συνήθειες.

Ακολούθως λοιπόν, εξετάζονται αναλυτικά, μόνον αυτοί οι παράγοντες που αξιοποιήθηκαν από την παρούσα διατριβή και όσοι κρίθηκαν πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες στην προαναφερόμενη σχέση.

### 5.3.1 Κοινωνικοοικονομικές μεταβλητές

Ως προς το μορφωτικό τους επίπεδο, οι συμμετέχοντες κατατάχτηκαν σε

- χαμηλό: < 9 έτη σπουδών
- μέσο: 10-12 έτη (εκπαίδευση άνω της υποχρεωτικής, δηλαδή, Λύκειο ή τεχνικές σχολές)
- υψηλό: >12 ετών (πανεπιστημιακές ή άλλες ανώτερες / ανώτατες σχολές).
- Το μέσο ετήσιο δηλωθέν εισόδημα κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριών ετών καταγράφηκε και το οικονομικό επίπεδο των συμμετεχόντων ταξινομήθηκε σε τέσσερις ομάδες:
  - χαμηλό: <8.000 ευρώ,
  - μεσαίο: 8.000-10.000 ευρώ,
  - υψηλό: >10.000 ευρώ

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να συζητηθεί ότι προκειμένου να αξιολογηθεί ακριβέστερα το KOE, αναπτύχθηκε ένας σύνθετος δείκτης του KOE συνδυάζοντας την εκπαίδευση (πρώτα) και το εισόδημα (μετά). Πολλοί επιστήμονες έχουν προτείνει ότι η διαστρωμάτωση του KOE μέσω του μορφωτικού επιπέδου, και κατόπιν, μέσω του εισοδήματος παρέχει μια καλύτερη κατανόηση της τρέχοντος κοινωνικοοικονομικής κατάστασης των ατόμων. Παραδείγματος χάριν, ένα ιδιαίτερα μορφωμένο άτομο μπορεί, σε μια συγκεκριμένη φάση της ζωής του, να είναι άνεργο, έχοντας κατά συνέπεια χαμηλό εισόδημα. Επιπλέον, η διαστρωμάτωση του KOE χρησιμοποιώντας μόνο ένα δείκτη μπορεί να παράγει παραπλανητικά αποτελέσματα ή να παρέχει λιγότερες πληροφορίες (Winkleby, 1992).

### 5.3.2 Αποτίμηση του τρόπου ζωής

Ως καπνιστές ορίστηκαν αυτοί που κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο ημερησίως. Αυτοί που ορίστηκαν ως περιστασιακοί καπνιστές (λιγότερα από επτά τσιγάρα ανά εβδομάδα) καταγράφηκαν και συνδυάστηκαν με τους καπνιστές, λόγω του μικρού τους αριθμού. Ως μη καπνιστές, θεωρήθηκαν αυτοί που δεν δοκίμασαν στη ζωή τους ούτε ένα τσιγάρο και ως πρώην καπνιστές ορίστηκαν αυτοί που είχαν διακόψει το κάπνισμα, τουλάχιστον ένα χρόνο πριν την

ένταξή τους στη μελέτη. Οι σχετικές πληροφορίες σχετικά με τις καπνιστικές συνήθειες συλλέχθηκαν με βάση τυποποιημένο ερωτηματολόγιο που σχεδιάστηκε ειδικά για τη μελέτη (διερευνώντας τα έτη καπνίσματος, τον ημερήσιο αριθμό τσιγάρων, τα αίτια διακοπής καθώς επίσης και την έκθεση σε παθητικό κάπνισμα). Για την πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση, ο αριθμός των τσιγάρων αποδόθηκε σε πακέτα-χρόνια (αριθμός πακέτων τσιγάρων/ημέρα επί χρόνια καπνίσματος), προσαρμοσμένα σε περιεχόμενο νικοτίνης 0,8 mg/τσιγάρο.

Όσον αφορά την εκτίμηση της σωματικής δραστηριότητας, χρησιμοποιήθηκε μια συνοπτική έκδοση του Διεθνούς Ερωτηματολογίου Φυσικής Δραστηριότητας (*International Physical Activity Questionnaire IPAQ*). Καταρχήν, λήφθηκε υπόψη η συχνότητα (φορές ανά εβδομάδα), η διάρκεια (λεπτά ανά φορά) και η ένταση της φυσικής δραστηριότητας, κατά την τελευταία χρονική περίοδο. Η ένταση της σωματικής δραστηριότητας βαθμονομήθηκε με ποιοτικούς όρους σε ελαφρά (<4Kcal/λεπτό, χαρακτηριστική δραστηριοτήτων όπως το αργό βάδισμα, η στατική ποδηλασία, οι ελαφρές διατάσεις κλπ), μέτρια (4-7 Kcal/λεπτό: π.χ. γοργό περπάτημα, ποδήλατο υπαίθρου, κολύμβηση μέτριας έντασης) και έντονη (>7 Kcal/λεπτό: έντονο βάδισμα σε ανωφέρεια, τρέξιμο μεγάλων αποστάσεων, γρήγορη ή αγωνιστική ποδηλασία, γρήγορη κολύμβηση ελεύθερου στυλ κλπ). Οι συμμετέχοντες οι οποίοι δεν δήλωσαν σωματική δραστηριότητα, ορίστηκαν ως φυσικά ανενεργοί (δηλαδή, ότι διάγουν καθιστική ζωή). Για όλους τους υπόλοιπους, πολλαπλασιάζοντας την εβδομαδιαία συχνότητα, με τη διάρκεια και την ένταση της φυσικής δραστηριότητας, υπολογίστηκε ένας ειδικός δείκτης, το μεταβολικό ισοδύναμο ανά λεπτό άσκησης, για διάρκεια μίας εβδομάδας ή MET (όπου 1 MET αντιστοιχεί στο οξυγόνο που χρησιμοποιεί το σώμα όταν κάθεται).

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

- χαμηλής φυσικής δραστηριότητας (1<sup>ο</sup> τριτημόριο)
- μεσαίας φυσικής δραστηριότητας (2<sup>ο</sup> τριτημόριο)
- υψηλής φυσικής δραστηριότητας (3<sup>ο</sup> τριτημόριο).
- Στην κατηγορία μεσαίας φυσικής δραστηριότητας κατατάχθηκαν όσοι ανέφεραν ένα από τα τρία ακόλουθα κριτήρια:
  - Περισσότερες από τρεις μέρες έντονης δραστηριότητας τουλάχιστον 20 λεπτών/ημέρα ή
  - Περισσότερες από πέντε μέρες μέτριας δραστηριότητας ή περπατήματος τουλάχιστον 30 λεπτών/ημέρα ή

- Περισσότερες από πέντε μέρες συνδυασμού βαδίσματος και μέτριας ή έντονης δραστηριότητας που να ξεπερνά τα 600 μεταβολικά ισοδύναμα το λεπτό ανά εβδομάδα.

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

### 5.3.3 Διατροφικές συνήθειες

#### 5.3.3.1 Διατροφική αξιολόγηση

Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών στηρίχθηκε σε ένα έγκυρο ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο εβδομαδιαίας καταγραφής της συχνότητας κατανάλωσης των τροφίμων, που συμπληρώθηκε από τους συμμετέχοντες, με την βοήθεια εκπαιδευμένων ατόμων<sup>1</sup>. Το ερωτηματολόγιο προερχόταν από το εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και είναι το ίδιο με αυτό που χρησιμοποιείται και για το Ελληνικό τμήμα της μελέτης Ευρωπαϊκής Προοπτικής Έρευνας για τον Καρκίνο και την διατροφή (EPIC) (Gnardellis, 1995, Katsouyanni K, 1997).

Ζητήθηκε από όλους τους συμμετέχοντες να αναφέρουν τη μέση ημερήσια ή εβδομαδιαία πρόσληψη διαφόρων τροφίμων που κατανάλωναν στην διάρκεια των τελευταίων δώδεκα μηνών, καθώς και το μέγεθος της μερίδας αυτών (μικρή, μεσαία και μεγάλη, σε σύγκριση με αυτής του εστιατορίου). Κατόπιν, η συχνότητα κατανάλωσης κάθε τροφίμου ποσοτικοποιήθηκε κατά προσέγγιση, αποδιδόμενη σε φορές ανά μήνα. Έτσι, η ημερήσια κατανάλωση πολλαπλασιάστηκε επί τριάντα και η εβδομαδιαία επί τέσσερα ενώ μηδενική τιμή αποδόθηκε σε τρόφιμα που

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

καταναλώνονταν σπάνια ή ουδέποτε. Η κατανάλωση αλκοόλ μετρήθηκε με ποτήρια του κρασιού (100 ml) και ποσοτικοποιήθηκε αναλόγως της πρόσληψης αιθανόλης (γραμμάρια ανά ποτό). Ένα ποτήρι του κρασιού ισοδυναμούσε με συγκέντρωση αιθανόλης 12%.

Τα στοιχεία που καταγράφηκαν συμπεριλαμβάνονταν 156 φαγητά και ποτά που συνηθίζεται να καταναλώνονται στην Ελλάδα που περιέχονταν στο ερωτηματολόγιο ορισμένα από τα οποία είναι τα ακόλουθα: ψωμί (λευκό ή ολικής άλεσης), δημητριακά, ρύζι, πατάτες, ζυμαρικά μαγειρεμένα με διάφορους τρόπους (με κιμά, με σάλτσα ντομάτας άλλες σάλτσες), φρούτα (μπανάνα, μήλο, πορτοκάλι, αχλάδι, καρπούζι, πεπόνι, μανταρίνια, φράουλες σύκα, ανανάς, φρούτα αποξηραμένα ή κομπόστα και άλλα), λαχανικά τόσο ωμά (ντομάτα, αγγούρι, καρότα, μαρούλι και άλλα) όσο και μαγειρεμένα (κολοκυθάκια, αγκινάρα, πράσινα χόρτα, σπανάκι και άλλα), διάφορα είδη σαλάτας (ταραμοσαλάτα, ρώσικη, μελιτζανοσαλάτα, χωριάτικη και άλλες), όσπρια (φακές, ρεβίθια, φασόλια και άλλα), μυρωδικά, γαλακτοκομικά (γάλα, γιαούρτι, τυρί, κρέμες) με κατηγοριοποίηση ως προς τη περιεκτικότητα σε λίπος, κρεατικά (κοτόπουλο, χοιρινό, βοδινό, αρνί, κεφτεδάκια, σουβλάκια, συκώτι και άλλα), ψάρια, αβγά, διάφορα είδη πιτών (τυρόπιτα, σπανακόπιτα, κρεατόπιτα και άλλα) γλυκά (κέικ, μπισκότα, σοκολάτες, παγωτά, γλυκίσματα, μπακλαβάς, κανταΐφι, γαλακτομπούρεκο, χαλβάς, ραβανί και άλλα), διάφορα λίπη (διάφοροι τύποι λαδιού, βούτυρο, μαργαρίνη) αφεψήματα (καφές, τσάι, χαμομήλι, αναψυκτικά) και αλκοολούχα ποτά (μπύρα, ουίσκι, βότκα/τζίν, κονιάκ/ μπράντι, ούζο και άλλα ποτά). Όσον αφορά τα μη αλκοολούχα ποτά και ροφήματα, υπήρχαν ερωτήσεις σχετικά με την κατανάλωση διαφόρων ειδών καφέ και τσαγιού. Όλα τα είδη καφέ (στιγμαίος, «ελληνικός», φίλτρου ή καπουτσίνο) προσαρμόστηκαν σε όγκο 150 mL και συγκέντρωση καφεΐνης 27,5%. Επίσης, καταγράφηκε η κατανάλωση καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεΐνε), αναψυκτικών που περιείχαν καφεΐνη και η κατανάλωση ροφήματος σοκολάτας.

Υπάρχουν ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο μαγειρέματος των φαγητών (τηγανητό, ψητό, στη σχάρα, είδος λίπους που χρησιμοποιείται), ερωτήσεις για το είδος της δίαιτας που ακολουθείται (ελεύθερη, νηστεία, δίαιτα για υπέρταση, για αλλεργία, για εγκυμοσύνη και άλλες) καθώς και ερωτήσεις σχετικές με συμπληρώματα διατροφής που μπορεί να χρησιμοποιεί ο εθελοντής.

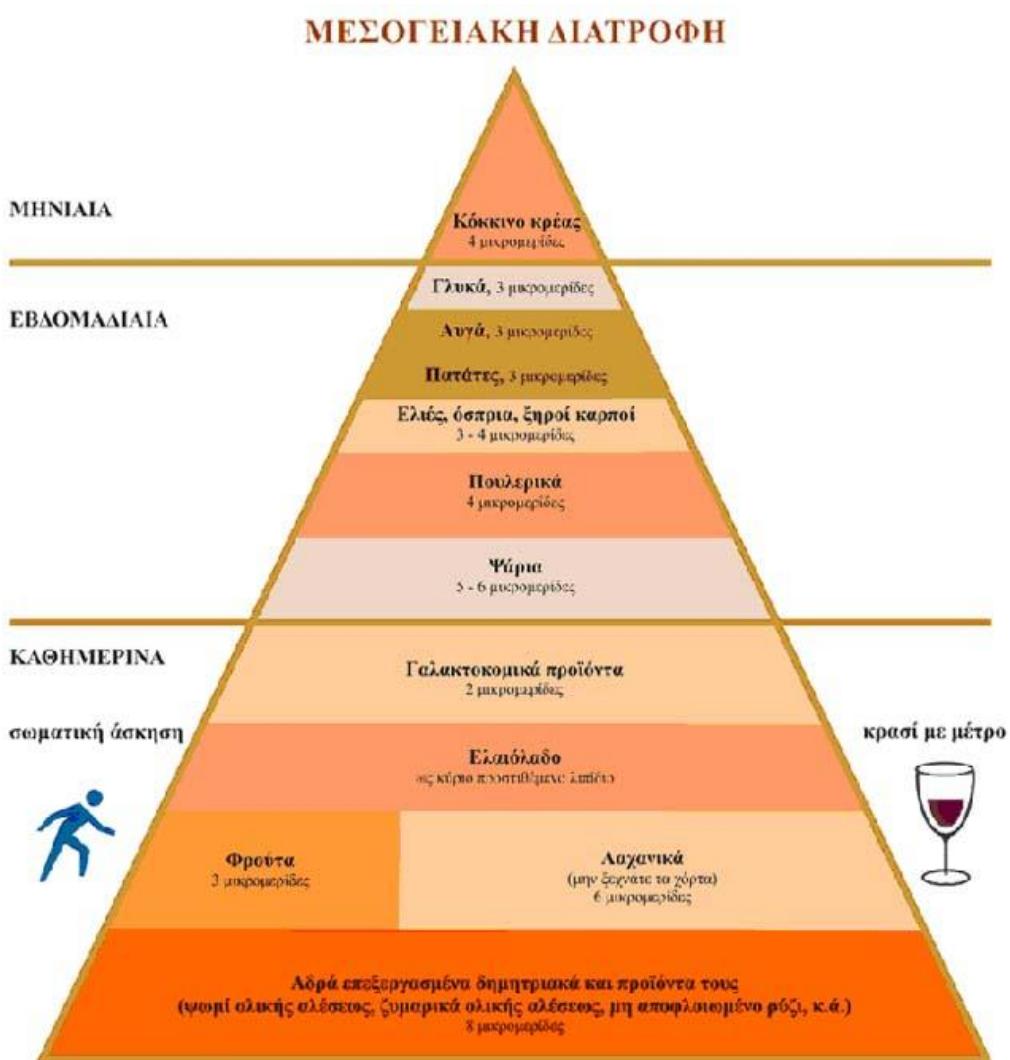
### 5.3.3.2 Δείκτης αποτίμησης προσήλωσης στην Μεσογειακή δίαιτα (MedDietScore)

Προκειμένου να περιγραφεί το σύνολο της διατροφικής πρόσληψης, χρησιμοποιήθηκαν σύνθετοι πίνακες βαθμολόγησης, που είναι απαραίτητοι για την εκτίμηση επιδημιολογικών συσχετίσεων. Στις διάφορες συσχετίσεις τα τρόφιμα παρουσιάζονται συχνά ομαδοποιημένα (π.χ.

γαλακτοκομικά, φρούτα, λαχανικά). Ωστόσο, στο επίκεντρο της μελέτης και των διαφόρων συσχετίσεων βρέθηκε κυρίως η Μεσογειακή δίαιτα.

Το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο ορίστηκε σύμφωνα με την διατροφική πυραμίδα, που έχει προταθεί από το Ανώτατο Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας του Υπουργείου Υγείας και Πρόνοιας (SSHC Ministry of Health 1999). Στην βάση της πυραμίδας τοποθετούνται τα συχνά καταναλισκόμενα τρόφιμα και στην κορυφή τα σπανίως (βλέπε εικόνα). Στο πρότυπο αυτό, βασική πηγή λίπους είναι το ελαιόλαδο (ίσως και άνω του 40% της ολικής ενεργειακής πρόσληψης προέρχεται από το λίπος, ενώ είναι χαρακτηριστική και η υψηλή αναλογία μονοακόρεστων προς κορεσμένα λίπη). Ειδοποιό επίσης στοιχείο του μεσογειακού προτύπου είναι και η μέτρια κατανάλωση οίνου (1-2 κρασοπότηρα ημερησίως, συνοδευτικά συνήθως των γευμάτων). Επιπλέον, παρόλο που η κατανάλωση γάλακτος είναι περιορισμένη, η κατανάλωση τυριού (κυρίως φέτας) και γιαουρτιού είναι σχετικά υψηλές.

**Σχήμα 9:** Μεσογειακή πυραμίδα (Πηγή: SSHC Ministry of Health 1999)



- Αναλυτικότερα, το συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο συνίσταται σε:
- καθημερινή κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών και προϊόντων τους (ψωμί ολικής αλέσεως, ζυμαρικά, ρύζι κλπ), λαχανικών (2-3 μερίδες/ημέρα), φρούτων (6 μερίδες/ημέρα), ελαιολάδου (ως κύριου λίπους της διατροφής) και γαλακτοκομικών προϊόντων (1-2 μερίδες /ημέρα),
- εβδομαδιαία κατανάλωση ψαριών (4-5 μερίδες/εβδομάδα), πουλερικών (3-4 μερίδες/εβδομάδα), όσπριων, ελιών και ξηρών καρπών (3 μερίδες/εβδομάδα), πατατών, αυγών και γλυκών (3-4 μερίδες /εβδομάδα),
- μηνιαία κατανάλωση κόκκινου κρέατος και προϊόντων αυτού (4-5 μερίδες /μήνα).

Αρχικά, ακολουθώντας την λογική της Μεσογειακής πυραμίδας εκτιμήθηκε η κατανάλωση 11 ομάδων τροφίμων (με γνώμονα ότι οι τροφές της ίδιας ομάδας έχουν παρόμοια επίπεδα μακροθρεπτικών και ειδικών συστατικών), προκειμένου για κάθε άτομο να υπολογιστεί ο δείκτης αποτίμησης προσήλωσης στην Μεσογειακή δίαιτα (εύρος 0-55). Οι 11 ομάδες ήταν: Μη επεξεργασμένα σιτηρά, Πατάτες, Φρούτα, Λαχανικά, Όσπρια, Ψάρια, Κόκκινο κρέας και παράγωγα του, Πουλερικά, Πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα (τυρί, γιαούρτι, γάλα), Χρήση ελαιολάδου στο μαγείρεμα (φορές/εβδομάδα) και Αλκοολούχα ποτά (ml/μέρα, όπου 100 ml= 12 gr αιθανόλης). Ο δείκτης προέκυπτε ως το άθροισμα των επί μέρους βαθμολογιών για τροφές κοντά και μακριά από το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο (Willett WC, 1995) καθώς και για το αλκοόλ. Όσο υψηλότερο το διατροφικό σκορ, τόσο μεγαλύτερη η προσήλωση στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο (Panagiotakos, 2006). Πιο συγκεκριμένα, τροφές που χαρακτηρίζουν την Μεσογειακή δίαιτα (π.χ. φρούτα ή λαχανικά, όπως αναλύθηκε παραπάνω) βαθμολογήθηκαν με:

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

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

Όσον αφορά τη χρήση αλκοόλ, δόθηκε

- βαθμολογία 5, για κατανάλωση λιγότερων από 3 ποτήρια κρασιού/ημέρα (300ml),
- βαθμολογία 0, για κατανάλωση περισσότερων από 7 ποτήρια κρασιού/ημέρα ή μηδενικής κατανάλωσης και
- βαθμολογία 1-4, για τις ενδιάμεσες καταναλώσεις.

Για την ακριβέστερη αριθμητική απεικόνιση της διατροφής των συμμετεχόντων χρησιμοποιήθηκαν σύνθετες βαθμολογίες, οι οποίες είναι απαραίτητες για την αξιολόγηση των επιδημιολογικών συσχετίσεων. Έτσι, χρησιμοποιήθηκε μια τροποποιημένη έκδοση του αρχικού MedDietScore (εύρος 0-55) (Panagiotakos, 2006). Στην τροποποιημένη βαθμολογία που χρησιμοποιήθηκε, στην κατανάλωση πατάτας δόθηκε βαθμολογία 5 για τη συνιστώμενη πρόσληψη των 3-4 μερίδων την εβδομάδα (*SSH Ministry of Health 1999*), βαθμολογία 4 δόθηκε για 1-2 μερίδες την εβδομάδα, και βαθμολογίες 0 ;έως 3 δόθηκαν για σπάνια, συχνή, πολύ συχνή και καθημερινή κατανάλωση, αντίστοιχα. Προκειμένου να υπολογιστεί ο δείκτης αποτίμησης προσήλωσης στην Μεσογειακή δίαιτα, η διατροφική αξιολόγηση επαναλήφθηκε στο ίδιο δείγμα. Βάσει πινάκων σύνθεσης τροφίμων, υπολογίστηκε επίσης, η ημερήσια ολική ενεργειακή πρόσληψη των συμμετεχόντων (σε kcal) και το ποσοστό συνεισφοράς κάθε μακροθρεπτικού (Trichopoulou, 1992, Trichopoulou, 2003). Ειδικά για τα λίπη, υπολογίστηκε η ημερήσια πρόσληψη λίπους (σε γραμμάρια), προερχόμενη από κάθε τύπο, με βάση τον βαθμό κορεσμού του (κορεσμένα, μονοακόρεστα, πολυακόρεστα) και ο λόγος μονοακόρεστων προς κορεσμένα (Trichopoulou, 1993).

### **5.3.4 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά**

Το ύψος των ατόμων μετρήθηκε μια φορά, στρογγυλοποιημένο στο πλησιέστερο μισό του εκατοστού του μέτρου. Κατά την μέτρηση του αναστήματος, τα άτομα του δείγματος δεν έφεραν υποδήματα, είχαν την πλάτη ίσια και ακουμπισμένη σε μέτρο του τοίχου και τους οφθαλμούς να κοιτάζουν ίσια εμπρός. Το βάρος των ατόμων -χωρίς υποδήματα, με ελαφρά ένδυση- μετρήθηκε μια φορά, με ράβδο εξισορρόπησης. Η ζυγαριά ρυθμιζόταν και ελεγχόταν πριν και μετά από κάθε ζύγιση. Οι μετρήσεις στρογγυλοποιήθηκαν στην πλησιέστερη εκατοντάδα γραμμαρίων. Στη συνέχεια, ο δείκτης μάζας σώματος (Δ.Μ.Σ.) υπολογίστηκε ως το πηλίκο του βάρους (σε χιλιόγραμμα) προς το τετράγωνο του ύψους (σε μέτρα). Σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες, ως παχυσαρκία ορίζεται δείκτης μάζας σώματος  $> 29,9 \text{ Kg/m}^2$  ενώ υπέρβαρο χαρακτηρίζεται το άτομο με δείκτη μάζας σώματος  $25-29,9 \text{ Kg/m}^2$  (WHO 1997). Μετρήθηκε επίσης η περίμετρος μέσης σε εκατοστά (στο μέσο μεταξύ 12<sup>οων</sup> πλευρού και λαγόνιας ακρολοφίας), καθώς και η περίμετρος ισχίων, στο πιο προεξέχον σημείο. Οι περίμετροι αυτές χρησιμοποιήθηκαν για την

εκτίμηση της κεντρικής παχυσαρκίας. Ως κεντρική παχυσαρκία ορίστηκε ο λόγος περίμετρος μέσης προς περίμετρο ισχίων (Π.Μ/Π.Ι.)  $\geq 0,95$  στους άνδρες και  $\geq 0,8$  στις γυναίκες (Dobbelsteyn, 2001).

### 5.3.5 Κλινικά χαρακτηριστικά

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

Ως υπερχοληστερολαιμία ορίστηκαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης νηστείας  $>200$  mg/dl ή η λήψη υπολιπιδαιμικών φαρμάκων (NCEP 2002). Η ύπαρξη επιπέδων σακχάρου νηστείας  $>125$  mg/dl ή αντιδιαβητικής -διαιτητικής ή φαρμακευτικής- αγωγής έθετε την διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη ενώ καθώς υπήρχαν δεδομένα μόνο για τη γλυκόζη νηστείας, ως προδιαβήτης ορίστηκε η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) για τιμές σακχάρου 100-125 mg/dl (ADA 2006). Ως μεταβολικό σύνδρομο ορίστηκε η συνύπαρξη τουλάχιστον τριών χαρακτηριστικών από τα εξής: α) κεντρικού τύπου παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης για τους άνδρες  $>102$  cm και για τις γυναίκες  $>88$  cm), β) τριγλυκερίδια ορού  $>150$  mg/dl (ή χρήση φαρμάκων για υπερτριγλυκεριδαιμία) γ) HDL-χοληστερόλη  $<40$  mg/dl στους άνδρες και  $<50$  mg/dl στις γυναίκες (ή χρήση αναλόγων φαρμάκων) δ) συστολική αρτηριακή πίεση  $\geq 130$  ή διαστολική  $\geq 85$  mmHg (ή αντιυπερτασική αγωγή) και ε) επίπεδα γλυκόζης νηστείας  $>100$  mg (ή χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων) (Grundy, 2005).

### **5.3.6 Εργαστηριακές μετρήσεις**

Τα δείγματα του αίματος λήφθηκαν μεταξύ 8 και 10 πμ., σε καθιστή θέση μετά από 12ωρη νηστεία και αποχή από το αλκοόλ. Η βιοχημική ανάλυση διενεργήθηκε, για όλες τις περιπτώσεις, στο ίδιο εργαστήριο, που πληροί τα κριτήρια των Εργαστηρίων Αναφοράς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Η γενική εξέταση αίματος διενεργήθηκε με χρήση αυτόματου αιματολογικού αναλυτή H<sub>1</sub> ή H<sub>2</sub> της Medicon. Οι βιοχημικές εξετάσεις: ολική χοληστερόλη ορού (mg/dl), HDL-χοληστερόλη (mg/dl) και τριγλυκερίδια (mg/dl), μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας χρωματογραφική ενζυμική μέθοδο σε έναν αυτόματο αναλυτή Technicon RA-1000 (Dade Behring, Marburg, Germany). Η LDL χοληστερόλη υπολογίστηκε με τη χρήση του τύπου Friedewald: {ολική χοληστερόλη} – {HDL χοληστερόλη} – 1/5 (τριγλυκερίδια) (Friedewald, 1972). Υπάρχει εσωτερικός ποιοτικός έλεγχος για την αξιολόγηση της εγκυρότητας των μεθόδων μέτρησης της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της HDL. Οι συντελεστές μεταβλητότητας των επιπέδων χοληστερόλης δεν υπερβαίνουν το 9%, των τριγλυκεριδίων το 4%, της HDL το 4% και των ηπατικών ενζύμων το 5%. Η οξειδωμένη LDL-χοληστερόλη (U/L) μετρήθηκε στο πλάσμα με τη χρήση ενζυμικά-προσδεδεμένου αντιδραστηρίου, σε δοκιμασία ανοσοαπορρόφησης (Mercodia AB, Uppsala, Sweden) και τεχνική ELISA. Το αναμενόμενο εύρος τιμών της οξειδωμένης LDL ήταν 30 -120 U/L και οι συντελεστές μεταβλητότητας δεν ξεπερνούσαν το 3%. Τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (mg/dl) μετρήθηκαν αμέσως μετά την λήψη, με αναλυτή Beckman Glucose Analyzer. Οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης (μU/ml) μετρήθηκαν με ανοσοδοκιμασία (RIA-100, Pharmacia Co., Erlangen, Germany), με ακρίβεια 12% για τα χαμηλά (3 μU/ml) και 5% για τα υψηλά (90 μU/ml) επίπεδα ορού, με συντελεστή μεταβλητότητας 9%.

## **6. Αποτελέσματα**

Στο κεφάλαιο αυτό θα διερευνηθεί η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ μεσογειακής διατροφής και λιπιδαιμικού προφίλ με τον δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως αυτός εκτιμάται από τον δείκτη Hellenic SCORE. Θα διερευνηθεί επίσης η ύπαρξη συσχέτισης της μεσογειακής διατροφής και του λιπιδαιμικού προφίλ με την δεκαετή καρδιαγγειακή επίπτωση, όπως αυτή υπολογίζεται μέσω των νέων περιπτώσεων καρδιαγγειακής νόσου μετά από 10 χρόνια εφαρμογής της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ.

### **6.1 Καρδιαγγειακός κίνδυνος δεκαετίας και η σχέση του με την μεσογειακή δίαιτα και το λιπιδαιμικό προφίλ**

#### **6.1.1 Hellenic Score**

Το Hellenic Score είναι ένα στατιστικό μοντέλο που προσπαθεί να εκτιμήσει τον δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο για θανάσιμα καρδιαγγειακά συμβάντα στον ελληνικό πληθυσμό με βάση το φύλο, την ηλικία, τις καπνιστικές συνήθειες, την ολική χοληστερόλη και την συστολική πίεση. Το μοντέλο αυτό είναι το αποτέλεσμα της προσπάθειας για μαθηματική βαθμονόμηση του επιχειρήματος ESC SCORE, ένα αντίστοιχο εργαλείο το οποίο όμως βασίστηκε σε μη ελληνικά δεδομένα θνησιμότητας από καρδιαγγειακά. Το Hellenic Score βασίστηκε στο μοντέλο αυτό ενώ η βαθμονόμηση του, ώστε αυτό να έχει καλή εφαρμογή με τα ελληνικά δεδομένα, έγινε με χρήση των δεδομένων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, τη περίοδο 2001-2002.

#### **6.1.2 Μεσογειακή δίαιτα και δεκαετής καρδιαγγειακός κίνδυνος**

Αρχικά παρατίθενται οι συχνότητες των δημογραφικών, ανθρωπομετρικών, κλινικών και συμπεριφοριστικών μεταβλητών του δείγματος οι οποίες από τη διεθνή βιβλιογραφία φαίνεται να σχετίζονται με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου καθώς βέβαια και οι προς εξέταση μεταβλητές. Η παράθεση των συχνοτήτων των διαφόρων μεταβλητών γίνεται με καταμερισμό των παρατηρήσεων στις τρεις ομάδες καρδιαγγειακού κινδύνου (ομάδα χαμηλού, μέτριου και υψηλού κινδύνου) με βάση τον δείκτη του Hellenic SCORE (το οποίο και ταυτίζεται με τον εκτιμώμενο δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο). Παρουσιάζει επίσης την ύπαρξη ή όχι συσχέτισης της κάθε μεταβλητής με τον εκτιμώμενο δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο. Αυτός ο έλεγχος διενεργήθηκε για τις ποιοτικές μεταβλητές μέσω του κριτηρίου  $\chi^2$  ενώ για τις ποσοτικές μέσω t-test (για κανονική κατανομή) ή Mann-Whitney (για μη κανονική κατανομή) αν και σε αυτή την περίπτωση δεν εξετάζεται τόσο η ύπαρξη συσχέτισης όσο η ύπαρξη διαφοράς του μέσου όρου της κάθε μεταβλητής στις τρεις διαφορετικές υποομάδες του δείγματος. Για τιμές p μικρότερες του 0,05 τόσο στο κριτήριο  $\chi^2$  όσο και στο t-test και το Mann-Whitney τεστ, έχουμε μια στατιστικά

σημαντική ένδειξη για κάποιου είδους συσχέτιση μεταξύ της εκάστοτε μεταβλητής και της εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.

**Πίνακας 1 αποτελεσμάτων:** Χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων ανά κατηγορία καρδιαγγειακού κινδύνου

Μεταβλητές	Ζαμηλός κίνδυνος	Ψηλός κίνδυνος	
	-7%	7%	
Ιλικία	$1,76 \pm 11,01$	$8,89 \pm 6,35$	0,001
Χύλο αντρες	314 (50,5%)	2 (45%)	,044
Νικογενειακό ιστορικό Ναι	78 (28,3%)	3 (24,6%)	,424
ΑΜΣ	$5,94 \pm 4,45$	$7,37 \pm 3,71$	0,001
Ιαχυσαρκία Ναι	54 (17,4%)	4 (24,7%)	0,001
Αόγος μέσης- γοφών	$1,857 \pm 0,11$	$1,90 \pm 0,11$	0,001
Περχοληστερολαϊμία Ναι	84 (37,2%)	18 (56,3%)	0,001
Ιακχαρώδης διαβήτης Ναι	25 (4,7%)	5 (22%)	0,001
Πέρταση Ναι	38 (25,7%)	17 (59,6%)	0,001
Ψυσική δραστηριότητα Πλάχιστα ενεργός	731 (65,2%)	40 (62%)	
Μέτρια αερόβια	31 (23,8%)	08 (27,9%)	
Εντονη αερόβια	56 (5,4%)	7 (9,6%)	0,001
Αερόβια και αντιστάσεις	37 (5,2%)	(0,5%)	

Απνισμα			
Ναι	535 (58%)	64 (42,4%)	0,001
MeddietScore	7 ± 6,4	1 ± 6,8	0,001
Ημάδα Μεσογειακής διατροφής			
Μακριά	23 (27,2%)	90 (74,9%)	0,001
Κοντά	25 (34,8%)	0 (23,3%)	
Ιολύ κοντά	007 (37,9%)	(1,8%)	
τη μεσογειακή δίαιτα			
LDL-χοληστερόλη(mg/dl)	20 ± 37	37± 35	0,001
Εξειδωμένη LDL(mg/dl)	8 ± 26	3 ± 27	,001
IDL- χοληστερόλη(mg/dl)	8,5 ±15	7,8 ±12	,414
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	13 ± 86,5	49 ± 80	0,001*
Ηλική χοληστερόλη ορού (mg/dl)	90 ± 41	14 ±39	0,001
Ζρόνια εκπαίδευσης (έτη)	2,5 ± 3,5	± 3,5	0,001
Ηικογενειακή κατάσταση			
γαμος	59 (24,8%)	3 (3,4%)	
Ιαντρεμένος	841 (69,3%)	04 (78,6%)	0,001
ιαζευγμένος	14 (4,3%)	2 (3,4%)	
ζοίρος	1 (1,5%)	8 (19,9%)	
Ηικονομική κατάσταση			
Ιολύ κακή	31 (19,4%)	6 (32,7%)	,001
τωχή	62 (32,9%)	4 (36,6%)	
καλή	01 (35,2%)	8 (28,7%)	
Ιολύ καλή	15 (12,6%)	(2%)	
CRP (mg/dl)	,87± 2,4	,51± 2,56	0,001

Έλεγχος συσχέτισης με τον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο με  $\chi^2$  για τις ποιοτικές μεταβλητές, t-test για τις ποσοτικές με κανονική κατανομή μεταβλητές και Mann-Whitney για τα τριγλυκερίδια που είναι συνεχής μεταβλητή με μη κανονική κατανομή.

Οστόσο, οι παραπάνω συσχετίσεις δεν μπορούν να ερμηνευθούν ως σχέση αιτίας-αποτελέσματος, αφού δεν λαμβάνουν υπόψη τις διάφορες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μεταβλητών μεταξύ τους και άρα υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να είναι πλασματικές.

Ποιες από τις παραπάνω μεταβλητές είναι στατιστικά σημαντικές στον προσδιορισμό του δεκαετούς καρδιαγγειακού κινδύνου και ποια η ποσοτική τους συσχέτιση με αυτόν; Για την απάντηση αυτού του ερωτήματος η πλέον κατάλληλη μέθοδος είναι η λογιστική παλινδρόμηση με

εξαρτημένη μεταβλητή το Hellenic Score και ανεξάρτητες τις μεταβλητές που αποδεδειγμένα επηρεάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο καθώς και αυτές των οποίων διερευνάται η ύπαρξη συσχέτισης με αυτόν.

Λόγω των πολλαπλών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των μεταβλητών στο δείγμα αλλά και τον πληθυσμό, ως ανεξάρτητες μεταβλητές τοποθετούνται αρχικά οι μεταβλητές που αποδεδειγμένα σχετίζονται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (ηλικία, φύλο, οικογενειακό ιστορικό, διαβήτης, υπέρταση, κάπνισμα) ενώ στη συνέχεια τοποθετούνται οι λιγότερο αποδεδειγμένα σχετιζόμενες και οι εξεταζόμενες μεταβλητές (μεσογειακή δίαιτα, LDL-χοληστερόλη) ενώ σε κάθε εφαρμογή της λογιστικής παλινδρόμησης δεν τοποθετούνται ταυτόχρονα ομογενείς μεταβλητές όπως για παράδειγμα παχυσαρκία-ομάδα ΔΜΣ ή υπερχοληστερολαιμία-ολική χοληστερόλη-HDL-χοληστερόλη καθώς η φυσική μεταξύ τους συσχέτιση τις καθιστά λιγότερο στατιστικά σημαντικές και αποδυναμώνει τη σχέση της καθεμίας με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

### Εφαρμογή της λογιστικής παλινδρόμησης

Το Hellenic Score είναι μια συνεχής μεταβλητή. Στην λογιστική παλινδρόμηση ωστόσο χρησιμοποιούνται πάντα δίτιμες μεταβλητές ως εξαρτημένες (με πιθανά αποτελέσματα 0 ή 1). Για να ξεπεραστεί αυτό το εμπόδιο θεωρήθηκε ως 0 ο χαμηλός 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος (συμβατικά Hellenic Score  $\leq 7\%$ ) ενώ ως 1 θεωρήθηκε ο υψηλός 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος (συμβατικά Hellenic Score  $> 7\%$ ). Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο οι συχνότητες των μεταβλητών παρατέθηκαν με βάση την κατάταξη μιας παρατήρησης στην ομάδα χαμηλού κινδύνου (με Hellenic Score  $\leq 7\%$ ) και υψηλού κινδύνου (με Hellenic Score  $> 7\%$ ).

Για την εφαρμογή της λογιστικής παλινδρόμησης έπρεπε να σχηματιστούν δύο ομάδες χαμηλού κινδύνου και όχι τρείς όπως αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία και τις κατευθυντήριες γραμμές της ευρωπαϊκής ένωσης με ομάδα χαμηλού κινδύνου (0-5%), ομάδα μέτριου κινδύνου (5-15%) και υψηλού κινδύνου ( $> 15\%$ ). Συνεπώς ως κατώφλι θα έπρεπε να επιλεχθεί μια τιμή ανάμεσα στο 5% και 15% καρδιαγγειακού κινδύνου. Θα έπρεπε όμως ταυτόχρονα, ο διαχωρισμός με βάση την τιμή αυτή να αφήνει αρκετές παρατηρήσεις και στις δύο ομάδες (χαμηλός-υψηλός κινδύνους) περίπου 80-20 και όχι λιγότερο ως προς την ομάδα υψηλού κινδύνου. Με βάση τις πληροφορίες αυτές επιλέχθηκε ως κατώφλι η τιμή 7% του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Ακολουθεί η δημιουργία του μοντέλου της λογιστικής παλινδρόμησης και στη συνέχεια η διερεύνηση της σχέσης μεσογειακής δίαιτας και λιπιδαιμικού προφίλ με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

**Πίνακας 2 αποτελεσμάτων :** Αποτελέσματα λογιστικής παλινδρόμησης όπου εξετάσθηκε η συσχέτιση δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών, με τον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως αυτός μετρήθηκε με το HellenicSCORE.

	p(B) χειρικός λόγος	% Διάστημα εμπιστοσύνης για χειρικό λόγο		αμηλό μηλό
		αμηλό	μηλό	
Λικία (έτη)	000	582	416	,767
άλο (Γυναίκα/ Άντρας)	246	098	600	,338
κογενειακό Ιστορικό (αι/ Όχι)	154	426	131	,379
πέρταση χι/Ναι)	003	088	754	,762
αβήτης χι/Ναι)	092	347	101	,190
ήγος μέσης-γοφών αθαρός αριθμός)	852	510	020	4,477
νσικής δραστηριότητα (αι/ όχι)	385	660	259	,683
άπνισμα Ναι/ Όχι)	939	962	353	,621
RP	104	175	67	,427
τερχοληστερολαιμία χι/Ναι)	01	783	369	,456

eddietscore (0-55)	547	981	902	066
χρόνια σπουδών (έτη)	202	920	810	045

Εξαρτημένη μεταβλητή ο καρδιαγγειακός κίνδυνος με τιμή 0 ως χαμηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος( Hellenic Score $\leq$ 7%) και 1 ως υψηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος (Hellenic Score $>$ 7%)

Στο μοντέλο αυτό στατιστικά σημαντικές μεταβλητές ( $p<0,05$ ) είναι η ηλικία, η υπέρταση και η υπερχοληστερολαιμία. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι οι παραπάνω μεταβλητές είναι σημαντικές στη κατάταξη ενός ατόμου σε μία από τις δύο ομάδες καρδιαγγειακού κινδύνου (χαμηλός, υψηλός κίνδυνος) Το υπόδειγμα βρίσκει καλή εφαρμογή στα δεδομένα (από Hosmer-Lemeshow test).

Τα expB των μεταβλητών είναι στην ουσία οι σχετικοί τους λόγοι, οι οποίοι έχουν συγκεκριμένο τρόπο ερμηνείας. Ωστόσο, επειδή η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ είναι προοπτική, έχουμε τη δυνατότητα των σχετικού λόγου να τον ερμηνεύουμε πλέον ως σχετικό κίνδυνο. Περισσότερα πάνω στο θέμα αυτό αναφέρονται στο κομμάτι των συμπερασμάτων.

Έτσι, από τα expB (Σχετικούς λόγους) των μεταβλητών συμπεραίνουμε ότι:

Η ηλικία έχει σχετικό λόγο ίσο με 1,582. Αυτό σημαίνει ότι για αύξηση της ηλικίας κατά ένα χρόνο, αυξάνεται κατά 58% ο δεκαετής καρδιαγγειακός κίνδυνος που είχε κάποιος τον προηγούμενο χρόνο.

Η υπέρταση έχει σχετικό λόγο ίσο με 5,088. Αυτό σημαίνει ότι κάποιος ο οποίος είναι υπερτασικός έχει 5 φορές μεγαλύτερο 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο από ότι ένας νοσμοτασικός.

Η υπερχοληστερολαιμία έχει σχετικό λόγο ίσο με 3,783. Αυτό σημαίνει ότι κάποιος ο οποίος είναι υπερλιπιδαιμικός έχει 3,8 φορές μεγαλύτερο 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με κάποιον ο οποίος έχει φυσιολογικά επίπεδα χοληστερόλης.

Έτσι εκτός από τις στατιστικά σημαντικές μεταβλητές, έχουμε και μία ακόμα ενδεικτικά σημαντική μεταβλητή, τη CRP, με επιβαρυντικό ρόλο στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου αν και δεν μπορούμε να ποσοτικοποιήσουμε το γεγονός αυτό.

### 6.1.3 Λιπιδαιμικό προφίλ και δεκαετής καρδιαγγειακός κίνδυνος

Στη συνέχεια θα μελετηθεί στο ίδιο μοντέλο η επίδραση του λιπιδαιμικού προφίλ στο δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο. Μέσω τεσσάρων ζευγών λογιστικών παλινδρομήσεων θα εξεταστεί η ύπαρξη ή όχι συσχέτισης της κάθε παραμέτρου του λιπιδαιμικού προφίλ με τον δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο ελέγχοντας ταυτόχρονα εάν αυτή η επίδραση παραμένει

στατιστικά σημαντική ακόμα και όταν συμπεριλαμβάνεται ή όχι, ο παράγοντας της μεσογειακής διατροφής στο μοντέλο. Οι ανεξάρτητες μεταβλητές που περιλαμβάνονται είναι ίδιες με το μοντέλο που παρατίθεται παραπάνω, χωρίς όμως τον παράγοντα της υπερχοληστερολαιμίας καθώς οι μεταβλητή αυτή είναι σχετιζόμενη εκ φύσεως με τους δείκτες του λιπιδαιμικού προφίλ και αποτελεί τεχνητό συγχυτικό παράγοντα. Για το λόγο αυτό δεν θα συμπεριληφθεί στις παλινδρομήσεις που ακολουθούν.

Η ολική χοληστερόλη, όταν συμπεριλαμβάνεται η μεσογειακή διατροφή στο μοντέλο φαίνεται να είναι μη στατιστικά σημαντική. Ωστόσο μπορούμε να την χαρακτηρίσουμε ενδεικτικά σημαντική λόγω του αρκετά χαμηλού p που έχει (p=0,076). Όταν δεν συμπεριλαμβάνεται η μεσογειακή δίαιτα στο μοντέλο, η χοληστερόλη είναι στατιστικά σημαντικός παράγοντας του μοντέλου (p=0,014) με επιβαρυντικό ρόλο για τον δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο. Έχει σχετικό λόγο 1,049 δηλαδή υπάρχει αύξηση κατά 5% για αύξηση κατά 1mg ολικής χοληστερόλης, της πιθανότητας κάποιος να ενταχτεί στην ομάδα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η HDL- χοληστερόλη, τόσο όταν συμπεριλαμβάνεται όσο και όταν δεν συμπεριλαμβάνεται η μεσογειακή δίαιτα στο μοντέλο, είναι μη στατιστικά σημαντικός παράγοντας του μοντέλου (p=0,694 και p=0,232 αντίστοιχα).

Η LDL- χοληστερόλη είναι δομικό συστατικό του μοντέλου του HellenicScore και για το λόγο αυτό δεν υπάρχει νόημα στην διερεύνηση της σχέσης της με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Η οξειδωμένη LDL δεν αποτελεί εξαίρεση. Τόσο όταν συμπεριλαμβάνεται όσο και όταν δεν συμπεριλαμβάνεται η μεσογειακή δίαιτα στο μοντέλο, είναι μη στατιστικά σημαντικός παράγοντας του μοντέλου (p=0,919 και p=0,437 αντίστοιχα).

Το ίδιο ισχύει με τα τριγλυκερίδια. Τόσο όταν συμπεριλαμβάνεται όσο και όταν δεν συμπεριλαμβάνεται η μεσογειακή δίαιτα στο μοντέλο, είναι μη στατιστικά σημαντικός παράγοντας του μοντέλου (p=0,415 και p=0,504 αντίστοιχα).

**Πίνακας 3 αποτελεσμάτων:** Στατιστική σημαντικότητα και σχετικός λόγος των δεικτών του λιπιδαιμικού προφίλ ως προς την κατάταξη ενός ατόμου στην ομάδα χαμηλού ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

λιπιδαιμικοί δείκτες	υμπεριλαμβάνοντας ον παράγοντα της εσογειακής διατροφής		χωρίς αράγοντα εσογειακής ιατροφής	τον	
χετικός λόγος			χετικό λόγος		

Όλική χοληστερόλη	,109	,076	<b>,049</b>	<b>,014</b>
IDL- χοληστερόλη	,960	,694	,049	,232
Οξειδωμένη LDL	,997	,919	,022	,437
βιγλυκερίδια	,993	,415	,996	,504

## 6.2 Εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος vs Επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου

Το γεγονός αυτό φαίνεται εάν εφαρμοστεί ένας έλεγχος συσχέτισης μεταξύ των γκρουπ δεκαετούς καρδιαγγειακού κινδύνου και της παρατηρούμενης δεκαετούς καρδιαγγειακής επίπτωσης ή με άλλα λόγια μια αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του HellenicSCORE και της ικανότητας του να προβλέπει τα πραγματικά περιστατικά μη θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος. Αυτό επιτυγχάνεται με την εφαρμογή του κριτηρίου  $\chi^2$ .

**Πίνακας 4 αποτελεσμάτων:** Πίνακας συνάφειας- διασταύρωσης μεταξύ κατάταξης στις ομάδες καρδιαγγειακού και εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου

Σύναφεια καρδιαγγειακού κίνδυνου με εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου		Ιφάνιση Καρδιαγγειακής νόσου		Ινολο ανά αμμή
		ΟΙ	ΕΜ, ΑΕΕ / άλλη ΚΑΝ	
χμηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος ( $\leq 7\%$ )	οιθμός	78	,5	,63
	οσοστό % στην φάνιση καρδιαγγειακής σου	,3%	,9%	,8%
μηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος ( $> 7\%$ )	οιθμός	2	,4	,6
	οσοστό % στην φάνιση καρδιαγγειακής σου	,7%	,1%	,2%
Ινολο ανά στήλη		10	,9	,09

\*ΟΕΜ: οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΚΑΝ: καρδιαγγειακή νόσος

**Πίνακας 5 αποτελεσμάτων:** τεστ Pearson  $\chi^2$  για έλεγχο συσχέτισης δύο ποιοτικών μεταβλητών

	μή	
--	----	--

$\chi^2$	8,993	0,001
αριθμός έγκυρων περιπτώσεων	09	

Από την εφαρμογή του παραπάνω κριτηρίου βλέπουμε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και κατάταξης των εθελοντών στις ομάδες καρδιαγγειακού ρίσκου ( $p<0,001$ ) μέσω του Hellenic SCORE. Παρατηρούμε ωστόσο ότι η ομάδα χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ( $\leq 7\%$ ) συγκαταλέγει το 92% των εθελοντών οι οποίοι τελικά δεν εμφάνισαν κάποια καρδιαγγειακή νόσο. Αυτό υποδεικνύει μια πολύ καλή ικανότητα του Hellenic Score να προβλέπει τους υγιείς. Αντίθετα, στην ομάδα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ( $>7\%$ ) συγκαταλέγεται μόλις το 38% εκείνων που θα νοσήσουν ενώ το υπόλοιπο 62% βρίσκεται στην ομάδα χαμηλού κινδύνου. Αυτό υποδεικνύει μια μέτρια ικανότητα του Hellenic Score όπως το έχουμε χωρίσει σε δύο κατηγορίες, να προβλέπει αυτούς που θα νοσήσουν.

Συνεπώς τι πρέπει να εφαρμοστεί στην κλινική πράξη; Από ποιο κατώφλι και πάνω πρέπει να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα κατά της εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου; Όσο πιο υψηλό είναι το κατώφλι (ανάμεσα πάντα στις τιμές (5-15% του καρδιαγγειακού κινδύνου) τόσο πιο καλά ο καρδιαγγειακός κίνδυνος προβλέπει εκείνους που θα παραμείνουν υγιείς την επόμενη δεκαετία. Όσο πιο χαμηλό το κατώφλι (μικρότερο ενδεχομένως και του 5%) τόσο πιο καλά μπορεί ο καρδιαγγειακός να προβλέψει αυτούς που θα νοσήσουν αλλά αυξάνεται ο αριθμός εκείνων που ενώ θα παραμείνουν υγιείς στην επόμενη δεκαετία, ταξινομούνται στην ομάδα υψηλού κινδύνου.

Ας ελέγξουμε ξανά το Hellenic Score με διαχωρισμό σε περισσότερες κατηγορίες και το δείγμα διαχωρισμένο με βάση το φύλο. Με τον τρόπο αυτό προκύπτουν τα παρακάτω αποτελέσματα:

**Πίνακας 6 αποτελεσμάτων:** Αξιολόγηση του Hellenic Score με βάση περισσότερες υποκατηγορίες και το δείγμα διαχωρισμένο ως προς το φύλο.

Τιμές του Hellenic Score	Πίπτωση καρδιαγγειακής πίπτωσης στη δεκαετία 2001-2011 (%)	Πίπτωση καρδιαγγειακής πίπτωσης στη δεκαετία 2001-2011 (%) γυναίκες
-1	9,7%	%
-1,9	4,2%	,3%

-2,9	0,4%	%
-4,9	3,7%	6%
-9,9	0,8%	0%
0-14	%	7,2%
14	5,3%	

Όσον αφορά τις γυναίκες, βλέπουμε ότι η πλειοψηφία εκείνων που εμφάνισαν κάποια καρδιαγγειακή νόσο στη δεκαετία είχαν καρδιαγγειακό κίνδυνο μεγαλύτερο ή ίσο του 3%. Δηλαδή το 82% περίπου των γυναικών που εμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο είχαν καρδιαγγειακό κίνδυνο μεγαλύτερο του 3%

Με τους άντρες έχουμε διαφορετικά αποτελέσματα. Μόλις το 53% των αντρών που εμφάνισε καρδιαγγειακή νόσο είχε δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο πάνω από 3%. Το υπόλοιπο 47% των αντρών που εμφάνισε καρδιαγγειακή νόσο είχε δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο κάτω από 3%.

Από τις παραπάνω παρατηρήσεις βγαίνουν τα εξής συμπεράσματα:

Όσον αφορά τις γυναίκες, θα πρέπει να αρχίσει να υπάρχει πρόληψη για καρδιαγγειακά ακόμα και όταν ο εκτιμώμενος δεκαετής καρδιαγγειακός κίνδυνος είναι μεγαλύτερος του 3% και όχι από το 5 ή 10% καθώς υπάρχουν πολλές περιπτώσεις που ενώ κινδυνεύουν πραγματικά δεν θα ανιχνευθούν.

Όσον αφορά τους άντρες, παρατηρούμε ότι ο εκτιμώμενος 10ετής καρδιαγγειακός κίνδυνος αδυνατεί να προβλέψει καλά εκείνους οι οποίοι θα εμφανίσουν καρδιαγγειακή νόσο. Βλέπουμε ότι ανά τις διάφορες κατηγορίες η καρδιαγγειακή επίπτωση μοιράζεται σχετικά ισόποσα, χωρίς να υπάρχει κάποια σημαντική διαβάθμιση όσο αυξάνεται η τιμή του Hellenic Score.

Το Somers' d έχει στατιστικά σημαντικό p και για τα δύο φύλα ( $p<0,001$  τόσο για τους άντρες όσο και τις γυναίκες). Ωστόσο, από τις παρατηρήσεις που έγιναν στην περίπτωση των αντρών, το τεστ αυτό δεν βρίσκει κάποιο πρακτικό συμπέρασμα.

### 6.3 Καρδιαγγειακή επίπτωση δεκαετίας και η σχέση της με την μεσογειακή δίαιτα και το λιπιδαιμικό προφίλ

Παρακάτω παρατίθεται ένας πίνακας με τις συχνότητες των μεταβλητών ανά κατηγορία με τις ίδιες μεταβλητές που υπήρχαν και στον πρώτο πίνακα. Σε αυτή την περίπτωση, οι συχνότητες κάθε μεταβλητής παρουσιάζονται με βάση δύο υποομάδες του δείγματος, τους εθελοντές που ολοκλήρωσαν τα δέκα χρόνια της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ χωρίς να εμφανίσουν κάποια καρδιαγγειακή

νόσο στους εθελοντές οι οποίοι εμφάνισαν. Παρουσιάζει επίσης την ύπαρξη ή όχι συσχέτισης τους με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Αυτός ο έλεγχος για τις ποιοτικές μεταβλητές διενεργήθηκε μέσω του κριτηρίου  $\chi^2$  ενώ για τις ποσοτικές μέσω του t-test (όταν υπάρχει κανονική κατανομή) και Mann-Whitney (όταν δεν υπάρχει κανονική κατανομή) αν και τα δύο τελευταία δεν εξετάζουν τόσο την ύπαρξη συσχέτισης όσο την ύπαρξη διαφοράς του μέσου όρου της κάθε μεταβλητής στις δύο διαφορετικές υποομάδες. Για τιμές p μικρότερες του 0,05 τόσο στο κριτήριο  $\chi^2$  όσο και στο t-test και Mann-Whitney έχουμε μια στατιστικά σημαντική ένδειξη για κάποιουν είδους συσχέτιση μεταξύ της εκάστοτε μεταβλητής και της εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.

**Πίνακας 7 αποτελεσμάτων:** Συχνότητες μεταβλητών ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι καρδιαγγειακής νόσου

Μεταβλητές	Εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου		
	Όχι	Ναι	
Ιλικία	3±13	7,6 ±13	,0,001
Ψύλο αντρες	13 (47,5%)	83 (61,2%)	,0,001
Ψικογενειακό ιστορικό Ναι	10 (27,9%)	9 (33,3%)	,174
Επίκτης μάζας σώματος (kg/m2)	6 ± 4,5	8 ± 4,5	,0,001
Ιαχυσαρκία Ναι	88 (17%)	2 (28%)	,0,001
Αναλογία μέσης- γοφών	,85± 0,11	,91±50,11	,0,001
Περιχοληστερολατιμία Ναι	82 (40%)	71 (57%)	,0,001

ακαρόδης διαβήτης			
Ναι	9 (4,6%)	0 (20%)	0,001
πέρταση			
Ναι	52 (28%)	43 (51,4%)	0,001
πίπεδα φυσικής δραστηριότητας			
λάχιστα ενεργός	090 (64%)	95 (65%)	,077
Μέτρια αερόβια	36 (25,5%)	11 (24%)	
Εντονη αερόβια	6 (5,6%)	5 (8,4%)	
Αερόβια και αντιστάσεις	8 (5,1%)	(2,7%)	
Κάπνισμα			
Ναι	32 (54,5%)	69 (56,5%)	,530
Meddietgroup	$6,4 \pm 6,3$	$2,9 \pm 6,5$	
Θμάδα Μεσογειακής διατροφής			
Μακριά από τη μεσογειακή δίαιτα	66 (27,3%)	95 (65,2%)	
Κοντά στη μεσογειακή δίαιτα	99 (35%)	5 (25,1%)	0,001
Ιολύ κοντά στη μεσογειακή δίαιτα	45 (37,7%)	9 (9,7%)	
DL-χοληστερόλη	$21 \pm 37$	$32 \pm 39$	0,001
Οξειδωμένη LDL	$7 \pm 25$	$8 \pm 27$	,357
IDL- χοληστερόλη	$9 \pm 14,6$	$5,1 \pm 11,7$	0,001
Πριγλυκερίδια (mg/dl)	$14 \pm 74$	$52 \pm 127$	0,001
Θλική χοληστερόλη ορού (mg/dl)	$93 \pm 41$	$07 \pm 42$	0,001
Ζρόνια εκπαίδευσης	$2,5 \pm 3,5$	$0,4 \pm 4,2$	0,001
Ηικογενειακή κατάσταση			
γάμος	15 (24,3%)	9 (9,7%)	
Ιαντρεμένος	197 (70%)	32 (77,6%)	0,001

Ιαζευγμένος	6 (3,3%)	0 (3,3%)	
Ζοίρος	2 (2,5%)	8 (9,4%)	
Οικονομική κατάσταση			
Ιολύ κακή	39 (22,5%)	6 (24,7%)	
Πτωχή	41 (32,2%)	4 (30,1%)	,409
Καλή	41 (32,2%)	3 (36,3%)	
Ιολύ καλή	39 (13,1%)	3 (8,9%)	
Ζοινωνικοοικονομικό επίπεδο			0,001

Έλεγχος συσχέτισης με τον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο με  $\chi^2$  για τις ποιοτικές μεταβλητές, t-test για τις ποσοτικές με κανονική κατανομή μεταβλητές και Mann-Whitney για τα τριγλυκερίδια που είναι συνεχής μεταβλητή με μη κανονική κατανομή.

### 6.3.1 Μεσογειακή δίαιτα και δεκαετής καρδιαγγειακή επίπτωση

Οι παραπάνω συσχετίσεις ωστόσο δεν μπορούν να ερμηνευθούν ως σχέση αιτίας-αποτελέσματος, αφού δεν λαμβάνουν υπόψη τις διάφορες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μεταβλητών μεταξύ τους και άρα υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να είναι πλασματικές.

Ποιες από τις παραπάνω μεταβλητές είναι στατιστικά σημαντικές στον προσδιορισμό της δεκαετούς καρδιαγγειακής επίπτωσης αλλά και ποια η συμμετοχή τους στην κατάταξη ενός ατόμου στην ομάδα των υγειών ή την ομάδα των νοσούντων; Για την απάντηση αυτού του ερωτήματος η πλέον κατάλληλη μέθοδος είναι και σε αυτή την περίπτωση, ομοίως με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, η λογαριθμική παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή αυτή τη φορά την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (0:όχι εμφάνιση, 1:εμφάνιση) και ανεξάρτητες τις μεταβλητές που αποδεδειγμένα επηρεάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο καθώς και αυτές των οποίων διερευνάται η ύπαρξη συσχέτισης με αυτόν.

Ως ανεξάρτητες μεταβλητές τοποθετούνται και σε αυτή τη περίπτωση εκείνες που αποδεδειγμένα σχετίζονται με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (ηλικία, φύλο, οικογενειακό ιστορικό, διαβήτης, υπέρταση, κάπνισμα) ενώ στη συνέχεια τοποθετούνται οι λιγότερο αποδεδειγμένα σχετιζόμενες και οι εξεταζόμενες μεταβλητές (μεσογειακή δίαιτα, LDL-χοληστερόλη). Σε κάθε εφαρμογή της παλινδρόμησης δεν τοποθετούνται ταυτόχρονα ομογενείς μεταβλητές για τον ίδιο λόγο που εξηγήθηκε και κατά την εφαρμογή του προηγούμενου μοντέλου.

**Πίνακας 8 αποτελεσμάτων:** Μοντέλο λογαριθμικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.

		p(B) Σχετικός λόγος	95% Διάστημα εμπιστοσύνης και Σχετικό λόγο	
			μηδέν	μηλό
<b>Λικία (έτη)</b>	<b>0,001</b>	069	048	090
Άλο (Γυναίκα/ Άντρας)	269	344	796	269
Κογενειακό Ιστορικό (Ναι/ Όχι)	237	313	836	062
<u>τέρταση</u> (Ναι/ Όχι)	183	343	870	075
<u>αβήτης</u> (Ναι/ Όχι)	110	686	889	197
Άγος μέσης-γοφών	573	867	213	332
Θρική δραστηριότητα (Ναι/ Όχι)	423	189	778	816
<u>άπνισμα</u> (Ναι/ Όχι)	085	505	946	396
Τερχοληστερολαιμία (Ναι/ Όχι)	414	194	781	826
<b>eddietscore (0-55)</b>	<b>040</b>	61	926	998
<b>RP (mg/dl)</b>	<b>048</b>	078	001	162

Εξαρτημένη μεταβλητή: Εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στη δεκαετία (0: Όχι, 1: Ναι). Οι στατιστικά σημαντικές μεταβλητές εμφανίζονται με έντονα γράμματα ενώ αυτές που θεωρούμε ενδεικτικά σημαντικές είναι υπογραμμισμένες.

Στο μοντέλο αυτό στατιστικά σημαντικές μεταβλητές είναι η ηλικία ( $p=0,001$ ), η μεσογειακή διατροφή ( $p=0,04$ ) και τα επίπεδα CRP ( $p=0,048$ ).

Τα expB των μεταβλητών είναι στην ουσία οι σχετικοί τους λόγοι, οι οποίοι έχουν συγκεκριμένο τρόπο ερμηνείας. Ωστόσο, επειδή η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ είναι προοπτική, δηλαδή τα χαρακτηριστικά μετρήθηκαν πριν την έκβαση (εμφάνιση ή όχι καρδιαγγειακής νόσου), έχουμε τη δυνατότητα των σχετικό λόγο να τον ερμηνεύουμε πλέον ως σχετικό κίνδυνο. Περισσότερα πάνω στο θέμα αυτό αναφέρονται στο κομμάτι των συμπερασμάτων.

Από τα expB (Σχετικούς λόγους) των μεταβλητών συμπεραίνουμε ότι:

Η ηλικία έχει σχετικό λόγο ίσο με 1,069. Αυτό σημαίνει ότι για αύξηση της ηλικίας κατά ένα χρόνο, αυξάνεται κατά 6,9% η πιθανότητα κάποιος να εμφανίσει καρδιαγγειακή νόσο σε σχέση με την πιθανότητα που είχε τον προηγούμενο χρόνο.

Η μεσογειακή διατροφή έχει σχετικό λόγο ίσο με 0,961. Αυτό σημαίνει ότι για κάθε μονάδα αύξησης του Meddietscore (0-55), το οποίο αποτελεί δείκτη προσκόλλησης στην μεσογειακή διατροφή, υπάρχει 4% μείωση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Αυτό σημαίνει επίσης ότι αύξηση της τάξης των δέκα μονάδων έχει ως αποτέλεσμα μείωση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά 40%.

Η CRP έχει σχετικό λόγο ίσο με 1,078. Αυτό σημαίνει ότι αύξηση των επιπέδων της CRP κατά 1 mg/dl αυξάνει κατά 7,8% την πιθανότητα που έχει κάποιος να εμφανίσει καρδιαγγειακή νόσο. Παρόμοια με την παραπάνω μεταβλητή, αύξηση της CRP ορού κατά 10 mg/dl αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακού κατά 78%.

Αξίζει να αναφερθούν και ορισμένες άλλες μεταβλητές του μοντέλου οι οποίες αν και δεν προέκυψαν τελικά ως στατιστικά σημαντικές, εντούτοις βρίσκονται σχετικά κοντά στο όριο στατιστικής σημαντικότητας, ενώ τα ίδια τα όρια εμπιστοσύνης μας υποδεικνύουν τον προστατευτικό ή επιβαρυντικό τους ρόλο.

Έτσι εκτός από τις στατιστικά σημαντικές μεταβλητές, έχουμε και τρεις ακόμα ενδεικτικά σημαντικές μεταβλητές το κάπνισμα, τον διαβήτη και σε μικρότερο βαθμό την υπέρταση, όλες με επιβαρυντικό ρόλο στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου αν και δεν μπορούμε να ποσοτικοποιήσουμε το γεγονός αυτό.

**Πίνακας 9 αποτελεσμάτων:** Σύνοψη αποτελεσμάτων στατιστικά σημαντικών μεταβλητών.

Μεταβλητές	
	χετικός λόγος
Ιλικία (έτη)	6,9% σε σχέση με τον ροηγούμενο χρόνο
Meddetscore (0-55)	4% ανά μονάδα αύξησης
CRP	7,8% ανά 1 mg/dl αύξηση

**Πίνακας 10 αποτελεσμάτων:** Σύνοψη αποτελεσμάτων ενδεικτικά σημαντικών μεταβλητών.

Μεταβλητές	μάραση στην εμφάνιση αρδιαγγειακής νόσου
ζάπνισμα	πιβαρυντική
πέρταση	πιβαρυντική
αιβήτης	πιβαρυντική

### 6.3.2 Λιπιδαιμικό προφίλ και δεκαετής καρδιαγγειακή επίπτωση

Μετά από έλεγχο για την HDL- χοληστερόλη βρέθηκε ότι, όταν συμπεριλαμβάνεται η μεσογειακή δίαιτα στο μοντέλο, η μεταβλητή αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική ( $p=0,072$ ). Όταν συμπεριλαμβάνεται η μεσογειακή δίαιτα στο μοντέλο, η HDL παραμένει μη στατιστικά σημαντική στους άντρες ( $p=0,067$ ). Ωστόσο, επειδή το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας είναι κοντά στο κατώφλι στατιστικής σημαντικότητα μπορούμε να χαρακτηρίσουμε την HDL ως ενδεικτικά σημαντική μεταβλητή με καρδιοπροστατευτική δράση (σχετικός λόγος ίσος με 0,981 και στις δύο περιπτώσεις).

Μετά από έλεγχο για την LDL- χοληστερόλη βρέθηκε ότι, τόσο όταν συμπεριλαμβάνεται όσο και όταν δεν συμπεριλαμβάνεται η μεσογειακή δίαιτα στο μοντέλο, η LDL παραμένει μη στατιστικά σημαντική και στα δύο φύλα, αν και στους άντρες φαίνεται περισσότερο στατιστικά σημαντική σε σχέση με τις γυναίκες (άντρες:  $p= 0,135$ ,  $p=0,150$  και γυναίκες  $p= 0,677$ ,  $p= 0,687$  αντίστοιχα).

Το ίδιο ακριβώς ισχύει και για τα τριγλυκερίδια, τόσο όταν συμπεριλαμβάνεται όσο και όταν δεν συμπεριλαμβάνεται η μεσογειακή δίαιτα στο μοντέλο, ο δείκτης αυτός παραμένει μη στατιστικά σημαντικός ( $p=0,138$  και  $p=0,133$  αντίστοιχα).

Η ολική χοληστερόλη δεν αποτελεί εξαίρεση. Η ολική χοληστερόλη είναι μη στατιστικά σημαντική τόσο όταν συμπεριλαμβάνεται στο μοντέλο η μεσογειακή δίαιτα ( $p=0,181$ ) όσο και όταν δεν συμπεριλαμβάνεται ( $p=0,144$ ).

Τέλος, έγινε έλεγχος και για την οξειδωμένη LDL με αντίστοιχα αποτελέσματα ( $p=0,858$ ,  $p=0,954$ ).

**Πίνακας 11 αποτελεσμάτων:** Στατιστική σημαντικότητα και σχετικός λόγος των δεικτών του λιπιδαιμικού προφίλ σε σχέση με την δεκαετή καρδιαγγειακή επίπτωση

ιπιδαιμικοί είκτες	υμπεριλαμβάνοντας ον παράγοντα της εσογειακής διατροφής	χωρίς αράγοντα εσογειακής ιατροφής	τον της	
χειρική οληστερόλη	,004	,181	,004	,144
<u>IDL-</u> <u>οληστερόλη</u>	<u>.981</u>	<u>.072</u>	<u>.981</u>	<u>.067</u>
Οξειδωμένη LDL	,999	,858		,984
Τριγλυκερίδια	,001	,138	,001	,133

#### 6.4 Τεχνική ανάλυσης υποομάδων

Παρατηρείται ότι μεταβλητές που σχετίζονται αποδεδειγμένα με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου όπως ο διαβήτης, η υπέρταση, το οικογενειακό ιστορικό παρουσιάζονται ως μη στατιστικά σημαντικές στο μοντέλο αυτό.

Με αλλεπάλληλες λογιστικές παλινδρομήσεις κατά τις οποίες το δείγμα είχε χωριστεί κάθε φορά με βάση την ύπαρξη παχυσαρκίας, το φύλο, το διαβήτη, την υπέρταση, την υπερχοληστερολαιμία υπήρξαν τα εξής ενδιαφέροντα αποτελέσματα:

**Πίνακας 12 αποτελεσμάτων:** Χωρισμός του δείγματος με βάση την παχυσαρκία, το φύλο, την υπέρταση, την υπερχοληστερολαιμία και το διαβήτη και πώς αυτό επιδρά στη στατιστική σημαντικότητα των ανεξάρτητων μεταβλητών

Ιαλινδρόμηση με βάση είγματος	μήμα είγματος	στατιστικά σημαντικές μεταβλητές
Ιαχυσαρκία	Όχι	Ιλικία, οικογενειακό ιστορικό
	Ναι	Μεσογειακή δίαιτα
Το φύλο	υναίκα	Ιλικία
	Αντρας	Ιλικία, Κάπνισμα, Μεσογειακή δίαιτα
Την υπέρταση	Όχι	Ιλικία, οικογενειακό ιστορικό
	Ναι	Ιλικία
Την υπερχοληστερολαιμία	Όχι	Ιλικία, Οικογενειακό ιστορικό, Μεσογειακή δίαιτα
	Ναι	Ιλικία, Κάπνισμα
Το διαβήτη	Όχι	Ιλικία, κάπνισμα, Μεσογειακή δίαιτα
	Ναι	Ιλικία, Φύλο, Κάπνισμα

Παρατηρούμε ότι ανάλογα με τον τρόπο που χωρίσαμε το δείγμα, υπήρχε αλλαγή στις στατιστικά σημαντικές μεταβλητές. Ωστόσο, παρατηρούμε ότι η ηλικία παραμένει στατιστικά σημαντική σε όλες τις παλινδρομήσεις. Αμέσως μετά ακολουθούν σε συχνότητα εμφάνισης στατιστικής σημαντικότητας το οικογενειακό ιστορικό, το κάπνισμα και η προσκόλληση στη μεσογειακή δίαιτα. Η διαδικασία που πραγματοποιήθηκε δεν αποτελεί κάποιο συγκεκριμένο τεστ εύρεσης των πιο σημαντικών μεταβλητών. Εντούτοις, υποδεικνύει ποιες μεταβλητές, ανεξάρτητα από τον τρόπο διαμερισματοποίησης του δείγματος παραμένουν στατιστικά σημαντικές.

Στα πλαίσια της πτυχιακής αυτής ωστόσο δε θα εξεταστούν οι περιπτώσεις αυτές. Είναι σημαντικό όμως το γεγονός ότι με την απαλοιφή της συγχυτικής δράσης μίας μεταβλητής, η οποία πετυχαίνεται με τον διαχωρισμό του δείγματος ως προς την μεταβλητή αυτή, παράγοντες που πριν ήταν ενδεικτικά σημαντική, γίνονται πλέον στατιστικά σημαντικοί ή και το αντίθετο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα. Όταν τα δείγματα είναι ενοποιημένο, ο παράγοντας κάπνισμα θεωρείται ως ενδεικτικά σημαντική μεταβλητή. Όταν όμως το δείγμα διαχωρίζεται και μελετάται με βάση το φύλο, το κάπνισμα γίνεται πλέον στατιστικά σημαντική μεταβλητή στους άντρες, ενώ

ταυτόχρονα είναι πιθανό να μειώνεται ακόμα περισσότερο η στατιστική της σημαντικότητα στις γυναίκες.

## 7. Συζήτηση

Στην προηγούμενη ενότητα έγινε προσπάθεια για διερεύνηση της συσχέτισης των ανθρωπομετρικών, κλινικών και υπό μελέτη μεταβλητών (προσκόλληση στη μεσογειακή δίαιτα και δείκτες του λιπιδαιμικού προφίλ) με τον εκτιμώμενο δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω μοντέλων λογαριθμικής παλινδρόμησης. Διερευνήθηκε η συσχέτιση των ίδιων μεταβλητών με την δεκαετή καρδιαγγειακή επίπτωση.

Από εφαρμογή λογιστικής παλινδρόμησης αναδείχθηκαν ως στατιστικά σημαντικές μεταβλητές η ηλικία, η υπέρταση και η υπερχοληστερολαιμία. Επίσης βρέθηκαν ως ενδεικτικά σημαντική μεταβλητή τα επίπεδα της CRP με επιβαρυντικό ρόλο στον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Όπως αναφέρθηκε και στην αρχή της ενότητας των αποτελεσμάτων, ο δείκτης Hellenic Score είναι αποτέλεσμα μίας εξίσωσης με μεταβλητές την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την ολική χοληστερόλη και τη συστολική πίεση. Από τα αποτελέσματα της παλινδρόμησης βρήκαμε ως στατιστικά σημαντικούς τους τρείς από τους παραπάνω παράγοντες. Αυτό είναι λοιπόν ένα αναμενόμενο αποτέλεσμα. Το φύλο και το κάπνισμα δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικά ενδεχομένως λόγω της συγχυτικής επίδρασης των λοιπών παραγόντων που συγκαταλέχτηκαν στο μοντέλο. Νέο εύρημα αποτελεί το γεγονός ότι ο παράγοντας της CRP βρίσκεται λίγο πάνω από το κατώφλι της στατιστικής σημαντικότητας και, αφού παρατηρήσαμε το διάστημα εμπιστοσύνης του σχετικού της λόγου την θεωρήσαμε ως ενδεικτικά σημαντική μεταβλητή με επιβαρυντικό ρόλο στον δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ως ενδεικτικά σημαντικές θεωρούμε ορισμένες μεταβλητές οι οποίες αν και το  $p$  τους είναι λίγο μεγαλύτερο από το κατώφλι 0,05 της στατιστικής σημαντικότητας, ουσιαστικά ξέρουμε ότι επιδρούν στην εξαρτημένη μεταβλητή αλλά και με ποιο τρόπο (επιβαρυντικό ή προστατευτικό) αν και σε αυτή την περίπτωση η βεβαιότητα είναι μικρότερη του 95% και δεν μπορούμε να ερμηνεύσουμε ποσοτικά το expB (σχετικό λόγο) της.

Στην συνέχεια αξιολογήθηκε η εγκυρότητα του δεκαετούς καρδιαγγειακού κινδύνου όπως αυτός υπολογίζεται με το Hellenic SCORE με διαχωρισμό του δείγματος σε δύο ομάδες καρδιαγγειακού κινδύνου (υψηλού αν Hellenic Score  $>7\%$  και χαμηλού αν Hellenic Score  $\leq 7\%$ ). Η συσχέτιση του εκτιμώμενου 10ετή καρδιαγγειακού κινδύνου, ο οποίος υπολογίζεται από το Hellenic Score με την παρατηρούμενη 10ετή καρδιαγγειακή επίπτωση γίνεται μέσω ενός απλού πίνακα συσχετίσεων. Αυτό έγινε ουσιαστικά με σκοπό την αξιολόγηση του εκτιμώμενου 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου (από Hellenic Score), δηλαδή κατά πόσο αυτό συμπίπτει με τα πραγματικά δεδομένα της 10ετούς καρδιαγγειακής επίπτωσης. Έτσι, όπως αναλύθηκε και στο

κομμάτι των αποτελεσμάτων, η χρήση του Hellenic Score και η κατηγοριοποίηση του σε δύο ομάδες κινδύνου έχει πολύ μεγάλη ικανότητα εύρεσης εκείνων οι οποίοι θα παραμείνουν υγιείς την επόμενη δεκαετία (της τάξης του 90%) αλλά μόλις μέτρια ικανότητα εύρεσης εκείνων οι οποίοι θα νοσήσουν από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα (της τάξης του 40%). Για τον λόγο αυτό η δημιουργία περισσοτέρων ομάδων καρδιαγγειακού κινδύνου και ο διαχωρισμός του δείγματος με βάση το φύλο κρίθηκε αναγκαία για μια περεταίρω αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Στις γυναίκες ο εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος βρίσκει πολύ καλή εφαρμογή και προτείνεται ως κατώφλι πάνω από το οποίο πρέπει να αρχίσουν να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα, το 3%. Για τους άνδρες, ο εκτιμώμενος καρδιαγγειακός κίνδυνος δε βρίσκει πολύ καλή εφαρμογή καθώς ένα μεγάλο κομμάτι του ανδρικού μέρους του δείγματος εμφάνισε καρδιαγγειακή νόσο έχοντας καρδιαγγειακό κίνδυνο  $\leq 3\%$ .

Λόγω του παραπάνω συμπεράσματος, η μελέτη στράφηκε στην μελέτη της 10ετούς καρδιαγγειακής επίπτωσης, χρησιμοποιώντας το μοντέλο της λογιστικής παλινδρόμησης, στο οποίο λαμβάνονται υπόψη οι συσχετίσεις όλων των ανεξάρτητων μεταβλητών με την εξαρτημένη (επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου στη δεκαετία) αλλά και μεταξύ τους. Εφαρμόστηκε βέβαια για την κάθε ανεξάρτητη ποιοτική μεταβλητή ξεχωριστά το  $\chi^2$  του Pearson, ενώ για κάθε συνεχή μεταβλητή το t-test (ή το Mann-Whitney σε περιπτώσεις μεταβλητών με μη κανονική κατανομή), όχι τόσο για την εξαγωγή κάποιου συμπεράσματος όσο για να δειχθεί ότι, όταν δεν λαμβάνονται ταυτόχρονα υπόψη όλες οι συσχετίσεις όλων των μεταβλητών μεταξύ τους και με την εξαρτημένη μεταβλητή, τότε οι περισσότερες φαίνεται να σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με αυτή, κάτι το οποίο στην πραγματικότητα δεν ισχύει. Η χρήση του μοντέλου της λογαριθμικής παλινδρόμησης λαμβάνει υπόψη τις συσχετίσεις αυτές.

Στο μοντέλο της λογιστικής παλινδρόμησης, το πρόβλημα είναι άλλης φύσεως. Οι συσχετίσεις και αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών καθιστούν δύσκολη την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Μία άλλη αδυναμία του μοντέλου είναι το κατά πόσο τα αποτελέσματα του, θα μπορούσαν να γενικευτούν στον πληθυσμό. Αν και το Hosmer-Lemeshow τεστ δείχνει καλή εφαρμογή του μοντέλου στα συγκεκριμένα δεδομένα, δεν αποδεικνύει ότι μπορεί να εφαρμοστεί καλά σε οποιοδήποτε σύνολο δεδομένων ή και τον πληθυσμό. Αυτό που θα μπορούσε να γίνει είναι ένα cross-validation ή ο ορισμός ενός υπό-δείγματος για εφαρμογή του μοντέλου (test sample) και ενός υπό-δείγματος για επαλήθευση του μοντέλου. Οι παραπάνω τεχνικές δεν εφαρμόστηκαν στα πλαίσια αυτής της πτυχιακής λόγω έλλειψης επαρκούς γνώσης αλλά και των απαραίτητων προϋποθέσεων εφαρμογής τους.

Μια άλλη παρατήρηση είναι ότι το μοντέλο της λογιστικής παλινδρόμησης αδυνατεί να προβλέψει σε ικανοποιητικό βαθμό τους ανθρώπους οι οποίοι θα νοσήσουν. Οι πίνακες

κατηγοριοποίησης (classification tables) στο block 1 της λογιστικής παλινδρόμησης δεν εμφανίζουν μεγάλη διαφοροποίηση σε σχέση με τους αντίστοιχους στο block 0 (μηδενικό μοντέλο το οποίο αυθαίρετα κατατάσσει όλα τα άτομα στους υγιείς).

Μια άλλη, πολύ σημαντική παρατήρηση είναι η ερμηνεία που δόθηκε στον σχετικός λόγο των στατιστικά σημαντικών μεταβλητών των λογαριθμικών μοντέλων. Αντί το σχετικός λόγος να ερμηνεύεται ως σχετικός λόγος (αυτή είναι η φυσιολογική του χρήση, εξ' ορισμού), η φύση της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ η οποία είναι προοπτική και όχι αναδρομική μελέτη, μας δίνει την ικανότητα να μπορούμε να μιλάμε για σχετικό κίνδυνο και όχι για σχετικό λόγο αφού πρώτα καταγράφηκαν τα διάφορα χαρακτηριστικά των εθελοντών και μετά από παρακολούθηση ακολούθησε η έκβαση (εμφάνιση ή όχι καρδιαγγειακής νόσου).

Με τον τρόπο αυτό, οι σχετικοί λόγοι των στατιστικά σημαντικών μεταβλητών έχουν πλέον προβλεπτική αξία. Σε αυτό το σημείο θα χρησιμοποιηθεί ένα θεωρητικό παράδειγμα προς ουσιαστικότερη κατανόηση της παραπάνω έννοιας. Σχετικός λόγος ίσος με 2 του παράγοντα σακχαρώδη διαβήτη συμβατικά θα ερμηνευόταν ως εξής: Τα άτομα τα οποία έχουν εμφανίσει καρδιαγγειακή νόσο έχουν 2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν διαβήτη σε σχέση με εκείνα τα οποία δεν εμφάνισαν. Ωστόσο, λόγω της προοπτικής φύσης της μελέτης, ο σχετικός λόγος αποκτά προγνωστική αξία αφού μπορούμε να τον ερμηνεύσουμε ως εξής: Τα άτομα τα οποία κατά την διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας έπασχαν από διαβήτη εμφάνισαν 2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα επίπτωσης καρδιαγγειακών νόσων.

Από την εφαρμογή λογιστικών παλινδρομήσεων για την συσχέτιση των διαφόρων παραγόντων με τη 10ετή καρδιαγγειακή επίπτωση, ως στατιστικά σημαντικές μεταβλητές προέκυψαν η ηλικία, τα επίπεδα της CRP και η προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή, όπως αυτή μετρήθηκε από το MedDietScore. Ακόμα, θεωρήθηκαν ως ενδεικτικά σημαντικές μεταβλητές ο διαβήτης, η υπέρταση και το κάπνισμα, όλες με επιβαρυντικό ρόλο στη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου. Πέρα από την ηλικία λοιπόν, που είναι ένας μη τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά, τα αποτελέσματα της παλινδρόμησης υποδεικνύουν τον ισχυρό ρόλο της φλεγμονής, όπως αυτή αντιπροσωπεύεται εδώ μερικώς, από τα επίπεδα της CRP, στη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης και άρα και στην επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου. Τα αποτελέσματα στηρίζουν επίσης περαιτέρω τις ενδείξεις για ισχυρό προστατευτικό ρόλο της μεσογειακής διατροφής, αφού με 10 μονάδες αύξηση στην κλίμακα του MedDietScore για μια δεκαετία υπάρχει μείωση κατά 40% της πιθανότητας κάποιου να εμφανίσει καρδιαγγειακή νόσο. Σχετικά με τα αποτελέσματα της διερεύνησης της συσχέτισης των δεικτών του λιπιδαιμικού προφίλ με τη δεκαετή καρδιαγγειακή επίπτωση, το μόνο που βρέθηκε είναι ότι η HDL-χοληστερόλη είναι ένας ενδεικτικά σημαντικός παράγοντας με καρδιοπροστατευτική δράση. Κάτι

που είναι σημαντικό να αναφερθεί είναι μια στροφή που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια προς την μέτρηση μεταγευματικών λιπιδίων και όχι λιπιδίων νηστείας τα οποία και μελετήθηκαν σε αυτή την έρευνα. Καθώς, τις περισσότερες ώρες τις μέρας ένας άνθρωπος τις περνά σε μεταγευματικό επίπεδο, ίσως μια αντίστοιχη μέτρηση των λιπιδίων να έχει μεγαλύτερη στατιστική παρουσία και ενδεχομένως και στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σε ένα αντίστοιχο λογαριθμικό μοντέλο.

## Περιορισμοί

Όπως κάθε μελέτη, έτσι και η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ έχει ορισμένους περιορισμούς οι οποίοι πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων και την προσπάθεια γενίκευσης στον πληθυσμό. Αρχικά, οι μετρήσεις στις βασικές αλλά και follow-up εξετάσεις εφαρμόστηκαν με μία επανάληψη, γεγονός που καθιστά πιθανό ορισμένου βαθμού λάθος στις μετρήσεις. Συνεπώς, ο επιπολασμός διαφόρων κλινικών χαρακτηριστικών μπορεί να υπό- ή υπερεκτιμάται. Επίσης, δεν ήταν δυνατή η καταγραφή της ακριβούς ημερομηνίας έναρξης της ανάπτυξης διαβήτη, υπέρτασης και υπερλιπιδαιμίας. Αυτό συνέβη γιατί πιθανώς υπάρχει αρκετά μεγάλη χρονολογική διαφορά μεταξύ της έναρξης και εξέλιξης ενός νοσήματος και της διάγνωσης του αλλά επίσης και από αδυναμία ανάκλησης από τον εθελοντή της ακριβούς ημερομηνίας ή και χρονιάς διάγνωσης. Επιπλέον δεν πρέπει να παραλείψουμε να αναπόφευκτο φαινόμενο των εσφαλμένων αναφορών σε μεταβλητέων οποίων η μέτρηση βασίζεται στην υποκείμενη εκτίμηση του εθελοντή όπως το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας και το κάπνισμα. Το γεγονός αυτό μπορεί να έχει προκαλέσει λανθασμένη κατηγοριοποίηση ορισμένων εθελοντών και να επηρεάζει μερικώς την δύναμη ορισμένων παρατηρήσεων. Τα παραπάνω αναφερόμενα πιθανά σφάλματα ανήκουν στην κατηγορία των σφαλμάτων ανάκλησης (recall bias), είναι παρόντα σε κάθε μελέτη, είναι δύσκολο να μειωθούν έως αδύνατο να εξαλειφθούν. Επίσης, η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, αν και αντιπροσωπευτική για την περιοχή της Αττικής δεν είναι αντιπροσωπευτική για τον πληθυσμό ολόκληρης της χώρας. Συνεπώς, τα συμπεράσματα της δε πρέπει να γενικεύονται σε ολόκληρο τον ελληνικό πληθυσμό χωρίς επιφυλάξεις.

## 8. Βιβλιογραφία

- Abbalay LR, Eynard AR, Navarro A, Munoz S. Overweight and obesity: a review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer in South America. *Nutr Rev.* 2013 Mar;71(3):168-79.
- Abbasi A, Corpeleijn E, Gansevoort RT, Gans RO, Hillege HL, Stolk RP, Navis G, Bakker SJ, Dullaart RP. Role of HDL cholesterol and estimates of HDL particle composition in future development of type 2 diabetes in the general population: The PREVEND Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 May 20.
- Allbaugh LG. Crete A case study of an underdeveloped area. Princeton university 1953
- Altomare R, Cacciabuono F, Damiano G, Palumbo VD, Gioviale MC, Bellavia M, Tomasello G, Lo Monte AI. The mediterranean diet: a history of health. *Iran J Public Health.* 2013 May 1;42(5):449-57. Print 2013.
- Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease:an update. *J Am Coll Cardiol.* 2004 May 19;43(10):1731-7.
- American Diabetes Association diagnostic criteria. *Diabetes Care* 2006; 29:S43-S48.
- Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res.* 2001; 9(suppl 4):326S–334S.
- Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, Keltai M, Diaz R, Rangarajan S, Yusuf S. Risk factors for myocardial Infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J.* 2008;29:932–940.
- Αντωνία Λήδα Ματάλα, Ανθρωπολογία της διατροφής, Εκδόσεις Παπαζήση, 2008
- Arima H, Murakami Y, Lam TH, Kim HC, Ueshima H, Woo J, Suh I, Fang X, Woodward M; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Effects of prehypertension and hypertension subtype on cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region. *Hypertension.* 2012 Jun;59(6):1118-23.
- Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, Medina FX, Battino M, Belahsen R, Miranda G, Serra-Majem L. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011 Dec;14(12A):2274-84.

Balasubramanyam A, Sekhar RV, Jahoor F, Jones PH, Pownall HJ. Pathophysiology of dyslipidemia and increased cardiovascular risk in HIV lipodystrophy: a model of “systemic steatosis.” *Curr Opin Lipidol.* 2004; 15:59–67.

Bagnardi V, Zatonski W, Scotti L, La Vecchia C, Corrao G. Does drinking pattern modify the effect of alcohol on the risk of coronary heart disease? Evidence from a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2008; 62: 615–619.

Bakris GL, Ritz E; World Kidney Day Steering Committee. The message for World Kidney Day 2009: hypertension and kidney disease: a marriage that should be prevented. *J Am Soc Hypertens.* 2009 Mar-Apr;3(2):80-3.

Barlovic DP<sup>\*1</sup>, Paavonen AS, Karin A. M, Dahm J<sup>‡§</sup> Review article RAGE biology, atherosclerosis and diabetes. *Clinical Science* (2011) 121, (43–55)

Bassendine MF, Sheridan DA, Bridge SH, Felmlee DJ, Neely RD. Lipids and HCV. *Semin Immunopathol.* 2013 Jan;35(1):87-100.

Basta, G., Schmidt, A. M. and De Caterina, R. (2004) Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc. Res.* 63, 582–592

Benowitz NL, Pomerleau OF, Pomerleau CS, Jacob P 3rd. Nicotine metabolite ratio as a predictor of cigarette consumption. *Nicotine Tob Res.* 2003 Oct;5(5):621-4.

Bhupathy P, Haines CD, Leinwand LA. Influence of sex hormones and phytoestrogens on heart disease in men and women. *Womens Health (Lond Engl).* 2010;6:77–95.

Blackburn, University of Minnesota

Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanicolas PJ, Akl EA, Wu P, Blechacz B, Bassler D, Wei X, Sharman A, Whitt I, Alves da Silva S, Khalid Z, Nordmann AJ, Zhou Q, Walter SD, Vale N, Bhatnagar N, O'Regan C, Mills EJ, Bucher HC, Montori VM, Guyatt GH. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ.* 2009 Feb 16;338:b92.

Bucala, R., Tracey, K. J. and Cerami, A. (1991) Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J. Clin. Invest.* 87, 432–438

Cao YMD, Pelkman CL, Zhao G, Townsend SM, Kris-Etherton PM. Effects of moderate (MF) versus lower fat (LF) diets on lipids and lipoproteins: a meta-analysis of clinical trials in subjects with and without diabetes. *J Clin Lipidol*. 2009; 3: 19–32.

Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000 Jan 25;101(3):329-35.

Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet, 2011. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services; 2011.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003 Dec;42(6):1206-52.

Chu M, Wang AY, Chan IH, Chui SH, Lam CW. Serum small-dense LDL abnormalities in chronic renal disease patients. *Br J Biomed Sci*. 2012;69(3):99-102

Cicero AF, D'Addato S, Santi F, Ferroni A, Borghi C. Leisure-time physical activity and cardiovascular disease mortality: the Brisighella Heart Study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2012 Sep;13(9):559-64.

Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987-1003

Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med*. 2004 May; 38(5): 613-9.

Costanzo S, Di Castelnuovo A, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 30;55(13):1339-47

Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35:1381-1395.

D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Karter AJ, Mykkanen L, Wagenknecht LE, Haffner SM; Insulin Resistance Atherosclerosis Study Investigators. Cardiovascular disease risk factors

predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care.* 2004 Sep;27(9):2234-40.

De Lorgeril M. Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease: Historical Perspective and Latest Evidence. *Current Atherosclerosis Reports* October 2013, 15:370

De Oliveira Otto MC, Mozaffarian D, Kromhout D, Bertoni AG, Sibley CT, Jacobs DR Jr, Nettleton JA. Dietary intake of saturated fat by food source and incident cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Clin Nutr.* 2012 Aug; 96(2):397-404.

Dessi M, Noce A, Bertucci P, Di Villahermosa SM, Zenobi R, Castagnola V, Addessi E, Di Daniele N. Atherosclerosis, Dyslipidemia, and Inflammation: The Significant Role of Polyunsaturated Fatty Acids. *ISRN Inflamm.* 2013 May 12; 2013:191823.

Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report National Cholesterol Education ProgramNational Heart, Lung, and Blood Institute National Institutes of Health NIH Publication No. 02-5215 September 2002

Dhingra R, Vasan RS, Age as a Cardiovascular Risk Factor. *Med Clin North Am.* 2012 January; 96(1): 87–91.

Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ, Collins R, Thompson SG, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA.* 2009; 302: 1993–2000.

Dobbelsteyn C, Joffres M, MacLean D, et al: A comparative evaluation of waist circumference, waist-to hip ratio and body mass index as indicators of cardiovascular risk factors: The Canadian Heart Health Surveys. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:652-661.

Escalante Y, Saavedra JM, García-Hermoso A, Domínguez AM. Improvement of the lipid profile with exercise in obese children: a systematic review. *Prev Med.* 2012 May;54(5):293-301.

Esposito, C., Gerlach, H., Brett, J., Stern, D. and Vlassara, H. (1989) Endothelial receptor-mediated binding of glucose-modified albumin is associated with increased monolayer permeability and modulation of cell surface coagulant properties. *J. Exp. Med.* 170, 1387–1407.

Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, Giugliano D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Aug;89(2):97-102.

Féart C, Samieri C, Barberger-Gateau P. Mediterranean diet and cognitive function in older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010 Jan;13(1):14-8.

Feinman L, Lieber CS. Ethanol and lipid metabolism. *Am J Clin Nutr.* 1999;70: 791–792.

Fischbach, 2005

Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH. Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults. *Arch Intern Med.* 2009; 169:572–578.

Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovi, Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D'Agostino RB Sr., O'Donnell CJ. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007; 116: 39–48.

Ganguly R, Pierce GN. Trans fat involvement in cardiovascular disease. *Mol Nutr Food Res.* 2012 Jul; 56(7):1090-6.

Garaulet M, Pérez de Heredia F. Behavioural therapy in the treatment of obesity (II): role of the Mediterranean diet. *Nutr Hosp.* 2010 Jan-Feb;25(1):9-17.

Gaskins AJ, Rovner AJ, Mumford SL, Yeunq E, Browne RW, Perkins NJ, Trevisan M. Adherence to a Mediterranean diet and plasma concentrations of lipid peroxidation in premenopausal women. American Society for Nutrition, 2010

Giannotti G, Doerries C, Mocharla PS, Mueller MF, Bahlmann FH, Horváth T, Jiang H, Sorrentino SA, Steenken N, Manes C, Marzilli M, Rudolph KL, Lüscher TF, Drexler H, Landmesser U. Impaired endothelial repair capacity of early endothelial progenitor cells in prehypertension: relation to endothelial dysfunction. *Hypertension.* 2010 Jun;55(6):1389-97

Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, Tavazzi L. Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) Trial. *Circulation.* 2003;108: 554–559.

Gielen S, Schuler G, Adams V. Exercise in Cardiovascular Disease. *Cardiovascular Effects of Exercise Training. Molecular Mechanisms.* Circulation.2010; 122: 1221-1238

Gnardellis C, Trichopoulou A, Katsouyanni K, Polychronopoulos E, Rimm EB, Trichopoulos D. Reproducibility and validity of an extensive semi-quantitative Food Frequency Questionnaire among Greek school teachers. *Epidemiology* 1995, 6: 74-77.

González-Ortiz M, Martínez-Abundis E. Comparison of several formulas to assess insulin action in the fasting state with the hyperglycemic-hyperinsulinemic clamp technique in healthy individuals. *Rev Invest Clin* 2003; 5: 419-22.

Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause andcoronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1978; 89:157–161

Greene DJ, Skeggs JW, Morton RE. Elevated triglyceride content diminishes the capacity of high density lipoprotein to deliver cholesteryl esters via the scavenger receptor class B type I (SR-BI). *J Biol Chem*. 2001; 276: 4804–4811.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.

Guidelines for the Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire. <http://www.ipaq.ki.se>

Gupta V, Tiwari S, Agarwal CG, Shukla P, Chandra H, Sharma P. "Effect of short-term cigarette smoking on insulin resistance and lipid profile in asymptomatic adults. 2006 Jul-Sep;50(3):285-90.

Guthrie JF, Lin BH, Frazao E. Role of food prepared away from home in the American diet, 1977-78 versus 1994-96: changes and consequences. *J Nutr Educ Behav*. 2002 May-Jun;34(3):140-50.

Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998 Jul 23;339(4):229-34.

Hamilton KL, Quindry JC, French JP, Staib J, Hughes J, Mehta JL, Powers SK. .MnSOD antisense treatment and exercise- induced protection against arrhythmias. Elsevier. *Free Radic Biol Med*. 2004;37: 1360–1368.

Hammer M, Stamatakis E. Physical Activity and Risk of Cardiovascular Disease Events: Inflammatory and Metabolic Mechanisms. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Jun;41(6):1206-11.

Hausenloy DJ, Yellon DM. Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels. *Postgrad Med J.* 2008 Nov;84(997):590-8.

Henderson SO, Haiman CA, Wilkens LR, Kolonel LN, Wan P, Pike MC. Established risk factors account for most of the racial differences in cardiovascular disease mortality. *PLoS One.* 2007 Apr 18;2(4):e377.

Honjo K, Iso H, Tsugane S, Tamakoshi A, Satoh H, Tajima K, Suzuki T, Sobue T. The effects of smoking and smoking cessation on mortality from cardiovascular disease among Japanese: pooled analysis of three large-scale cohort studies in Japan. *Tob Control.* 2010 Feb;19(1):50-7.

Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, Ocampo CI, Orenduff MC, Slentz CA, Johnson JL, Houmard JA, Samsa GP, Kraus WE, Bales CW. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns—does diet matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise I. *Am Heart J.* 2012 Jul;164(1):117-24.

Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions: the association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1980; 302: 1383–1389.

Ip S, Lichtenstein AH, Chung M, Lau J, Balk EM. Systematic review: association of low-density lipoprotein subfractions with cardiovascular outcomes. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 474–484.

Jacobs DR Jr., Barrett-Connor E. Retest reliability of plasma cholesterol and triglyceride: the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol.* 1982; 116: 878–885.

Jonas: Mosby's Dictionary of Complementary and Alternative Medicine. (c) 2005, Elsevier.

Karagiannis GS, Weile J, Bader GD, Minta J. Integrative pathway dissection of molecular mechanisms of mox LDL-induced vascular smooth muscle phenotype transformation. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013; 13: 4.

Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. 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.* 2011 Mar

Kwiterovich PO Jr.. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. Am J Cardiol. 2002; 90: 30i–47i.  
15; 57(11):1299-313.

Katsouyanni K, Rimm EB, Gnardellis C, Trichopoulos D, Polychronopoulos E, Trichopoulou A. Reproducibility and relative validity of an extensive semi-quantitative food frequency questionnaire using dietary records and biochemical markers among Greek schoolteachers. Int J Epidemiol 19 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and [beta]-cell function from fasting glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 97;26:S118-S127.

Keys A. Eat well and stay well. 1959

Kokubo Y, Iso H, Saito I, Yamagishi K, Ishihara J, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group. Dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease in the Japanese population: the Japan Public Health Center-based study cohort. Eur J Clin Nutr. 2011 Nov;65(11):1233-41.

Kraja AT, Hunt SC, Rao DC, Dávila-Román VG, Arnett DK, Province MA. Genetics of hypertension and cardiovascular disease and their interconnected pathways: lessons from large studies. Curr Hypertens Rep. 2011 Feb;13(1):46-54.

Krauss RM. Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. Curr Opin Lipidol. 2010 Aug;21(4):305-11.

Kromhout D. Epidemiology of cardiovascular diseases in Europe. Public Health Nutr. 2001 Apr;4(2B):441-57.

Lam CS, Cheng S, Choong K, Larson MG, Murabito JM, Newton-Cheh C, Bhasin S, McCabe EL, Miller KK, Redfield MM, Vasan RS, Coviello AD, Wang TJ. Influence of sex and hormone statuson circulating natriuretic peptides. J Am Coll Cardiol. 2011;58:618–626

Lam CS, Little WC. Sex and Cardiovascular Risk. Circulation. 2012; 126: 913-915

Lamon BD, Hajjar DP. Inflammation at the Molecular Interface of Atherogenesis An Anthropological Journey. Am J Pathol. 2008 November; 173(5): 1253–1264

Leander K, Hallqvist J, Reuterwall C, Ahlbom A, de Faire U. Family history of coronary heart disease, a strong risk factor for myocardial infarction interacting with other cardiovascular risk factors: results from the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). Epidemiology. 2001 Mar;12(2):215-21.

- Lee J, Taneja V, Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res.* 2012 Feb;91(2):142-9.
- Leone A. Smoking, haemostatic factors, and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des.* 2007;13(16):1661-7.
- Lippi G, Albiero A, Montagnana M, Salvagno GL, Scevarolli S, Franchi M, Guidi GC. Lipid and lipoprotein profile in physiological pregnancy. *Clin Lab.* 2007;53(3-4):173-7.
- Livesey G, Taylor R. Fructose consumption and consequences for glycation, plasma triacylglycerol, and body weight: meta-analyses and meta-regression models of intervention studies. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88: 1419–1437.
- Li J, Siegrist J. Physical Activity and Risk of Cardiovascular Disease—A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2012, 9(2), 391-407
- Liang Y, Mente A, Yusuf S, Gao P, Sleight P, Zhu J, Fagard R, Lonn E, Teo KK. Alcohol consumption and the risk of incident atrial fibrillation among people with cardiovascular disease. *CMAJ.* 2012 Nov 6;184(16):E857-66.
- Lievens D, von Hundelshausen P. Platelets in atherosclerosis. *Thromb Haemost.* 2011 Nov;106(5):827-38.
- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, et al. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet.* 1999;353:89–92.M
- Ma Y, Li Y, Chiriboga DE, Olendzki BC, Hebert JR, Li W, Leung K, Hafner AR, Ockene IS. Association between carbohydrate intake and serum lipids. *J Am Coll Nutr.* 2006 Apr;25(2):155-63.
- Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation.* 2010 Mar 23; 121(11):1356-64.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006 Nov;3(11):e442.
- Manios E, Tsivgoulis G, Koroboki E, Stamatelopoulos K, Papamichael C, Toumanidis S, Stamboulis E, Vemmos K, Zakopoulos N. Impact of prehypertension on common carotid artery intima-media thickness and left ventricular mass. *Stroke.* 2009 Apr;40(4):1515-8.
- Menendez JA, Papadimitropoulou A, Vellon L, Lupu R. A genomic explanation connecting "Mediterranean diet", olive oil and cancer: oleic acid, the main monounsaturated fatty

acid of olive oil, induces formation of inhibitory "PEA3 transcription factor-PEA3 DNA binding site" complexes at the Her-2/neu (erbB-2) oncogene promoter in breast, ovarian and stomach cancer cells. Eur J Cancer. 2006 Oct;42(15):2425-32. Epub 2006 Jan 6.

Miller M et al. Triglycerides and Cardiovascular Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation.2011; 123: 2292-2333

Mitra S, Goyal T, Mehta JL. Oxidized LDL , LOX-1 and atherosclerosis. Cardiovascular Drugs Ther. 2011 Oct; 25(5): 419-29

Mocan T, Agoşton-Coldea L, Rusu LD, Pais R, Gatfosse M, Mocan LC, Rusu ML. The correlation between alcohol consumption, lipids, apolipoproteins and coronary heart disease. Rom J Intern Med. 2008;46(4):323-30.

Morigi, M., Angioletti, S., Imberti, B., Donadelli, R, Micheletti, G., Figliuzzi, M., Remuzzi, A., Zoja, C. and Remuzzi, G. (1998) Leucocyte–endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycaemia in a NF-κB-dependent fashion. J. Clin. Invest. 101, 1905–1915.

Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. Cardiovasc J Afr. 2012 May; 23(4): 222–231

Mukherjee S, Thakur G, Kumar BD, Mitra A, Chakraborty C. Long-term effects of a carbohydrate-rich diet on fasting blood sugar, lipid profile, and serum insulin values in rural Bengalis. J Diabetes. 2009 Dec;1(4):288-95.

Muls E, Blaton V, Rosseneu M, Lesaffre E, Lamberigts G, De Moor P. Serum lipids and apolipoproteins A-I, A-II, and B in hyperthyroidism before and after treatment. J Clin Endocrinol Metab. 1982 Sep;55(3):459-64.

Murakami H, Tanabe J, Tamasawa N, Matsumura K, Yamashita M, Matsuki K, Murakami H, Matsui J, Suda T. Reduction of paraoxonase-1 activity may contribute the qualitative impairment of HDL particles in patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2013 Jan;99(1):30-8.

Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, Gabriel SE. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010 Jul;69(7):1310-4.

Nestle M. Mediterranean diets: historical and research overview. Am J Clin Nutr. 1995 Jun;61(6 Suppl):1313S-1320S.

Nesto RW. Prevalence of and risk factors for coronary heart disease in diabetes mellitus . 2013

Núñez-Córdoba JM, Valencia-Serrano F, Toledo E, Alonso A, Martínez-González MA. The Mediterranean diet and incidence of hypertension: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. Am J Epidemiol. 2009 Feb 1;169(3):339-46.

Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. Lancet. 2011 Jan 8;377(9760):139-46.

Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H, NIPPON DATA80 Research Group. The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. Atherosclerosis. 2007 Jan;190(1):216-23.

Oliveira AM, Oliveira N, Reis JC, Santos MV, Silva AM, Adan L. Triglycerides and alanine aminotransferase as screening markers for suspected fatty liver disease in obese children and adolescents. Horm Res. 2009;71(2):83-8.

Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. Ann Intern Med. 2003 Nov 4;139(9):761-76.

Paget, C., Lecomte, M., Ruggiero, D., Wiernsperger, N and Lagarde, M. (1998) Modification of enzymatic antioxidants in retinal microvascular cells by glucose or advanced glycation end products. Free Radical Biol. Med. 25, 121–129.

Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohoou C, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanidis C, Toutouzas PK. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. J Hypertens. 2003 Aug;21(8):1483-9.

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, John Skoumas J, Stefanidis C. Status and management of blood lipids in Greek adults and their relation to socio-demographic, lifestyle and dietary factors: the ATTICA Study: Blood lipids distribution in Greece. Elsevier Atherosclerosis Volume 173, Issue 2, April 2004, Pages 351–359

Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanidis C., Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk, Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2006 Dec;16(8):559-568

Pasanisi F, Contaldo F, de Simone G, Mancini M. Benefits of sustained moderate weight loss in obesity. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2001; 11: 401–406.

Penny Kris-Etherton, Robert H. Eckel, ; Barbara V. Howard, Sachiko St. Jeor, Terry L. Bazzarre. Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-Style, National Cholesterol

Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease, AHA Science Advisory Circulation.2001; 103: 1823-1825

Peralta CA, Adeney KL, Shlipak MG, Jacobs D Jr, Duprez D, Bluemke D, Polak J, Psaty B, Kestenbaum BR. Structural and functional vascular alterations and incident hypertension in normotensive adults: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Am J Epidemiol. 2010 Jan 1;171(1):63-71

Perk J, De Backer G, Gohlke H et al [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)].G Ital Cardiol (Rome). 2013 May;14(5):328-92.

Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Stefanidis C. Epidemiology of Cardiovascular risk factors in Greece; aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. BMC Public Health 2003;3:32:1-9.

Poobalan A, Aucott L, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J, Grant AM. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term lipid outcomes: a systematic review. Obes Rev. 2004; 5: 43–50.

Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. Ann Neurol. 2013 May 30.

Pyrgakis VN. Smoking and cardiovascular disease. Hellenic J Cardiol. 2009 May-Jun;50(3):231-4.

Ranthe MF, Carstensen L, Oyen N, Tfelt-Hansen J, Christiansen M, McKenna WJ, Wohlfahrt J, Melbye M, Boyd HA. Family history of premature death and risk of early onset cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2012 Aug 28;60(9):814-21.

Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on the Dietary Guidelines for Americans, 1990.

Ronksley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. BMJ. 2011 Feb 22;342:d671.

Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature. 1993;362:801–809.

Rumm-Kreuter D. Comparison of the eating and cooking habits of northern Europe and the Mediterranean countries in the past, present and future. *Int J Vitam Nutr Res.* 2001 May;71(3):141-8.

Saland JM, Ginsberg HN. Lipoprotein metabolism in chronic renal insufficiency. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22: 1095–1112.

Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R, Covas MI, Corella D, Arós F, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care.* 2011 Jan;34(1):14-9.

Samouilidou EC, Karpouza AP, Kostopoulos V, Bakirtzi T, Pantelias K, Petras D, Tzanatou-Exarchou H, J Grapsa E. Lipid abnormalities and oxidized LDL in chronic kidney disease patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Ren Fail.* 2012;34(2):160-4.

Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Boekholdt SM, Khaw KT, Gudnason V. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation.* 2007; 115: 450–458.

Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet, Alzheimer disease, and vascular mediation. *Arch Neurol.* 2006 Dec;63(12):1709-17. Epub 2006 Oct 9.

Schulz C, Massberg S. Platelets in atherosclerosis and thrombosis. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(210):111-33.

Scoditti E, Calabriso N, Massaro M, Pellegrino M, Storelli C, Martines G, De Caterina R, Carluccio MA. Mediterranean diet polyphenols reduce inflammatory angiogenesis through MMP-9 and COX-2 inhibition in human vascular endothelial cells: a potentially protective mechanism in atherosclerotic vascular disease and cancer. *Arch Biochem Biophys.* 2012 Nov 15;527(2):81-9.

Selby JV, Newman B, Quiroga J, Christian JC, Austin MA, Fabsitz RR. Concordance for dyslipidemic hypertension in male twins. *JAMA.* 1991 Apr 24;265(16):2079-84.

Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, et al. The Lifetime Risk of Stroke. *Stroke.* 2006;37:345–350.

Shahbaz AU, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Gerling IC, McGee JE, Weber KT. Fibrosis in hypertensive heart disease: molecular pathways and cardioprotective strategies. *J Hypertens.* 2010 Sep;28 Suppl 1:S25-32.

Shaw J.E., R.A. Sicree, P.Z. Zimmet. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Country Report for Greece. IDF European Region May, 2009.

Shortreed SM, Peeters A, Forbes AB. Estimating the effect of long-term physical activity on cardiovascular disease and mortality: evidence from the Framingham Heart Study. *Heart.* 2013 May; 99(9):649-54.

Simental-Mendía LE, Rodríguez-Hernández H, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The alanine aminotransferase to triglycerides ratio as a marker to identify nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Oct;24(10):1173-7.

Sniderman AD, Furberg CD. Age as a modifiable risk factor for cardiovascular disease. *Lancet.* 2008;371:1547–1549.

Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ.* 2008 Sep 11;337:a1344.

Stock J. HDL function and cardiovascular risk: debate continues... *Atherosclerosis.* 2013 Jul;229(1):38-41.

Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ.* 2009 Nov 24; 339:b4567.

Sun, C., Liang, C., Ren, Y., Zhen, Y., He, Z., Wang, H., Tan, H., Pan, X. and Wu, Z. (2009) Advanced glycation end products depress function of endothelial progenitor cells via p38 and ERK 1/2 mitogen-activated protein kinase pathways. *Basic Res. Cardiol.* 104, 42–49.

Supreme Scientific Health Council, Ministry of Health and Welfare of Greece. Dietary guidelines for adults in Greece. *Archives of Hellenic Medicine* 1999,16:516-524.

Teramoto T, Kawamori R, Miyazaki S, Teramukai S, Mori Y, Okuda Y, Hiramatsu K..Risk factors for primary prevention of cardiovascular disease and risk reduction by lipid control: the OMEGA study risk factor sub-analysis. *Clin Exp Hypertens.* 2013 Jul 18.

The Rockefeller Foundation, Annual Report, 1948

Thurston RC, Rewak M, Kubzansky LD. An anxious heart: anxiety and the onset of cardiovascular diseases. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013 May-Jun;55(6):524-37. doi: 10.1016/j.pcad.2013.03.007.

Tirosh A, Rudich A, Shochat T, Tekes-Manova D, Israeli E, Henkin Y, Kochba I, Shai I. Changes in triglyceride levels and risk for coronary heart disease in young men. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 377– 385.

Toth PP. Should we target HDL cholesterol level in lowering cardiovascular risk? *Pol Arch Med Wewn.* 2009 Oct;119(10):667-72.

Tomkin GH. Atherosclerosis, diabetes and lipoproteins. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010 Jul;8(7):1015-29.

Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012 Jan;10(1):4-18.

Trichopoulou A, Toupadaki N, Tzonou A, Katsouyanni K, Manousos O, Kada E, Trichopoulos D. The macronutrient composition of the Greek diet: estimates derived from six case-control studies. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1993;47: 549-558.

Trichopoulou A. Composition of Greek Foods and Dishes. Athens School of Public Health: Athens, 1992.

Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, Bueno-de-Mesquita B, Ocké MC, Peeters PH, van der Schouw YT, Boeing H, Hoffmann K, Boffetta P, et al Modified Mediterranean diet and survival: EPIC - elderly prospective cohort study. *BMJ.* 2005 Apr 30; 330(7498):991.

Trompet S, Jukema JW, Katan MB, Blauw GJ, Sattar N, Buckley B, Caslake M, Ford I, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Apolipoprotein e genotype, plasma cholesterol, and cancer: a Mendelian randomization study. *Am J Epidemiol.* 2009 Dec 1;170(11):1415-21.

Van Gaal LF, Mertens IL, Ballaux D. What is the relationship between risk factor reduction and degree of weight loss? *Eur Heart J Suppl.* 2005; 7(suppl L):L21–L26.

Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual Lifetime Risk for Developing Hypertension in Middle-aged Women and Men. *JAMA.* 2002;287:1003–1010.

Vaziri ND, Navab M, Fogelman AM. HDL metabolism and activity in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2010 May;6(5):287-96.

Voight BF et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet.* 2012 Aug 11; 380(9841):572-80.

Wang W, Zhao D, Liu J, Zeng ZC, Sun JY, Liu J, Qin LP, Wu ZS. Serum total cholesterol and 10-year cardiovascular risk in a Chinese cohort aged 35- 64 years. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2006 Feb;34(2):169-73.

Welsh JA, Sharma A, Abramson JL, Vaccarino V, Gillespie C, Vos MB. Caloric sweetener consumption and dyslipidemia among US adults. *JAMA*. 2010; 303: 1490–1497.

WHO. Obesity and overweight. Fact Sheet no 311. Updated March 2013

Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995;6:1402S–1406S.

Wilmot EG, Edwardson CL, Achana FA, Davies MJ, Gorely T, Gray LJ, Khunti K, Yates T, Biddle SJ. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2012 Nov; 55(11):2895-905.

Winkelmann BR, von Holt K, Unverdorben M.

Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease: part IV: genetic markers associated with smoking. *Biomark Med*. 2010 Apr;4(2):321-33.

Winkleby MA, Jatulis DE, Frank E, Fortmann SP. Socioeconomic status and health: how education, income, and occupation contribute to risk factors for cardiovascular disease. *Am J Public Health*. 1992;82:816–820.

Windler E. What is the consequence of an abnormal lipid profile in patients with type 2 diabetes or the metabolic syndrome? *Atheroscler Suppl*. 2005 Sep;6(3):11-4.

Wong BW, Meredith A, McManus BM. Review. The Biological Role of Inflammation in Atherosclerosis. *Canadian Journal of Cardiology* Volume 28, Issue 6, November–December 2012, Pages 631–641

World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation presented at the World Health Organization; June 3-5, 1997; Geneva, Switzerland; Publication WHO/NUT/NCD/98.1.

World Heart Federation. <http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/cardiovascular-disease-risk-factors/>

World Medical Association Declaration of Helsinki (2000) <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>.

[www.diabetes.org/diabetes-basics/?loc=gsa-GlobalNavDB](http://www.diabetes.org/diabetes-basics/?loc=gsa-GlobalNavDB)

[www.idf.org/diabetesatlas/5e/what-is-diabetes](http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/what-is-diabetes)

[www.choosemyplate.gov](http://www.choosemyplate.gov)

[www.foodpyramid.com/mypyramid/](http://www.foodpyramid.com/mypyramid/)

[www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/NutritionCenter/Mediterranean-Diet\\_UCM\\_306004\\_Article.jsp](http://www.heart.org/HEARTORG/GettingHealthy/NutritionCenter/Mediterranean-Diet_UCM_306004_Article.jsp)

[www.diabetes.org](http://www.diabetes.org)

[www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/fact\\_sheets/health\\_effects/effects\\_cig\\_smoking/index.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/effects_cig_smoking/index.htm)

[www.framinghamheartstudy.org/](http://www.framinghamheartstudy.org/)

Yamamura A, Guo Q, Yamamura H, Zimnicka AM, Pohl NM, Smith KA, Fernandez RA, Zeifman A, Makino A, Dong H, Yuan JX. Enhanced Ca(2+)-sensing receptor function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ Res.* 2012 Aug 3;111(4):469-81.

Yang Y, Li JX, Chen JC, Cao J, Lu XF, Chen SF, Wu XG, Duan XF, Mo XB, Gu DF. Effect of elevated total cholesterol level and hypertension on the risk of fatal cardiovascular disease: a cohort study of Chinese steelworkers. *Chin Med J (Engl).* 2011 Nov;124(22):3702-6.

Yuan Y, Li P, Ye J. Lipid homeostasis and the formation of macrophage-derived foam cells in atherosclerosis. Higher Education Press and Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012.

## **Παράρτημα**