



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

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

Μεταπτυχιακή Διατριβή

**ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ, ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ
ΚΑΙ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ
ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΤΤΙΚΗ**

ΔΡΑΚΟΠΟΥΛΟΥ ΖΑΧΑΡΟΥΛΑ

ΑΘΗΝΑ, 2015

Η έγκριση της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής από το Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέως (N5343/1932, Αρθρ. 202).

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας, Δημοσθένη Παναγιωτάκο, που με την εμπνευσμένη διδασκαλία του, όχι μόνο συνέβαλε στην επιστημονική μου κατάρτιση, αλλά άνοιξε νέους ορίζοντες στον τρόπο σκέψης μου, καλλιεργώντας έντονα το ενδιαφέρον μου προς τον τομέα της επιδημιολογίας. Θεωρώ εξαιρετικής σημασίας την ευκαιρία που μου έδωσε να πραγματοποιήσω τη διπλωματική μου εργασία στα πλαίσια της επιδημιολογικής μελέτης ΑΤΤΙΚΗ και τον ευχαριστώ ιδιαίτερα για την πρόθυμη καθοδήγησή του, καθώς και για τις πολύτιμες συμβουλές του.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή Καρδιολογίας, Χρήστο Πίτσαβο καθώς και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς, Μαίρη Γιαννακούλια για την αποδοχή συμμετοχής στην τριμελή επιτροπή της διπλωματικής μου εργασίας. Ευχαριστώ, επίσης, την Εκάβη Γεωργουσοπούλου για την άμεση ανταπόκρισή της στην παροχή των απαραίτητων δεδομένων.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω τον σύζυγό μου, τους γονείς και την αδερφή μου, που με υποστηρίζουν πρακτικά και ψυχολογικά σε κάθε μου προσπάθεια, με βοηθούν να ξεπερνάω κάθε δυσκολία και με ωθούν να διεκδικώ κάθε μου όνειρο.

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δημοσθένης Β. Παναγιωτάκος (επιβλέπων)

Καθηγητής Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας,
Τμήμα Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Χρήστος Πίτσαβος

Καθηγητής Καρδιολογίας,
Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Μαίρη Γιαννακούλια

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς,
Τμήμα Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
A.1. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	9
A.1.1. Ορισμός καρδιαγγειακών νοσημάτων	9
A.1.2. Επιδημιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων	11
A.1.3. Επιδημιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων στην Ελλάδα	13
A.1.4. Παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων	15
A.1.4.1. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	15
A.1.4.2. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	16
A.2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ	23
A.2.1. Ορισμός μεταβολικού συνδρόμου	23
A.2.2. Επιδημιολογία μεταβολικού συνδρόμου	29
A.2.3. Μεταβολικό σύνδρομο και καρδιαγγειακά νοσήματα	31
A.3. ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΙΤΑ	32
A.3.1. Εισαγωγή στη μεσογειακή διαίτα	32
A.3.2. Χαρακτηριστικά μεσογειακής διαίτας	34
A.3.3. Μεσογειακή διαίτα και υγεία	36
A.3.4. Διατροφικοί δείκτες	39
B. ΣΚΟΠΟΣ	42
Γ. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	43
Γ.1. Το δείγμα της μελέτης	43
Γ.2. Βιοηθική	45
Γ.3. Μετρήσιμα χαρακτηριστικά	45
Γ.3.1. Αξιολόγηση κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών	46
Γ.3.2. Κλινική Αξιολόγηση	46
Γ.3.3. Ανθρωπομετρικά στοιχεία	47
Γ.3.4. Αξιολόγηση τρόπου ζωής	47
Γ.3.5. Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών	48
Γ.3.6. Καταγραφή Καρδιαγγειακού κινδύνου	50

Γ.3.7. Διάγνωση μεταβολικού συνδρόμου	51
Γ.4. Στατιστική Ανάλυση	52
Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	53
Ε. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	75
ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	81

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: να εξεταστεί η επίδραση των διατροφικών συνηθειών και ειδικά της προσκόλλησης στη Μεσογειακή δίαιτα, στον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, παρουσία ή μη μεταβολικού συνδρόμου. **Υλικό-Μέθοδος:** από το Μάιο του 2001 έως το Δεκέμβριο του 2002, 1514 άνδρες και 1528 γυναίκες άνω των 18 ετών, που κατοικούσαν στην ευρύτερη περιοχή της Αθήνας και ήταν ελεύθεροι καρδιαγγειακής νόσου και άλλων χρόνιων νόσων, αποτέλεσαν το δείγμα της μελέτης. Κατά τα έτη 2011-12, πραγματοποιήθηκε ο 10-ετής επανέλεγχος σε 2583 συμμετέχοντες. Η επίπτωση θανατηφόρων και μη καρδιαγγειακών συμβάντων (στεφανιαία νόσος, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή άλλα καρδιαγγειακά συμβάντα) προσδιορίστηκαν με τα κριτήρια WHO-ICD-10. Το μεταβολικό σύνδρομο καθορίστηκε με τρεις διαφορετικούς ορισμούς, τον αναθεωρημένο NCEP ATP III, τον IDF και τα ομογενοποιημένα κριτήρια. Ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή μετρήθηκε με το MedDietScore (εύρος 0-55). Για την εκτίμηση των Σχετικών Κινδύνων χρησιμοποιήθηκε ανάλυση επιβίωσης και για την εύρεση της άμεσης και της έμμεσης επίδρασης της Μεσογειακής Δίαιτας στον καρδιαγγειακό κίνδυνο χρησιμοποιήθηκαν Δομημένα Υποδείγματα (Structure Equation Models). **Αποτελέσματα:** μεταξύ των συμμετεχόντων που επαναξιολογήθηκαν στον 10-ετή επανέλεγχο της μελέτης, το 15.7% εμφάνισε καρδιαγγειακό συμβάν. Με βάση τα ATP III κριτήρια, το 20% των συμμετεχόντων είχαν μεταβολικό σύνδρομο και το 29.1% εξ'αυτών εκδήλωσε καρδιαγγειακό επεισόδιο. Το ιστορικό του μεταβολικού συνδρόμου (NCEP) συσχετίστηκε με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Σχετικός Κίνδυνος (ΣΚ): 1.83, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ): 2.34, 2.72). Η σχέση μετριάστηκε όταν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο ενσωματώθηκε η CRP (ΣΚ: 1.72, 95% ΔΕ: 1.13, 2.61) και η IL-6 (ΣΚ: 1.78, 95% ΔΕ: 1.18, 2.68). Κάθε μονάδα αύξησης στο MedDietScore συσχετίστηκε με μείωση του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 9% (ΣΚ: 0.91, 95% ΔΕ: 0.89, 0.93). Τα επιμέρους συστατικά της Μεσογειακής Δίαιτας δεν συσχετίστηκαν σημαντικά με τον κίνδυνο. Η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα είχε σημαντική επίδραση στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, άμεση και έμμεση, μέσω της μείωσης της φλεγμονής και της υπέρτασης. Δεν επιβεβαιώθηκε ανεξάρτητη καρδιοπροστατευτική δράση της μεσογειακής δίαιτας σε σχέση με την παρουσία ή μη

μεταβολικού συνδρόμου. **Συμπεράσματα:** Το μεταβολικό σύνδρομο θεωρήθηκε αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Το διατροφικό πρότυπο της Μεσογειακής Δίαιτας ως σύνολο, και όχι ως επιμέρους ομάδες τροφίμων, συσχετίστηκε με τη 10-ετή μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ η επίδρασή της παρουσία μεταβολικού συνδρόμου απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Η υιοθέτησή της θα μπορούσε να αποτελέσει έναν από τους πιο ανέξοδους και αποτελεσματικούς τρόπους πρόληψης της καρδιαγγειακής νόσου.

Λέξεις-Κλειδιά: Μεσογειακή Δίαιτα, μεταβολικό σύνδρομο, καρδιαγγειακή νόσος, φλεγμονή.

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

A.1. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

A.1.1. Ορισμός καρδιαγγειακών νοσημάτων

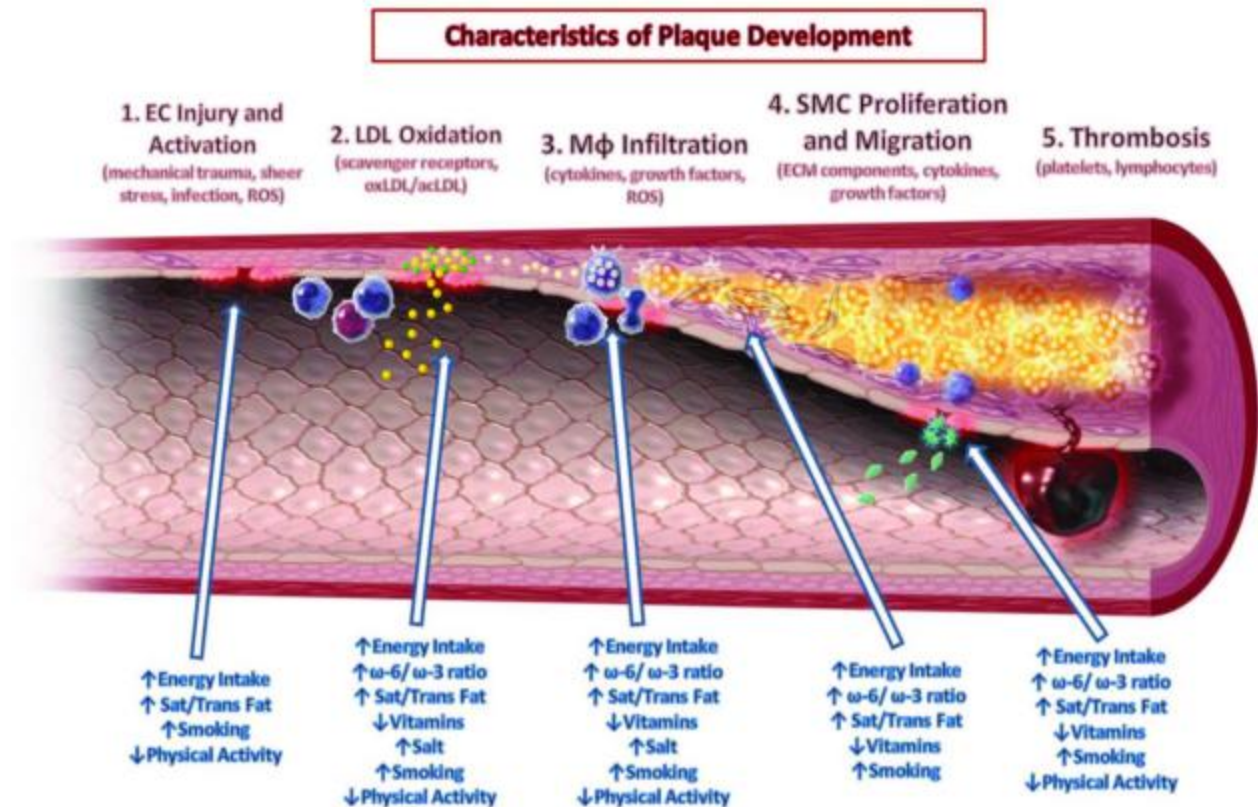
Ο όρος καρδιαγγειακά νοσήματα περιλαμβάνει το σύνολο των διαταραχών της καρδιάς και των αγγείων, με επικρατέστερα εκείνα που σχετίζονται με την αθηρωματική διαδικασία. Έτσι, τα καρδιαγγειακά νοσήματα ταξινομούνται ως εξής:

1. Καρδιαγγειακά νοσήματα λόγω αθηρομάτωσης,
 - Στεφανιαία νόσος, όταν εμπλέκονται τα αγγεία που αιματώνουν την καρδιά
 - Αγγειακή εγκεφαλική νόσος, με συμμετοχή των αγγείων που αιματώνουν τον εγκέφαλο
 - Νόσος των περιφερικών αγγείων, που αιματώνουν τα άνω και κάτω άκρα
2. Άλλοι τύποι καρδιαγγειακών νοσημάτων,
 - Συγγενής καρδιοπάθειες
 - Ρευματική καρδιοπάθεια
 - Μυοκαρδιοπάθειες
 - Καρδιακές αρρυθμίες

Η καρδιαγγειακή νόσος που σχετίζεται με την αθηρομάτωση είναι μία χρόνια διαταραχή, που εξελίσσεται άτυπα κατά τη διάρκεια της ζωής, ενώ η εκδήλωση συμπτωματολογίας πραγματοποιείται σε προχωρημένα στάδια της νόσου (Perk et al., 2012). Πρόκειται για νοσολογική οντότητα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας που προσβάλλει κυρίως τον έσω χιτώνα μεγάλων και μεσαίων αρτηριών της συστηματικής κυκλοφορίας. Συνιστά μια ενεργή διαδικασία που περιλαμβάνει τα στοιχεία της χρόνιας φλεγμονής συνδεδεμένα με τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του αρτηριακού τοιχώματος. Παρά την ελληνική προέλευση της λέξης, σήμερα χρησιμοποιούνται διαφορετικοί όροι για την περιγραφή της αθηρωματικής νόσου, συχνά με συγχυτικά αποτελέσματα. Ο κυρίαρχος τύπος είναι η αθηροσκλήρωση (γενικά ταυτίζεται με τον όρο αρτηριοσκλήρυνση, αφού αποτελεί τον κυρίαρχο τύπο αυτής), που χαρακτηρίζεται

από τη δημιουργία ινώδων πλακών στον έσω χιτώνα και που συνήθως παρουσιάζουν ένα πυρήνα πλούσιο σε λιπίδια. Παρατηρείται κυρίως στην αορτή και στις αρτηρίες, με κύρια χαρακτηριστικά την ανομοιογενή έκκεντρη κατανομή και την ινολιπώδη αθροιστική συγκέντρωση με νέκρωση, αιμορραγία και παρουσία θρόμβου (Stehbens et al., 1995).

Το αρχικό εύρημα των αθηροσκληρυντικών βλαβών είναι οι λιπώδεις γραμμώσεις που αντιστοιχούν σε υποκίτρινες υπεγέρσεις του έσω χιτώνα, διαμέτρου 1 χιλιοστού έως 1.5 εκατοστού, φερόμενες κατά τον επιμήκη άξονα του αγγείου. Μικροσκοπικά συνίστανται σε άθροιση αφρωδών κυττάρων με κενотоπιώδες κυτταρόπλασμα, τα οποία προέρχονται τόσο από μονοκύτταρα όσο και από λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Η αθηρωματώδης πλάκα αποτελεί το παθογνωμονικό ιστολογικό εύρημα της αθηροσκλήρωσης. Συνήθως είναι πλούσια σε λιπίδια ή ινολιπώδης, με διαφορετική κατά περίπτωση εμφάνιση, κίτρινη ή φαιά, ποικίλλει σε μέγεθος, από λίγα χιλιοστά έως μερικά εκατοστά, ενώ είναι ακανόνιστη σε σχήμα. Μικροσκοπικά, αποτελείται από ποικίλων ειδών κύτταρα, τα οποία περιλαμβάνουν λεία μυϊκά κύτταρα, μονοκύτταρα που προέρχονται από το αίμα και διάσπαρτα λεμφοκύτταρα, εξωκυτάρια ουσία συνδετικού ιστού και λιπίδια. Η μικρή περιεκτικότητα σε λιπίδια οδηγεί στο σχηματισμό ινώδους πλάκας. Το αθήρωμα είναι ο πυρήνας εξωκυττάρων λιπιδίων της βλάβης, που αποτελείται από χοληστερόλη και εστέρες χοληστερόλης. Η μεγέθυνση των πλακών προκαλεί ατροφία του μέσου χιτώνα καθώς και νεοαγγειογένεση. Τα στάδια σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας φαίνονται στην Εικόνα Α.1. (Lamon and Hajjar, 2008). Το αθήρωμα έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ασβέστωσης ή ελκών ή θρόμβωσης ή αιμορραγίας στο αγγείο και το σχηματισμό επιπλεγμένης πλάκας που οδηγεί και στην εμφάνιση των διαφόρων κλινικών συνδρόμων (Kumar V, 1997).



Εικόνα Α.1. Στάδια σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας. Πηγή: (Lamon and Hajjar, 2008)

Α.1.2. Επιδημιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου ανά τον κόσμο, αφού, σύμφωνα με στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), ο αριθμός των θανάτων καρδιαγγειακής αιτιολογίας ετησίως ξεπερνά όλους τους άλλους. Ειδικότερα, κατά το έτος 2012 εκτιμήθηκε ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα οδήγησαν σε 17.5 εκατομμύρια θανάτους, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν το 31% των συνολικών θανάτων σε παγκόσμια κλίμακα. Από αυτούς, περίπου 7.4 εκατομμύρια αποδόθηκαν σε στεφανιαία νόσο και 6.7 σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (WHO, 2015).

Στην Ευρώπη τα καρδιαγγειακά νοσήματα οδηγούν σε περισσότερους από 4 εκατομμύρια θανάτους κάθε χρόνο, καταλαμβάνοντας και πάλι την πρώτη θέση στις αιτίες θνησιμότητας. Στις γυναίκες το ποσοστό των θανάτων λόγω καρδιαγγειακού νοσήματος είναι 51% και ξεπερνά το αντίστοιχο των ανδρών, που φθάνει το 42%. Η

στεφανιαία νόσος μόνο προκαλεί 1.8 εκατομμύρια θανάτους ετησίως, οι οποίοι αντιστοιχούν στο 20% των συνολικών θανάτων στην Ευρώπη. Το ποσοστό των αποδιδόμενων σε καρδιαγγειακά νοσήματα θανάτων αυξάνεται με την ηλικία, όπως φαίνεται στον Πίνακα Α.1. Συγκεκριμένα, 3 στους 10 θανάτους πριν τα 65 και 37% των θανάτων πριν τα 75 προκαλούνται από καρδιαγγειακές παθήσεις (Nichols et al., 2014).

Ωστόσο, είναι γεγονός πως από το 1990 έως σήμερα έχει παρατηρηθεί μείωση στους προσαρμοσμένους στην ηλικία ρυθμούς θανάτων, κυρίως σε αναπτυγμένες χώρες. Για παράδειγμα, σε χώρες όπως το Ηνωμένο Βασίλειο, η Νορβηγία, η Δανία, το Ισραήλ και η Νότια Κορέα, έχει σημειωθεί μείωση κατά 65%, ενώ σε αρκετές ακόμα η μείωση κυμαίνεται από 40 έως και 65% (2015). Παρά τη διαπιστωμένη μείωση της θνησιμότητας, όμως, στις χώρες υψηλού εισοδήματος, η δημόσια υγεία στην πλειονότητα των βιομηχανικών χωρών φαίνεται να εξακολουθεί να καθορίζεται από την επίπτωση των καρδιαγγειακών νόσων, οι οποίες τείνουν να επηρεάζουν ολοένα και νεότερους ανθρώπους (Helis et al., 2011), (Mikkola et al., 2013)

Πίνακας Α.1. Αριθμός και ποσοστό θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο στην Ευρώπη.

	Cardiovascular disease (total)		Coronary heart disease		Cerebrovascular disease		Other cardiovascular diseases	
Males								
Total deaths (all ages)	1 862 774	42%	876 017	20%	429 756	10%	557 001	12%
Premature deaths—before age 75	939 698	36%	473 501	18%	201 780	8%	264 417	10%
Premature deaths—before age 65	508 132	31%	253 432	16%	95 249	6%	159 451	10%
Females								
Total deaths (all ages)	2 219 326	51%	903 330	21%	627 227	14%	688 769	16%
Premature deaths—before age 75	536 712	37%	232 683	16%	155 702	11%	148 327	10%
Premature deaths—before age 65	201 492	27%	77 166	10%	54 470	7%	69 856	9%
Total								
Total deaths (all ages)	4 082 100	46%	1 779 347	20%	1 056 983	12%	1 245 770	14%
Premature deaths—before age 75	1 476 410	37%	706 184	18%	357 482	9%	412 744	10%
Premature deaths—before age 65	709 624	30%	330 598	14%	149 719	6%	229 307	10%

Πηγή: (Nichols et al., 2014)

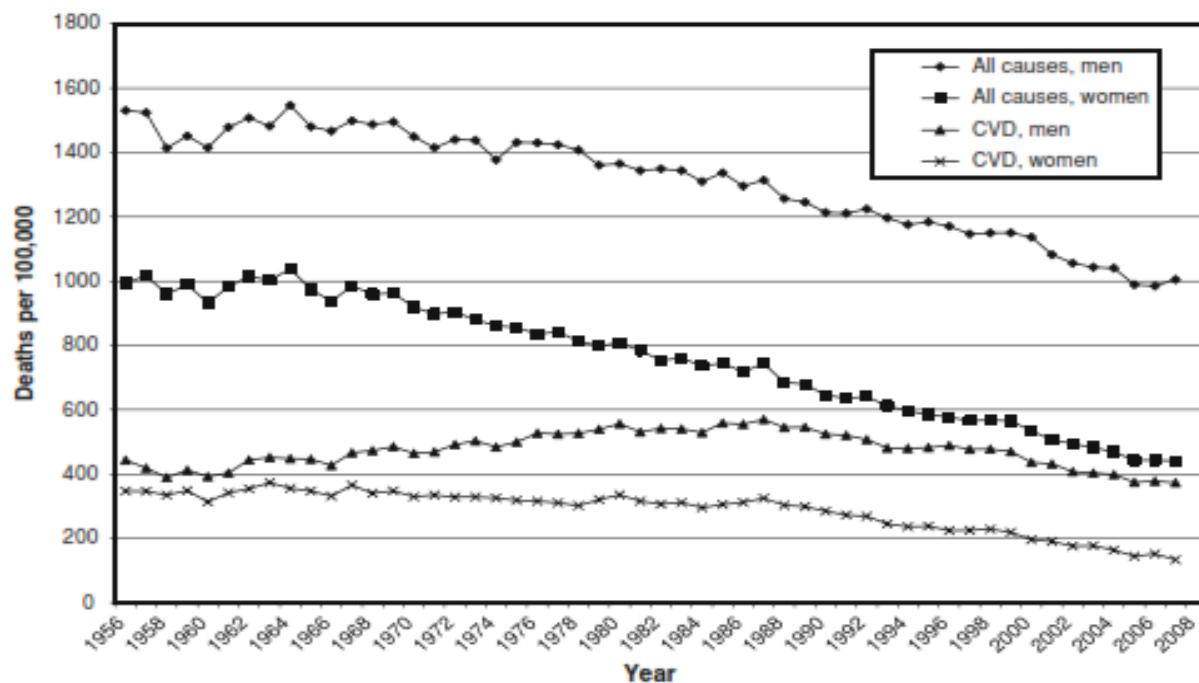
A.1.3. Επιδημιολογία καρδιαγγειακών νοσημάτων στην Ελλάδα

Η συμμετοχή της Ελλάδας στη μελέτη των Επτά Χωρών, στο τέλος της δεκαετίας του '50, ήταν η αφορμή για την πρώτη καταγραφή της επίπτωσης της καρδιαγγειακής νόσου και της συσχέτισής της με τον τρόπο ζωής. Στη συγκεκριμένη μελέτη συμμετείχαν 18 περιοχές από επτά χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Κρήτης και της Κέρκυρας. Μάλιστα, ο πληθυσμός της Κρήτης είχε την μικρότερη επίπτωση καρδιαγγειακών νοσημάτων, ενώ και η Κέρκυρα ήταν μεταξύ των περιοχών με τα μικρότερα ποσοστά. Με αυτόν τον τρόπο η Ελλάδα χαρακτηρίστηκε ως χώρα χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, παρά την έλλειψη στοιχείων για το σύνολο του ελλαδικού χώρου (Menotti et al., 1989).

Η επόμενη απόπειρα αποτίμησης της επίπτωσης των καρδιαγγειακών ασθενειών έγινε κατά τα έτη 2000-2001, με την πολυκεντρική, πανελλαδική μελέτη ασθενών-μαρτύρων CARDIO2000. Συμμετείχαν 848 άτομα με πρώτη εκδήλωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου και 1078 άτομα χωρίς καμία κλινική ένδειξη καρδιαγγειακής νόσου. Η δειγματοληψία ήταν τυχαιοποιημένη και διαστρωματοποιημένη σύμφωνα με την κατανομή του πληθυσμού, με δεδομένα από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία. Διαπιστώθηκε ότι το 77% των επεισοδίων ήταν άντρες μέσης ηλικίας (59 ± 10 έτη), ενώ οι γυναίκες με καρδιαγγειακό επεισόδιο ήταν κατά 6 χρόνια μεγαλύτερες (65 ± 9 έτη). Η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, η καθιστική ζωή και το κάπνισμα αναδείχθηκαν σε μείζονες παράγοντες κινδύνου, ενώ η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα και το υψηλό μορφωτικό επίπεδο φάνηκε να αποτελούν σημαντικούς προστατευτικούς παράγοντες (Pitsavos et al., 2002).

Η ερευνητική ομάδα των Chimonas T. et. al. χρησιμοποίησε στοιχεία από την Ελληνική Στατιστική Υπηρεσία για την περίοδο 1956-2007 προκειμένου να εκτιμήσει τα επίπεδα νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα. Η συνολική θνησιμότητα φαίνεται να μειώνεται σταθερά και στα δύο φύλα, από το 1964 και μετά. Η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα αυξανόταν μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του '80, ενώ στη συνέχεια άρχισε να μειώνεται και για τα δύο φύλα, όπως φαίνεται στον Γράφημα Α.1. Ειδικότερα, το 1956 ο ρυθμός θνησιμότητας ήταν 142 άνδρες και 80 γυναίκες ανά 100.000 άτομα ηλικίας 45-74 ετών. Και παρέμεινε σταθερός μέχρι περίπου το 1960. Στη

συνέχεια παρατηρείται σημαντική αύξηση των ποσοστών έως το 1976 για τους άνδρες και το 1972 για τις γυναίκες. Παρατηρείται σταθεροποίηση των ποσοστών μέχρι το 1990, όπου ξεκινάει μείωση κατά 1.2% και 2.6%, για τους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα, ανά έτος. Αξιοσημείωτη είναι η πτωτική τάση στις γυναίκες, η οποία οδήγησε τον ρυθμό θνησιμότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα σε επίπεδα χαμηλότερα και από αυτά του 1956 (Chimonas et al., 2009).



Γράφημα Α.1. Θνησιμότητα συνολική και καρδιαγγειακής αιτιολογίας (CVD) προσαρμοσμένη στην ηλικία, για τα έτη 1956-2007. Πηγή: (Chimonas et al., 2009)

Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ ξεκίνησε το 2001 από την Α΄ Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών με στόχο την καταγραφή των παραγόντων κινδύνου στον αστικό πληθυσμό και τη συσχέτισή τους με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Συμμετείχαν 3.042 άτομα, εκ των οποίων 1.514 ήταν άνδρες (18-87 ετών) και 1.528 ήταν γυναίκες, (18-89 ετών), κάτοικοι του νομού Αττικής (Pitsavos et al., 2003). Η μελέτη, αρχικά,

κατέγραψε την επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου, η οποία ήταν 5% στους άνδρες και 3% στις γυναίκες, τη συχνότητα εμφάνισης των παραγόντων κινδύνου στον πληθυσμό και τον χαμηλό βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα. Πρόσφατα ολοκληρώθηκε ο 10-ετής επανέλεγχος (2011-12), τα αποτελέσματα του οποίου παρουσιάζονται στην παρούσα εργασία.

A.1.4. Παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακών νοσημάτων

Οι παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους, με κριτήριο τη δυνατότητα ή μη παρέμβασης προκειμένου να αντιμετωπιστούν. Έτσι, στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται η ηλικία, το φύλο και το οικογενειακό ιστορικό, ενώ στους τροποποιήσιμους περιλαμβάνονται το κάπνισμα, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, ο διαβήτης, η παχυσαρκία, η ανθυγιεινή διατροφή, η καθιστική ζωή και κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες (WHO, 2011).

A.1.4.1. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Ηλικία

Η ηλικία αποτελεί έναν ανεξάρτητο προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου και όπως είναι αναμενόμενο, η αύξηση της ηλικίας εντείνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ωστόσο, στην ηλικία των 70 ετών ο κίνδυνος εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου είναι μικρότερος σε σχέση με την ηλικία των 50 ετών, εφόσον δεν μεταβληθεί σημαντικά ο τρόπος ζωής. Το φαινόμενο θα μπορούσε να εξηγηθεί είτε από την ύπαρξη γενετικών χαρακτηριστικών που λειτουργούν προστατευτικά είτε από το μικρό χρονικό διάστημα ζωής που απομένει και στο οποίο αυξάνεται σημαντικά ο κίνδυνος από άλλες αιτίες θνησιμότητας (Dhingra and Vasan, 2012).

Φύλο

Οι άνδρες εμφανίζουν διαχρονικά υψηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακών νοσημάτων συγκριτικά με τις γυναίκες, όμως στις γυναίκες η έναρξη εκδήλωσης των συμβαμάτων

καθυστερεί κατά μία δεκαετία περίπου (Anand et al., 2008). Επίσης, η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου αυξάνεται δραματικά μετά την ηλικία εμμηνόπαυσης. Μία πιθανή εξήγηση των προαναφερθέντων αποτελεί η θεωρία της καρδιοπροστατευτικής δράσης των οιστρογόνων, η οποία φαίνεται να επεκτείνεται μέχρι τα πρώτα μετεμμηνόπαυσιακά χρόνια (Bhupathy et al., 2010). Υπάρχει, βέβαια, και η εναλλακτική θεωρία της επιβαρυντικής δράσης των ανδρογόνων και ιδιαίτερα της τεστοστερόνης, τα οποία βρίσκονται σε υψηλά επίπεδα στους άνδρες (Lam et al., 2011).

Οικογενειακό ιστορικό

Το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου αποτελεί αδιαμφισβήτητα παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση της νόσου, δεδομένου ότι αντικατοπτρίζει το γενετικό προφίλ του ατόμου, του οποίου η έκφραση σχετίζεται, προφανώς, με την ανάπτυξη παραγόντων κινδύνου που οδηγούν στην εκδήλωση καρδιαγγειακών διαταραχών. Ο συνυπολογισμός του σε μοντέλα εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου οδηγεί σε ακριβέστερα συμπεράσματα (Woodward et al., 2007).

A.1.4.2. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Κάπνισμα

Κάθε χρόνο 6 εκατομμύρια άνθρωποι περίπου χάνουν τη ζωή τους από άμεση ή έμμεση έκθεση στον καπνό του τσιγάρου, αντιστοιχώντας στο 6% των θανάτων των ανδρών και στο 12% των θανάτων των γυναικών παγκοσμίως. Αναμένεται, δε, πως το 2030 ο αριθμός των θανάτων που σχετίζονται με το κάπνισμα θα ανέλθει σε 8 εκατομμύρια ανά έτος (WHO, 2011).

Η καπνιστική συνήθεια εκτιμάται ότι προκαλεί το 10% των θανάτων από καρδιαγγειακά νοσήματα, αποτελώντας έναν από τους σημαντικότερους επιβαρυντικούς παράγοντες. Διαπιστώθηκε, επίσης, ότι επταπλασιάζει τον κίνδυνο εκδήλωσης περιφερικής αγγειακής νόσου και διπλασιάζει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (Price et al., 1999). Η μελέτη INTERHEART τόνισε τη σημασία διακοπής του καπνίσματος, η οποία μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 65% (Yusuf et al., 2004). Η μελέτη CV-ASPIRE επιβεβαίωσε τα παραπάνω και κατέπεκτα την ανάγκη

εφαρμογής στρατηγικών για τη διακοπή του καπνίσματος (Mallaina et al., 2013). Οι μοριακοί μηχανισμοί μέσω των οποίων τα κάπνισμα επάγει τη δημιουργία καρδιαγγειακών βλαβών είναι πολλαπλοί και περιλαμβάνουν διαταραχές στην πήξη του αίματος, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία λόγω οξειδωτικού στρες, φλεγμονώδεις αντιδράσεις στα τοξικά μόρια του καπνού, αύξηση της αρτηριακής πίεσης από τη νικοτίνη κ.ά. (Ambrose and Barua, 2004).

Υπέρταση

Με τον όρο υπέρταση περιγράφουμε τη χρόνια κλινική κατάσταση, στην οποία οι τιμές της συστολικής πίεσης είναι μεγαλύτερες από 140 mmHg και/ή οι τιμές της διαστολικής πίεσης μεγαλύτερες από 90 mmHg. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας 970 εκατομμύρια άνθρωποι στον κόσμο είναι υπερτασικοί και ο αριθμός τους αναμένεται να φθάσει τα 1.56 δισεκατομμύρια το 2025.

Η μελέτη Framingham ήταν η πρώτη που αναγνώρισε την αρτηριακή υπέρταση μεταξύ των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (Kannel et al., 1976). Σχετικά με τον τρόπο που λειτουργεί επιβαρυντικά, έχει διαπιστωθεί ότι αυξάνει σημαντικά τους δείκτες φλεγμονής, όπως C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και ινωδογόνο, οι οποίοι προάγουν την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου, ενώ μειώνει την ελαστική ικανότητα των αγγείων (Pitsavos et al., 2002). Στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ ένας στους τρεις συμμετέχοντες χαρακτηρίστηκαν υπερτασικοί (άνδρες 38.2% και γυναίκες 23.9%) (Panagiotakos et al., 2003). Πλέον γνωρίζουμε, επίσης, ότι σε ηλικίες άνω των 50 ετών έχει καθοριστική σημασία η αύξηση της συστολικής πίεσης παρά της διαστολικής και ότι για κάθε αύξηση κατά 20/10 mmHg, με αφετηρία τις τιμές 115/75 mmHg, διπλασιάζεται ο κίνδυνος εκδήλωσης καρδιαγγειακού συμβάματος (Chobanian et al., 2003).

Δυσλιπιδαιμία

Πολυάριθμες μελέτες που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα καθιέρωσαν τα υψηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης και λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) σε κρίσιμους παράγοντες κινδύνου, ενώ την υπερτριγλυκαιριδαμία και τη χαμηλή λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL) σε ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα (Perk et al., 2012). Μάλιστα, έχει παρατηρηθεί όσο-

εξαρτώμενη σχέση μεταξύ LDL και καρδιαγγειακού κινδύνου, με την μείωση της LDL κατά 1.0 mmol/L να οδηγεί σε μείωση του κινδύνου κατά 20–25% . Σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης η μείωση της LDL σε τιμές ≤ 1.8 mmol/L (70 mg/dL) σχετίζονται με τον μικρότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Baigent et al., 2010). Όσον αφορά στα τριγλυκερίδια, τιμές ≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dL) είναι προδιαθεσικές καρδιαγγειακής νόσου, με τις μέτριες υπερτριγλυκαιριδαίμιες να προσδίδουν μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με τις πολύ σοβαρές (10 mmol/L ή 900 mg/dL) . Συγκεντρώσεις HDL μικρότερες από 1.0 mmol/L (40 mg/dL) στους άνδρες και 1.2 mmol/L (45 mg/dL) στις γυναίκες σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης νόσου. Η ολική χοληστερόλη συστήνεται να είναι < 5 mmol/L (190 mg/dL) (Perk et al., 2012).

Σακχαρώδης διαβήτης

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη. Υπολογίζεται ότι η παρουσία διαβήτη τετραπλασιάζει την πιθανότητα ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου (Pitsavos et al., 2002). Η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου φαίνεται να περιορίζει τις πιθανότητες μικροαγγειακών επιπλοκών (Perk et al., 2012).

Υπέρβαρο/παχυσαρκία

Στους ενήλικες το υπέρβαρο καθορίζεται από Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) 25.0-29.9 kg/m² και η παχυσαρκία από BMI ≥ 30.0 kg/m². Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία, η παχυσαρκία τείνει να λάβει επιδημικές διαστάσεις τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά. Αποτελεί στην ουσία μία χρόνια μεταβολική διαταραχή, που συνδέεται με την εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων και με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Το υπέρβαρο, επίσης, σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στον Πίνακα Α.2. περιγράφονται οι πιθανές επιπτώσεις του αυξημένου σωματικού βάρους, οι οποίες ευνοούν την καρδιαγγειακή παθογένεια.

Πίνακας Α.2. Πιθανές καρδιαγγειακές επιπτώσεις του αυξημένου σωματικού βάρους.

• Increases in insulin resistance (glucose intolerance, type 2 diabetes mellitus).
• Increased blood pressure.
• Increased systemic inflammation and prothrombotic state.
• Albuminuria.
• Dyslipidaemia (elevated total cholesterol, LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, triglycerides, apolipoprotein B, small dense LDL particles, decreased HDL cholesterol, apolipoprotein A I).
• Cardiovascular and cerebrovascular abnormalities (endothelial dysfunction, heart failure, coronary heart disease, atrial fibrillation, stroke, abnormal left ventricular geometry, systolic and diastolic dysfunction, increased sympathetic activity).

Πηγή: (Perk et al., 2012)

Καθιστική ζωή

Η καθιστική ζωή συγκαταλέγεται μεταξύ των κυριότερων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου (Warren et al., 2010). Αντίθετα, η συστηματική σωματική δραστηριότητα και η αερόβια άσκηση σχετίζονται με μειωμένη πιθανότητα εκδήλωσης θανατηφόρου ή μη καρδιαγγειακού συμβάματος σε υγιή άτομα, σε άτομα με προδιαθεσικούς παράγοντες, ακόμα και σε καρδιακούς ασθενείς (Perk et al., 2012). Η άσκηση είναι γνωστό πως μειώνει το κίνδυνο εκδήλωσης υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη και στεφανιαίας νόσου, κυρίως μέσω της ευεργετικής επίδρασης που ασκεί στο ενδοθήλιο (Panagiotakos et al., 2001).

Κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες

Το χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο, η έλλειψη κοινωνικής υποστήριξης, το άγχος στην προσωπική ζωή και τη δουλειά, η νευρικότητα και η επιθετικότητα

συνεισφέρουν στην πιθανότητα ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, αλλά και στην επιδείνωση της πρόγνωσης της ασθένειας. Είναι αρκετά σύνηθες οι παράγοντες αυτοί να συσσωρεύονται στα ίδια άτομα ή κοινωνικά σύνολα (Perk et al., 2012). Για παράδειγμα, άτομα χαμηλού κοινωνικο-οικονομικού προφίλ, με χρόνιο στρες, είναι αναμενόμενο να είναι καταθλιπτικά, επιθετικά και κοινωνικά απομονωμένα (Wamala et al., 1999). Τα χαρακτηριστικά αυτά συνήθως συνδέονται με συμπεριφορές που εντείνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως κάπνισμα, ανθυγιεινή διατροφή, έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και αδυναμία συμμόρφωσης σε ιατρικές συστάσεις.

Ανθυγιεινή διατροφή

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας οι ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες σχετίζονται με την κυριότερες αιτίες θνησιμότητας, δηλαδή με την υπέρταση, την υψηλή γλυκόζη αίματος, την υψηλή χοληστερόλη, την παχυσαρκία και τα καρδιαγγειακά. Ωστόσο, είναι δύσκολο να προσδιοριστεί με ακρίβεια η ανθυγιεινή διατροφή. Μπορούν μόνο να περιγραφούν κάποια χαρακτηριστικά της:

- Υψηλή κατανάλωση κορεσμένων και τρανς- λιπαρών
- Υψηλή κατανάλωση απλών υδατανθράκων
- Υψηλή κατανάλωση άλατος
- Υψηλή κατανάλωση αλκοόλ
- Μειωμένη πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, διαιτητικών ινών.

Τα χαρακτηριστικά μίας ισορροπημένης δίαιτας που προάγει την υγεία συνοψίζονται στον Πίνακα Α.3. Επιπρόσθετα, η συνολική ενεργειακή πρόσληψη πρέπει να είναι τέτοια που να ευνοεί τη διατήρηση ή επίτευξη υγιούς σωματικού βάρους, δηλαδή BMI <25 kg/m².

Πίνακας Α.3. Χαρακτηριστικά υγιεινής διαίτας.

• Saturated fatty acids to account for <10% of total energy intake, through replacement by polyunsaturated fatty acids.
• Trans-unsaturated fatty acids: as little as possible, preferably no intake from processed food, and <1% of total energy intake from natural origin.
• <5 g of salt per day.
• 30–45 g of fibre per day, from wholegrain products, fruits, and vegetables.
• 200 g of fruit per day (2–3 servings).
• 200 g of vegetables per day (2–3 servings).
• Fish at least twice a week, one of which to be oily fish.
• Consumption of alcoholic beverages should be limited to two glasses per day (20 g/day of alcohol) for men and one glass per day (10 g/day of alcohol) for women.

Πηγή: (Perk et al., 2012)

Μετά τη μελέτη των Επτά Χωρών (αναλύεται παρακάτω), η αναδρομική μελέτη INTERHEART, ανέδειξε τη συσχέτιση των διατροφικών συνηθειών με την καρδιαγγειακή νόσο. Συμμετείχαν 5,761 ασθενείς με πρώτη εκδήλωση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και 10,646 υγιείς, εξομοιωμένοι ως προς το φύλο, την ηλικία και τον τόπο διαμονής, προερχόμενοι από 52 χώρες. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης, ο αποδοτέος στην ανθυγιεινή διατροφή (αραιή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ) κίνδυνος για εκδήλωση καρδιαγγειακού συμβάματος ήταν 30% (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 26% - 35%). Μάλιστα, στο τελικό υπόδειγμα της μελέτης INTERHEART δεν αξιολογήθηκε η επίδραση των διατροφικών προτύπων, παρά μόνο συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων. Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγεί σε υποεκτίμηση της συνολικής επίδρασης της διαίτας, λόγω της πιθανής συνεργικής επίδρασης των τροφίμων που καταναλώνονται ταυτόχρονα (π.χ. όσπρια, ψάρια, δημητριακά κ.ά.) (Iqbal et al., 2008).

Στη μελέτη Women's Health, διερευνήθηκε η συσχέτιση του καρδιαγγειακού κινδύνου με την υιοθέτηση των διατροφικών οδηγιών για τη διαχείριση της υπέρτασης. Πρόκειται για τη γνωστή δίαιτα DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), η οποία περιλαμβάνει συχνή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής άλεσης, οσπρίων, ημιαποβουτυρωμένων γαλακτοκομικών και αραιή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και νατρίου. Η προσκόλληση στη δίαιτα DASH μείωσε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, καθώς οι γυναίκες που βρίσκονταν στα δύο ανώτερα πεμπτημόρια είχαν 12–23% μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (P trend = 0.04) σε σχέση με τις γυναίκες στα δύο κατώτερα πεμπτημόρια (Fitzgerald et al., 2012).

Πολλές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει διατροφικούς δείκτες ως εργαλείο για την αξιολόγηση των διαιτητικών συνηθειών και τη διερεύνηση της σχέσης τους με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Για παράδειγμα, η μελέτη Nurses' Health, με δείγμα 62,284 υγιών γυναικών και η μελέτη Health Professionals Follow-Up, με δείγμα 42,382 υγιών ανδρών, με παρακολούθηση από το 1986 έως το 2006, χρησιμοποίησαν τον δείκτη Overall Nutritional Quality Index (ONQI). Το υψηλό ONQI σκορ, που έδειχνε μεγαλύτερη προσκόλληση σε υγιεινό πρότυπο διατροφής, συσχετίστηκε αντίστροφα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και στις δύο ομάδες ($p < 0.01$). Οι γυναίκες που είχαν σκορ στο ανώτερο πεμπτημόριο είχαν 21% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με το κατώτερο πεμπτημόριο (Σχετικός Κίνδυνος=0.79, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0.71 - 0.88), ενώ οι άνδρες που είχαν σκορ στο ανώτερο πεμπτημόριο είχαν 23% μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με το κατώτερο πεμπτημόριο (Σχετικός Κίνδυνος=0.77, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0.70 - 0.85), έπειτα από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (Chiuve et al., 2011).

Σε μελέτη που έλαβε χώρα στην Ιαπωνία, συλλέχθηκαν δεδομένα για τις διατροφικές συνήθειες από 40,547 συμμετέχοντες, με ατομικό ιστορικό ελεύθερο καρδιαγγειακής νόσου. Η ανάλυση κυρίων συνιστωσών ανέδειξε μεταξύ άλλων το “ιαπωνικό διατροφικό πρότυπο”, το οποίο χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση προϊόντων σόγιας, ψαριών, φυκιών, λαχανικών, φρούτων και πράσινου τσαγιού. Αφού λήφθηκαν υπόψη πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, η προσκόλληση στο ιαπωνικό πρότυπο συσχετίστηκε με 27% μικρότερο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο (Σχετικός Κίνδυνος του

ανώτερου τεταρτημορίου σε σχέση με το κατώτερο=0.73, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0.59-0.90). Επομένως, το ιαπωνικό διατροφικό πρότυπο μπορεί να θεωρηθεί υγιεινό, παρά τη συσχέτισή του με την υψηλή πρόσληψη νατρίου και τη προδιάθεση για υπέρταση (Shimazu et al., 2007).

Όσον αφορά στο αλκοόλ μεμονωμένα, ελαφριά έως μέτρια κατανάλωσή του έχει συσχετιστεί με μειωμένη θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων, αλλά και με μειωμένη ολική θνησιμότητα (Ronksley et al., 2011). Η ευκαιριακή άμετρη ή η υπέρμετρη πρόσληψή του αυξάνει σημαντικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Bagnardi et al., 2008).

A.2. ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

A.2.1. Ορισμός μεταβολικού συνδρόμου

Το μεταβολικό σύνδρομο ορίζεται ως η συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου μεταβολικής υπόστασης, οι οποίοι φαίνεται να προάγουν άμεσα την ανάπτυξη καρδιαγγειακού νοσήματος, καθώς και διαβήτη τύπου 2 (Day, 2007). Η μέχρι σήμερα, ενδελεχής διερεύνησή του έχει οδηγήσει στη δημιουργία ποικίλων ορισμών, οι οποίοι περιλαμβάνουν μεταβλητές όπως δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και κεντρική παχυσαρκία (Pitsavos et al., 2006), (Phillips, 1978), (Reaven, 1988), (Grundy, 2004).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η πρώτη περιγραφή του μεταβολικού συνδρόμου, ως μίας κατάστασης που περιλάμβανε υπεργλυκαιμία, υπέρταση και ποδάγρα, το 1923 από τον Σουηδό Kylin. Ο Jean Vague, τη δεκαετία του '40, περιέγραψε το μεταβολικό σύνδρομο παρατηρώντας διαταραχές που συσχέτισε με την ύπαρξη κεντρικής παχυσαρκίας. Τρεις δεκαετίες αργότερα, ο Gerald Phillips πρότεινε ότι κλινικές εκδηλώσεις που συνδέονται με το φύλο, την ηλικία και την παχυσαρκία, γνωστές σήμερα ως μεταβολικό σύνδρομο, σχετίζονται με την εκδήλωση καρδιακής νόσου (Phillips, 1978). Το 1988 ο Gerald Reaven θεώρησε την ινσουλινοαντίσταση ως τον κύριο παράγοντα ενός συνόλου διαταραχών που σχετίζονταν με την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου και ονόμασε σύνδρομο-X (Reaven, 1988).

Τα τελευταία χρόνια πολλές οργανώσεις έχουν επιχειρήσει να διαμορφώσουν κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, προκειμένου αυτό να εισαχθεί στην κλινική πράξη. Το 1998 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization, WHO) ανέδειξε την ινσουλινοαντίσταση ως κεντρικό παράγοντα κινδύνου. Για την διάγνωση του συνδρόμου όρισαν απαραίτητη τη συνύπαρξη ινσουλινοαντίστασης και τουλάχιστον δύο ακόμα παραγόντων, μεταξύ παχυσαρκίας, υπέρτασης, αυξημένων τριακυλογλυκερολών, χαμηλής HDL-C και μικροαλβουμινουρίας. Καθόρισαν, δε, ακριβή όρια τιμών για τον προσδιορισμό των παραπάνω καταστάσεων, ενώ για την ανίχνευση της ινσουλινοαντίστασης θώρησαν αποδεκτό κάθε τρόπο έμμεσου προσδιορισμού της, όπως π.χ. διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας και διαβήτη τύπου 2 (Alberti and Zimmet, 1998).

Λίγο αργότερα, το 1999 το European Group for Study of Insulin Resistance (EGIR) τροποποίησε εν μέρει τον παραπάνω ορισμό αυστηροποιώντας τα κριτήρια διάγνωσης της ινσουλινοαντίστασης και εστιάζοντας περισσότερο στην κεντρική παχυσαρκία. Ειδικότερα, η ινσουλινοαντίσταση προσδιορίζεται από τιμές ινσουλίνης που βρίσκονται στο ανώτερο τεταρτημόριο των τιμών του πληθυσμού και η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου γίνεται με την ταυτόχρονη ανίχνευση δύο ακόμα παραόντων κινδύνου, όπως κεντρική παχυσαρκία, υπέρταση, αύξηση τριακυλογλυκερολών, μείωση HDL-C ή υψηλή γλυκόζη ορού (Balkau and Charles, 1999).

Το 2001 το National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) προσέγγισε εναλλακτικά το μεταβολικό σύνδρομο, ξεπερνώντας την ύπαρξη ινσουλινοαντίστασης ή άλλου μεμονωμένου παράγοντα κινδύνου, ως προαπαιτούμενου για τη διάγνωσή του. Σύμφωνα με τον ορισμό αυτό, η παρουσία τριών από πέντε παράγοντες κινδύνου μεταξύ κεντρικής παχυσαρκίας, υπέρτασης, αυξημένων τριακυλογλυκερολών, μειωμένης HDL-C και αυξημένης γλυκόζης νηστείας (διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας ή σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2) αρκούν για διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Η κεντρική παχυσαρκία καθορίζεται από περιφέρεια μέσης ≥ 102 cm στους άνδρες και ≥ 88 cm στις γυναίκες και παρόλο που αποτελεί σημαντική παράμετρο του ορισμού αυτού, δεν κρίθηκε προαπαιτούμενο κριτήριο διάγνωσης, με στόχο να δεχθούν κλινική παρέμβαση ακόμα και άτομα με αυξημένο μακροπρόθεσμο κίνδυνο για ανάπτυξη καρδιαγγειακού νοσήματος (2002). Το 2004 έγινε αναθεώρηση του κριτηρίων, με μείωση του ορίου γλυκόζης νηστείας (≥ 100 mg/dL) και μία πρώτη αναφορά σε διαφοροποιημένα κριτήρια περιφέρειας μέσης με βάση φυλετικά χαρακτηριστικά (Grundy et al., 2004).

Η Αμερικανική Εταιρεία Κλινικών Ενδοκρινολόγων (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) τροποποίησε το 2003 τα κριτήρια του ATP III, δίνοντας έμφαση ξανά στην ινσουλινοαντίσταση. Βασικοί παράγοντες κινδύνου είναι η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, οι αυξημένες τριακυλογλυκερόλες, η μειωμένη HDL-C, η υψηλή αρτηριακή πίεση και η παχυσαρκία. Ο αριθμός των κριτηρίων που στοιχειοθετούν τη διάγνωση έγκειται στην κρίση του ιατρού, ο οποίος οφείλει να συνυπολογίσει το οικογενειακό ιστορικό για την ύπαρξη περιστατικών καρδιαγγειακών

νοσημάτων, διαβήτη τύπου 2, συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών ή υπερουριχαιμίας (Bloomgarden, 2003).

Η Διεθνής Ομοσπονδία για τον Διαβήτη (International Diabetes Foundation, IDF), το 2005, βασίστηκε στον ορισμό του ATP III, αλλά διαφοροποιήθηκε θέτοντας την κεντρικού τύπου παχυσαρκία ως προαπαιτούμενο διαγνωστικό κριτήριο. Μάλιστα, θεωρήθηκε ότι είναι τόσο στενά συνδεδεμένη με την ύπαρξη ινσουλινοαντίστασης, που η εργαστηριακή επιβεβαίωσή της κρίθηκε περιττή. Η συνύπαρξη, λοιπόν, κεντρικής παχυσαρκίας και δύο ακόμα παραγόντων κινδύνου από τον αρχικό ορισμό του ATP III, οδηγεί σε διάγνωση μεταβολικού συνδρόμου. Τέλος, η IDF αναγνώρισε την ανάγκη και όρισε διαφορετικές τιμές για το κριτήριο της περιφέρειας μέσης, ανάλογα με την εθνικότητα (Grundy et al., 2005), (IDF 2005).

Την ίδια χρονιά η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (American Heart Association, AHA) αποφάσισε να υιοθετήσει τα ATP III κριτήρια, με μοναδική διαφοροποίηση την τιμή για την διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG), η οποία ορίστηκε πλέον ως ≥ 100 mg/dL. Επίσης, θεώρησαν ότι το κριτήριο πληρούν άτομα που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή για τη ρύθμιση της γλυκόζης και εμφανίζουν φυσιολογικές IFG τιμές. Όσον αφορά σε άτομα που βρίσκονται κοντά στα όρια των τιμών για την περιφέρεια μέσης, χωρίς να τα ξεπερνούν, αναγνωρίστηκαν χαρακτηριστικά που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης και μεταβολικού συνδρόμου, τα οποία περιλαμβάνουν: 1) διαβήτη τύπου 2, με ηλικία εκδήλωσης μικρότερη των 60 ετών, σε συγγενή α' βαθμού, 2) σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, 3) λιπώδες ήπαρ, 4) C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) >3 mg/L, 5) μικροαλβουμινουρία, 6) διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και 7) αυξημένη ολική Απολιποπρωτεΐνη-B (Apo-B). Στον Πίνακα Α.4. συνοψίζονται τα κριτήρια όλων των παραπάνω ορισμών.

Πίνακας Α.4. Διαγνωστικά κριτήρια για την ταυτοποίηση του μεταβολικού συνδρόμου.

Clinical measures	WHO (1998) [5]	EGIR (1999) [6]	ATPIII (2001) [7]	AACE (2003) [8]	IDF (2005) [9]
Insulin resistance	IGT, IFG, T2DM, or lowered insulin Sensitivity ^a plus any 2 of the following	Plasma insulin >75th percentile plus any 2 of the following	None, but any 3 of the following 5 features	IGT or IFG plus any of the following based on the clinical judgment	None
Body weight	Men: waist-to-hip ratio >0.90; women: waist-to-hip ratio >0.85 and/or BMI > 30 kg/m ²	WC ≥94 cm in men or ≥80 cm in women	WC ≥102 cm in men or ≥88 cm in women	BMI ≥ 25 kg/m ²	Increased WC (population specific) plus any 2 of the following
Lipids	TGs ≥150 mg/dL and/or HDL-C <35 mg/dL in men or <39 mg/dL in women	TGs ≥150 mg/dL and/or HDL-C <39 mg/dL in men or women	TGs ≥150 mg/dL HDL-C <40 mg/dL in men or <50 mg/dL in women	TGs ≥150 mg/dL and HDL-C <40 mg/dL in men or <50 mg/dL in women	TGs ≥150 mg/dL or on TGs Rx, HDL-C <40 mg/dL in men or <50 mg/dL in women or on HDL-C Rx
Blood pressure	≥140/90 mm Hg	≥140/90 mm Hg or on hypertension Rx	≥130/85 mm Hg	≥130/85 mm Hg	≥130 mm Hg systolic or ≥85 mm Hg diastolic or on hypertension Rx
Glucose	IGT, IFG, or T2DM	IGT or IFG (but not diabetes)	>110 mg/dL (includes diabetes)	IGT or IFG (but not diabetes)	≥100 mg/dL (includes diabetes) ^b
Other	Microalbuminuria: Urinary excretion rate of >20 mg/min or albumin: creatinine ratio of >30 mg/g.			Other features of insulin resistance ^c	

^aInsulin sensitivity measured under hyperinsulinemic euglycemic conditions, glucose uptake below lowest quartile for background population under investigation.

^bIn 2003, the American Diabetes Association (ADA) changed the criteria for IFG tolerance from >110 mg/dL to >100 mg/dL [10].

^cIncludes family history of type 2 diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome, sedentary lifestyle, advancing age, and ethnic groups susceptible to type 2 diabetes mellitus.

BMI: body mass index; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; IFG: impaired fasting glucose; IGT: impaired glucose tolerance; Rx: receiving treatment; TGs: triglycerides; T2DM: type 2 diabetes mellitus; WC: waist circumference.

Πηγή: (Kaur, 2014)

Το 2009 αρκετές από τις σημαντικότερες οργανώσεις υγείας πραγματοποίησαν συνδιάσκεψη με σκοπό την ενοποίηση των κριτηρίων διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου. Συμφώνησαν, λοιπόν, ότι η ύπαρξη τριών εκ των πέντε παραγόντων κινδύνου είναι επαρκής για την ταυτοποίησή του, χωρίς να καθίσταται προαπαιτούμενη κάποια από τις συνιστώσες. Η μέτρηση της περιφέρειας μέσης παραμένει χρήσιμο εργαλείο ελέγχου, αναγνωρίζοντας, όμως, την πιθανότητα απόκλισης των ορίων τιμών μεταξύ διαφορετικών πληθυσμιακών/εθνοτικών ομάδων (Alberti et al., 2009). Στον Πίνακα Α.5. φαίνονται τα ομογενοποιημένα κριτήρια για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, όπως αυτά διαμορφώθηκαν από τον ορισμό του 2009 (*harmonized criteria*).

Πίνακας Α.5. Πίνακας από τη δημοσίευση του από κοινού ορισμού του μεταβολικού συνδρόμου.

Measure	Categorical Cut Points
Elevated waist circumference*	Population- and country-specific definitions
Elevated triglycerides (drug treatment for elevated triglycerides is an alternate indicator†)	≥150 mg/dL (1.7 mmol/L)
Reduced HDL-C (drug treatment for reduced HDL-C is an alternate indicator†)	<40 mg/dL (1.0 mmol/L) in males; <50 mg/dL (1.3 mmol/L) in females
Elevated blood pressure (antihypertensive drug treatment in a patient with a history of hypertension is an alternate indicator)	Systolic ≥130 and/or diastolic ≥85 mm Hg
Elevated fasting glucose‡ (drug treatment of elevated glucose is an alternate indicator)	≥100 mg/dL

HDL-C indicates high-density lipoprotein cholesterol.

*It is recommended that the IDF cut points be used for non-Europeans and either the IDF or AHA/NHLBI cut points used for people of European origin until more data are available.

†The most commonly used drugs for elevated triglycerides and reduced HDL-C are fibrates and nicotinic acid. A patient taking 1 of these drugs can be presumed to have high triglycerides and low HDL-C. High-dose ω -3 fatty acids presumes high triglycerides.

‡Most patients with type 2 diabetes mellitus will have the metabolic syndrome by the proposed criteria.

Πηγή:(Alberti et al., 2009)

Παρόλα αυτά αρκετοί επιστήμονες αμφισβητούν την κλινική χρησιμότητα του μεταβολικού συνδρόμου, υποστηρίζοντας ότι η διαχείριση των μεταβολικών συνιστωσών ως μεμονωμένες οντότητες είναι αποτελεσματικότερη. Οι υποστηρικτές της αντίθετης άποψης θεωρούν ότι η συνολική διαχείρισή τους οδηγεί αναπόφευκτα στην αναζήτηση υποκείμενων προδιαθεσικών παραγόντων και κατ'επέκταση στην εντατικοποίηση θεραπειών που αφορούν στον τρόπο ζωής και μειώνουν τον μακροπρόθεσμο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακού νοσήματος. Παρά τις διαφωνίες, οι περισσότεροι ερευνητές αναγνωρίζουν ότι η συσσώρευση μεταβολικών παραγόντων κινδύνου είναι πραγματικό και αρκετά κοινό φαινόμενο, το οποίο επεκτείνεται πλέον και σε μικρότερες ηλικίες. Η έννοια του μεταβολικού συνδρόμου φαίνεται ότι επιβίωσε και εξελίσσεται σε ένα εύχρηστο προγνωστικό μοντέλο για τον εντοπισμό ατόμων με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

A.2.2. Επιδημιολογία μεταβολικού συνδρόμου

Η συχνότητα εμφάνισης του μεταβολικού συνδρόμου είναι πλέον αρκετά υψηλή σε παγκόσμια κλίμακα, ενώ φαίνεται ότι συνεχίζει να αυξάνεται παράλληλα με την αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας (Grundy, 2008). Ωστόσο, πρέπει να αναφερθεί ότι οι συχνές τροποποιήσεις του ορισμού καθιστούν δύσκολη τη σύγκριση των σχετικών μελετών και τη διεξαγωγή συμπερασμάτων για τις χρονικές και τοπικές τάσεις του συνδρόμου.

Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου κυμαίνεται από 10% έως 84% ανάλογα με την περιοχή, τα χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού (ηλικία, φύλο, εθνικότητα, φυλή) και τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωσή του (Kolonou et al., 2007). Σύμφωνα με την IDF το ένα τέταρτο των ενηλίκων ανά τον κόσμο έχει μεταβολικό σύνδρομο (IDF 2005). Στην Ευρώπη το σύνολο των μελετών καταδεικνύει ότι το ένα τέταρτο του πληθυσμού των ενηλίκων έχουν μεταβολικό σύνδρομο (Grundy, 2008). Η μελέτη “National Health and Nutrition Examination Survey” (NHANES) έδειξε ότι 50 εκατομμύρια Αμερικανοί είχαν μεταβολικό σύνδρομο το 1990 και 64 εκατομμύρια το 2000 (Ford et al., 2004). Η αύξηση αυτή μπορεί να αποδοθεί αφενός στην αύξηση της παχυσαρκίας (Flegal et al., 2002) και αφετέρου στη γήρανση του πληθυσμού (Alexander et al., 2008). Μάλιστα, η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του συνδρόμου στις ΗΠΑ αυξάνεται με την ηλικία

ανεξάρτητα από τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), γεγονός που μπορεί να συνδεθεί με τις διαταραχές της αρτηριακής πίεσης και του μεταβολισμού της γλυκόζης που επέρχονται με την πάροδο του χρόνου (Alexander et al., 2008). Ειδικότερα, με βάση δεδομένα από τη μελέτη NHANES III, το ποσοστό εμφάνισης του συνδρόμου στις ηλικίες 20-29 ήταν 6.7% και στην ηλικιακή ομάδα 60-65 ανερχόταν σε 43.5% (Ford et al., 2002).

Η μελέτη NHANES III ανέδειξε, επίσης, εθνοτικές διαφορές που επηρεάζουν την επικράτηση του συνδρόμου (Ford et al., 2002). Έτσι, όταν έγινε διαχωρισμός με βάση τον τόπο καταγωγής, το συνολικό ποσοστό του 23.7% της συχνότητας στον αμερικανικό πληθυσμό έγινε 21,6% για τους Αφροαμερικανούς, 31.9% για τους Μεξικανο-αμερικανούς, ενώ παρέμεινε στα ίδια επίπεδα για τους λευκούς Αμερικανούς (23.8%). Τα παραπάνω ευρήματα συνδέονται με τα υψηλά επίπεδα παχυσαρκίας των Μεξικανο-αμερικανών, και τα χαμηλά ποσοστά ύπαρξης αθηρογόνου δυσλιπιδαιμίας των Αφροαμερικανών (Mainous et al., 2004). Ο τρόπος διαμονής φαίνεται, επίσης, να επηρεάζει την πιθανότητα ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου, με τις αστικές περιοχές να την ευνοούν συγκριτικά με τις αγροτικές (Grundy, 2008). Το γεγονός πιθανόν αποδίδεται σε επιβλαβείς συνήθειες που υιοθετούν οι κάτοικοι των αστικών περιοχών, όπως κατανάλωση αλκοόλ και καθιστική ζωή (Mainous et al., 2004, Fan et al., 2006). Η σχέση του συνδρόμου με το φύλο δεν είναι ξεκάθαρη, μια και τα αποτελέσματα των μελετών που την έχουν διερευνήσει μέχρι σήμερα είναι αντικρουόμενα (Grundy, 2008).

Στην περιοχή της Μεσογείου εκτιμήθηκε πως το 70% του ενήλικου πληθυσμού έχει τουλάχιστον ένα από τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου (Ferrannini and Natali, 1991). Σύμφωνα με την επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, ο επιπολασμός του συνδρόμου εκτιμήθηκε στο 15% για τις γυναίκες, στο 25% για τους άνδρες και στο 19.8% για το σύνολο του δείγματος, με βάση τα NCEP ATP III κριτήρια (Panagiotakos et al., 2004). Σε μετέπειτα μελέτη, ο επιπολασμός του συνδρόμου εκτιμήθηκε σε 25% σύμφωνα με τα NCEP ATP III κριτήρια και χωρίς σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των δύο φύλων. Το ποσοστό έφθασε το 43% όταν χρησιμοποιήθηκε ο ορισμός του IDF (Athiros et al., 2005).

A.2.3. Μεταβολικό σύνδρομο και καρδιαγγειακά νοσήματα

Κάθε συνιστώσα του μεταβολικού συνδρόμου αποτελεί γνωστό προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου και όπως είναι λογικό, η ταυτόχρονη παρουσία πολλών συνιστωσών αυξάνει τον κίνδυνο συγκριτικά με την μεμονωμένη παρουσία καθεμίας εξ'αυτών. Ωστόσο, η χρήση των διαφορετικών ορισμών καθιστά δύσκολη τη σύγκριση των αποτελεσμάτων από διαφορετικές μελέτες με σκοπό τον προσδιορισμό του βαθμού συσχέτισης του μεταβολικού συνδρόμου με τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Μετανάλυση του 2006 εξέτασε 21 προοπτικές μελέτες, οι οποίες είχαν χρησιμοποιήσει τον ορισμό του WHO ή του ATPIII, για να συχετίσει το μεταβολικό σύνδρομο με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο διαπιστώθηκε ότι είχαν 35% αυξημένη ολική θνησιμότητα (Σχετικός Κίνδυνος=1.35, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 1.17-1.56), και 74% αυξημένη θνησιμότητα καρδιαγγειακής αιτιολογίας (Σχετικός Κίνδυνος=1.74, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 1.29-2.35), σε σχέση με τα άτομα χωρίς μεταβολικό σύνδρομο. Επίσης, στα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο ήταν πιο συχνή η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά 53% (Σχετικός Κίνδυνος=1.53, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 1.26-1.87), στεφανιαίας νόσου κατά 52% (Σχετικός Κίνδυνος=1.52, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 1.37-1.69) και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 76% (Σχετικός Κίνδυνος=1.76, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 1.37-2.25). Εκτιμήθηκε ότι ο συνολικός κίνδυνος εκδήλωσης καρδιαγγειακού νοσήματος στα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο ήταν 61% (Σχετικός Κίνδυνος=1.61, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 1.42-1.83) σε σχέση με τα άτομα χωρίς το σύνδρομο. Ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος για τις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες, καθώς και για τις μελέτες που χρησιμοποίησαν τον ορισμό του WHO σε σχέση με όσες βασίστηκαν στον ATPIII ορισμό (Galassi et al., 2006).

Μετανάλυση του 2010 εξέτασε 87 προοπτικές μελέτες, στις οποίες συμμετείχαν 951,083 ασθενείς και η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου είχε γίνει είτε με τα ATPIII κριτήρια είτε με τα αναθεωρημένα ATPIII κριτήρια. Η διαφορά του καρδιαγγειακού κινδύνου μεταξύ των δύο ορισμών ήταν πολύ μικρή. Συνολικά, το μεταβολικό σύνδρομο συσχετίστηκε με αύξηση κατά 2-φορές του κινδύνου εκδήλωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της θνησιμότητας καρδιαγγειακής αιτιολογίας. Η ολική θνησιμότητα αυξανόταν κατά 1.5-φορά παρουσία του συνδρόμου. Επομένως, οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο

κινδυνεύουν περισσότερο από θνησιμότητα λόγω του συνδρόμου, παρά από άλλη αιτία, όμως η θνησιμότητα σε κάθε περίπτωση παραμένει σε υψηλότερα επίπεδα από τους μη ασθενείς. Ακόμα και σε ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η συσχέτιση μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακών παρέμενε ισχυρή. Τέλος, επιβεβαιώθηκε και πάλι η διαφοροποίηση ανά φύλο, με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο να είναι υψηλότερος για τις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες (Mottillo et al., 2010).

Σύμφωνα, με τα παραπάνω το μεταβολικό σύνδρομο θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί από τους επαγγελματίες υγείας ως εργαλείο ανίχνευσης των ατόμων υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ ταυτόχρονα κρίνεται αναγκαία η προσπάθεια πρόληψης και αντιμετώπισής του.

A.3. ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΙΤΑ

A.3.1. Εισαγωγή στη μεσογειακή διαίτα

Η έννοια της μεσογειακής διαίτας αναδείχθηκε στα μέσα του εικοστού αιώνα από μελέτες, που στόχο είχαν να διευρύνουν τη σχέση της διατροφής με την υγεία. Το ίδρυμα Rockefeller το 1948 σχεδίασε και πραγματοποίησε μία επιδημιολογική μελέτη για να καταγράψει κοινωνικο-δημογραφικά, κλινικά και διατροφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μεταπολεμικής Κρήτης, με στόχο τη βελτίωση του βιοτικού επιπέδου. Στα συμπεράσματα της μελέτης αναφέρονται χαρακτηριστικά τα εξής: *«ελιές, δημητριακά, όσπρια, 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 στη συνολική ενεργειακή πρόσληψη... το φαγητό έμοιαζε κυριολεκτικά να κολυμπάει στο λάδι...* Αναφέρεται, επίσης, κατανάλωση κρασιού στο δεκατιανό, το μεσημεριανό και το απογευματινό γεύμα. Δεν ήταν εφικτή η συσχέτιση της διατροφής με την υγεία, λόγω έλλειψης κλινικών και βιοχημικών δεδομένων, όμως, ήταν ξεκάθαρο ότι οι διατροφικές συνήθειες των Κρητικών ήταν απόλυτα προσαρμοσμένες στους φυσικούς και οικονομικούς τους πόρους, καθώς και στις ανάγκες τους (Allbaugh, 1953).

Στη μελέτη των Επτά Χωρών ο Acel Keys και οι συνεργάτες του διερεύνησαν την υπόθεση ότι η σύσταση της διαίτας και ειδικότερα, η περιεκτικότητα σε λίπη σχετίζεται με την εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Οι συμμετέχουσες χώρες ήταν η Γιουγκοσλαβία, η Ελλάδα, η Ιταλία, η Φιλανδία, η Σουηδία, η Ιαπωνία και οι Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Η πλειοψηφία των περιοχών που μελετήθηκαν ήταν αγροτικές, με μεγάλη ποικιλία στις διατροφικές συνήθειες. Πραγματοποιήθηκαν διαιτητικές ανακλήσεις στους άνδρες των υπό μελέτη πληθυσμών, καθώς και χημικές αναλύσεις στα τρόφιμα που κατανάλωναν τυχαία επιλεγμένες οικογένειες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έφεραν στο προσκήνιο τη μεσογειακή διαίτα, η οποία περιγράφηκε σύμφωνα με τις συνήθειες των Κρητικών και συσχετίστηκε για πρώτη φορά με την υγεία και τη μακροζωία (Menotti et al., 1989).

Οι παραπάνω μελέτες προκάλεσαν έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον για τη μεσογειακή διαίτα, τα συστατικά της, τις ιδιότητές τους και τη σχέση τους με την ανθρώπινη υγεία, με αποτέλεσμα τη δημοσίευση χιλιάδων άρθρων μέχρι σήμερα και τη διεξαγωγή πολύτιμων συμπερασμάτων.

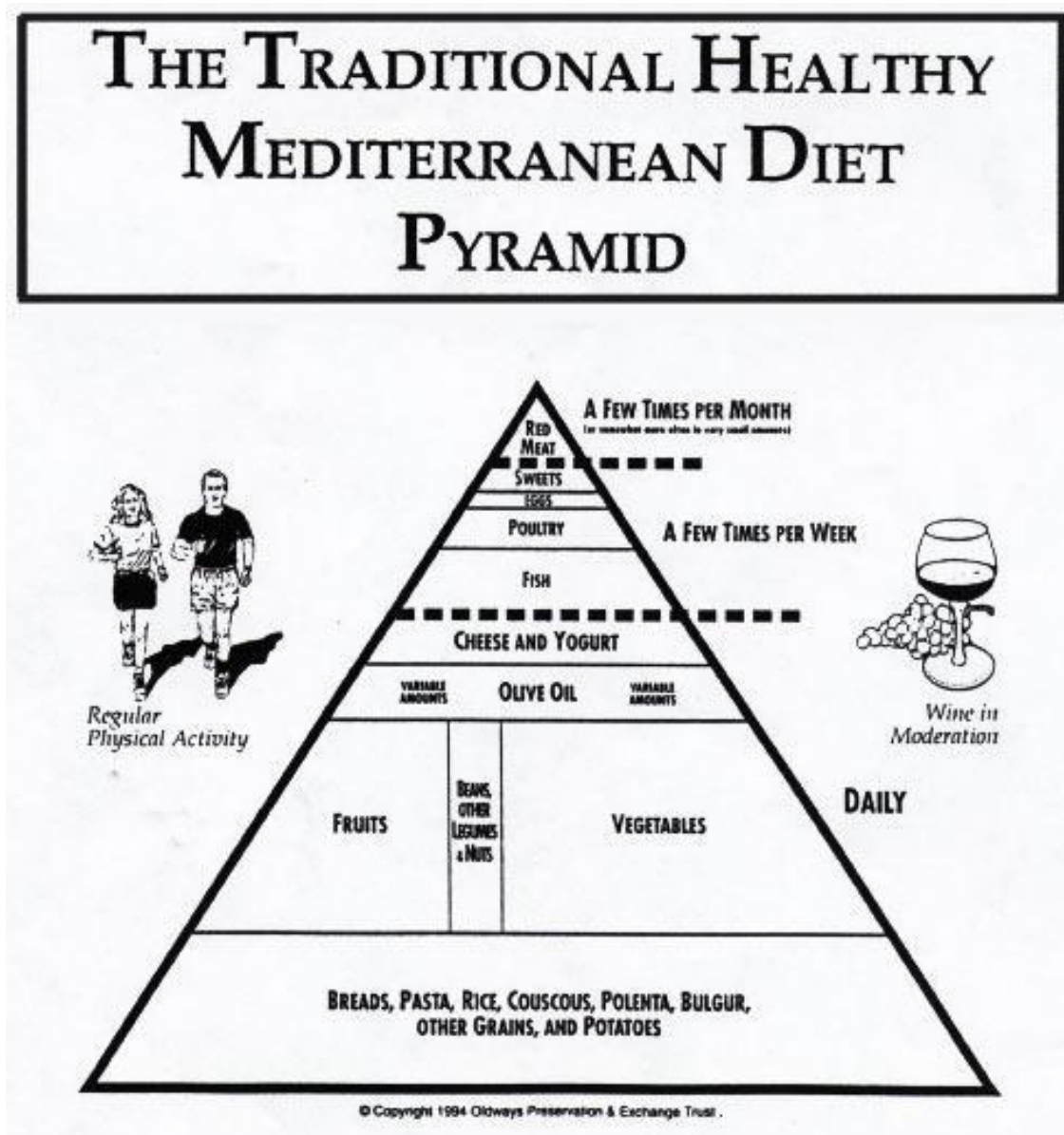
A.3.2. Χαρακτηριστικά μεσογειακής δίαιτας

Ο διεθνής οργανισμός της UNESCO ορίζει τη Μεσογειακή διατροφή ως «ένα σύνολο δεξιοτήτων, γνώσεων και παραδόσεων που συνοδεύουν σειρά δραστηριοτήτων από τη φύση μέχρι το τραπέζι, όπως τις καλλιέργειες, τη συγκομιδή, την αλιεία, τη διατήρηση, μεταποίηση, προετοιμασία και ιδιαίτερα την κατανάλωση των τροφίμων». Η έννοια της Μεσογειακής διατροφής περιλαμβάνει αρκετά από τα θρεπτικά συστατικά και τρόφιμα που προαναφέρθηκαν όπως υψηλή κατανάλωση φυτικών ινών από φρούτα, λαχανικά, όσπρια, δημητριακά ολικής άλεσης, ψαριών και ακόρεστων λιπαρών οξέων (ειδικά ελαιόλαδου), μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (κυρίως κόκκινο κρασί, κατά προτίμηση ως συνοδεία γεύματος), και χαμηλή κατανάλωση (κόκκινου) κρέατος και κορεσμένων λιπαρών οξέων (Altomare et al., 2013).

Η έκφραση της μεσογειακού προτύπου με τη μορφή πυραμίδας έγινε για πρώτη φορά το 1995 (Εικόνα Α.2.). Έτσι, δημητριακά, φρούτα, λαχανικά, ξηροί καρποί, ελαιόλαδο και γαλακτοκομικά αποτελούν τη βάση της πυραμίδας, γιατί εμπεριέχονται στο καθημερινό διαιτολόγιο. Πιο πάνω βρίσκονται το ψάρι, το κοτόπουλο, τα αυγά και τα γλυκά, που καταναλώνονται μερικές φορές την εβδομάδα και στην κορυφή τοποθετούνται τα τρόφιμα που καταναλώνονται λίγες φορές το μήνα, όπως το κόκκινο κρέας. Περιγράφεται, ακόμα, η έμμετρη κατανάλωση κόκκινου κρασιού και η συχνή σωματική δραστηριότητα. Δεν προσδιορίζεται η ακριβής ποσότητα και συχνότητα κατανάλωσης των επιμέρους διατροφικών ομάδων, αλλά εκφράζεται σχηματικά με τον όγκο που καταλαμβάνουν στην πυραμίδα (Willett et al., 1995).

Από τότε μέχρι σήμερα η πυραμίδα έχει υποστεί αρκετές τροποποιήσεις στην προσπάθεια να ενσωματώσει τα νέα κάθε φορά δεδομένα, αλλά και να προσαρμοστεί στο σύγχρονο τρόπο ζωής. Το 2010 η UNESCO κατέταξε της Μεσογειακή Δίαιτα στα μνημεία άυλου πολιτισμού (UNESCO 2010). Έτσι, προέκυψε η πιο επικαιροποιημένη μορφή της πυραμίδας (Εικόνα Α.3.), όπου προσδιορίζονται με μεγαλύτερη ακρίβεια η συχνότητα και η ποσότητα κατανάλωσης των τροφίμων, παρέχονται συστάσεις σχετικά με την κατανάλωση νερού, τον τρόπο μαγειρέματος, τη σωματική δραστηριότητα και τη ξεκούραση, αλλά και την κοινωνικοποίηση (Bach-Faig et al., 2011).

Εικόνα Α.2. Πρώτη πυραμίδα μεσογειακής διαίτας.



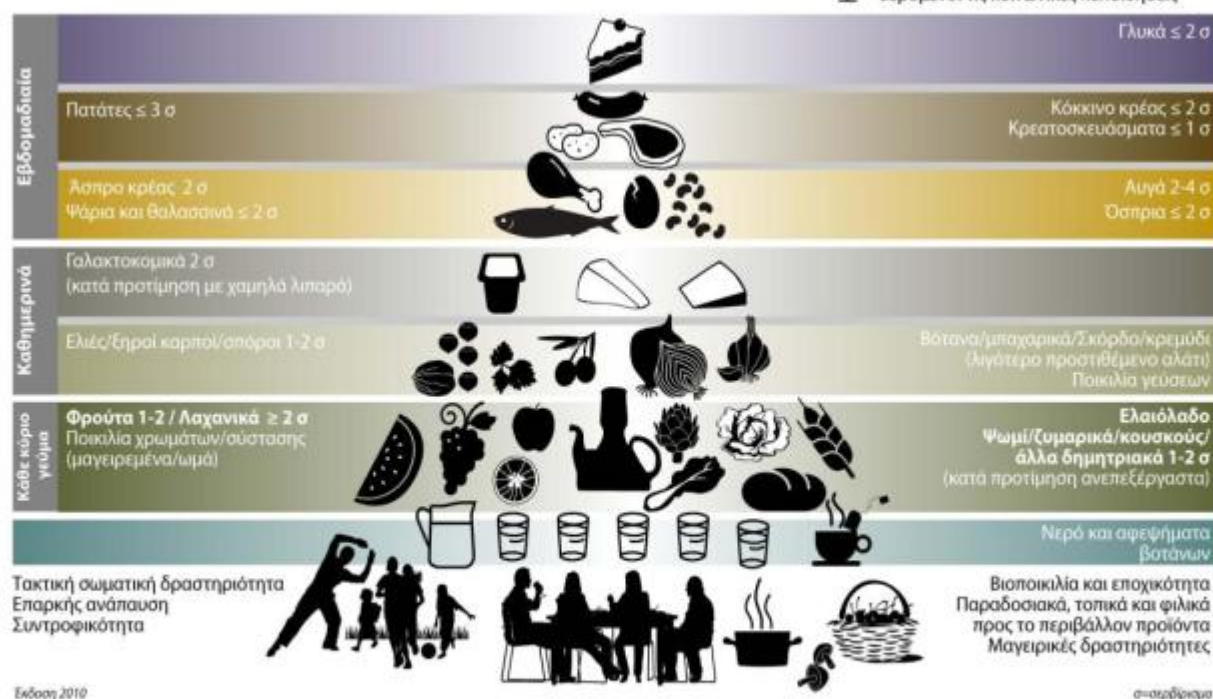
Πηγή: (Willett et al., 1995)

Εικόνα Α.3. Νέα μορφή μεσογειακής πυραμίδας.

Μεσογειακή διατροφή: ένας τρόπος ζωής για το σήμερα
Διατροφικές οδηγίες για ενήλικες

Σερβίρισμα (σ): μικρότερο της τυπικής μερίδας εστιατορίου, ποικίλει ανά τρόφιμο

Κατανάλωση κρασιού με μέτρο, σεβόμενοι τις κοινωνικές πεποιθήσεις



Πηγή: (Bach-Faig et al., 2011)

Α.3.3. Μεσογειακή διαίτα και υγεία

Η επίδραση της μεσογειακής διαίτας στην υγεία έχει διερευνηθεί από πολυάριθμες επιδημιολογικές μελέτες και κλινικές δοκιμές έως σήμερα, διαμορφώνοντας την πεποίθηση ότι το συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο ή πιο σωστά μοντέλο ζωής, προάγει συνολικά την υγεία. Αρχικά, επιχειρούνταν κυρίως η μελέτη του ρόλου μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών ή ομάδων τροφίμων. Σύντομα, όμως, διαπιστώθηκαν μεθοδολογικοί περιορισμοί στη συγκεκριμένη προσέγγιση, αφού είναι γνωστή η αλληλεπίδραση, συνεργιστική ή ανταγωνιστική, μεταξύ των θρεπτικών συστατικών, αλλά και η κατανάλωση συνδυασμού τροφίμων, άρα και θρεπτικών συστατικών, στο καθημερινό διαιτολόγιο κάθε ατόμου. Οπότε η

ερευνητική δραστηριότητα επικεντρώθηκε σε μελέτη διατροφικών μοτίβων. Το αποτέλεσμα ήταν η συσχέτιση της προσκόλλησης στη μεσογειακή δίαιτα με μειωμένη θνησιμότητα συνολικά ή από καρδιαγγειακά νοσήματα, με βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ, της αρτηριακής πίεσης και με αντιμετώπιση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, του σακχαρώδη διαβήτη και της παχυσαρκίας (Willett, 2006).

Μετανάλυση του 2008, που συμπεριέλαβε 12 μελέτες, με 1.5 εκατομμύριο συμμετέχοντες, και με διάρκεια από 3 έως 18 χρόνια, έδειξε ότι η ισχυρότερη προσκόλληση στη μεσογειακή δίαιτα σχετίζεται με μειωμένη ολική θνησιμότητα (9%), μειωμένη θνησιμότητα καρδιαγγειακής αιτιολογίας (9%), μειωμένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου και θνησιμότητας λόγω αυτού (6%) και μειωμένη εκδήλωση νευροεκφυλιστικών νόσων, Parkinson's και Alzheimer's (13%) (Sofi et al., 2008).

Η υιοθέτηση της μεσογειακής δίαιτας έχει συσχετισθεί με μακροζωία και ευζωία. Ειδικότερα, το μεσογειακό διατροφικό πρότυπο συνδέεται με καλύτερη υγεία στα άτομα που φθάνουν σε μεγάλες ηλικίες (Samieri et al., 2013), αλλά και με μεγαλύτερη διάρκεια ζωής μέσω διατήρησης του μήκους των τελομερών, τα οποία αποτελούν δείκτη γήρανσης (Crous-Bou et al., 2014).

Μεσογειακή δίαιτα και καρδιαγγειακά νοσήματα

Η προοπτική μελέτη Prospective Investigation of Cancer (EPIC), με 22,043 συμμετέχοντες, αξιολόγησε τον ρόλο της μεσογειακής δίαιτας, μέσω ενός δείκτη που αποτιμούσε εννέα ομάδες τροφίμων. Ο μεγαλύτερος βαθμός προσκόλλησης στη μεσογειακή δίαιτα συσχετίστηκε με 33% μείωση της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο (Trichopoulou et al., 2003).

Στην προοπτική μελέτη Melbourne Collaborative Cohort, οι 40,653 συμμετέχοντες παρακολουθήθηκαν για 10.4 χρόνια και βρέθηκε πως η ισχυρότερη προσκόλληση στη μεσογειακή δίαιτα (ανώτερο έναντι κατώτερου τεταρτημορίου) οδηγεί σε μείωση του σχετικού κινδύνου εκδήλωσης καρδιαγγειακού επεισοδίου σε 0.51 (95%Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0.30 - 0.88) (Harriss et al., 2007).

Η μελέτη Northern Manhattan Study, με 2,568 συμμετέχοντες, ανέδειξε πως ο μεγαλύτερος βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα συσχετίστηκε αντίστροφα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, κυρίως μέσω της μείωσης των οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και όχι μέσω αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (Gardener et al., 2011).

Σε προοπτική, πολυκεντρική μελέτη που συμμετείχαν 7,447 άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, χωρίς ιστορικό συμβάματος, η προσκόλληση στη μεσογειακή δίαιτα φάνηκε να μειώνει κατά 30% την πιθανότητα καρδιαγγειακού επεισοδίου, επιβεβαιώνοντας για άλλη μία φορά το ρόλο της στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων (Estruch et al., 2013). Προστατευτικά λειτουργεί, όμως, και στη δευτερογενή πρόληψη, με την επίδρασή της να φθάνει έως και τέσσερα χρόνια μετά την πρώτη εκδήλωση καρδιαγγειακού επεισοδίου. Στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν αξιοσημείωτη η παρατήρηση της προσκόλλησης των συμμετεχόντων στη δίαιτα για χρόνια μετά την έναρξή της, υποδηλώνοντας ότι δεν είναι τόσο δύσκολη η υιοθέτηση νέων διατροφικών συνηθειών προς όφελος της υγείας σε αντιπαράθεση με την ένταξη σε φαρμακευτική αγωγή (de Lorgeril et al., 1999).

Μεσογειακή δίαιτα και μεταβολικό σύνδρομο

Πολυάριθμες μελέτες έχουν διερευνήσει την επίδραση της μεσογειακής δίαιτας στο μεταβολικό σύνδρομο συνολικά, αλλά και στις επιμέρους συνιστώσες του. Ανασκόπηση και μετανάλυση του 2011 επιχείρησε να εξάγει ένα γενικό συμπέρασμα από τα μέχρι τότε ερευνητικά δεδομένα (Kastorini et al., 2011). Έτσι, εξέτασε συνολικά 474 μελέτες, εκ των οποίων εξαιρέθηκαν 398 λόγω μη σχετικής ερευνητικής υπόθεσης, 24 λόγω προβλημάτων στον σχεδιασμό, την ανάλυση ή λόγω γλώσσας και 2 λόγω δυσκολίας στην παροχή δεδομένων. Τελικά, στη μετανάλυση συμπεριλήφθηκαν 50 μελέτες, με 534,906 συμμετέχοντες, όπου 2 ήταν προοπτικές, 13 συγχρονικές και 35 ήταν κλινικές δοκιμές. Η επίδραση της μεσογειακής δίαιτας, όπως προέκυψε από τις προοπτικές μελέτες και τις κλινικές δοκιμές, ήταν ισχυρά προστατευτική για το μεταβολικό σύνδρομο συνολικά (log-hazard ratio -0.69, 95% CI: -1.24 to -1.16). Τα δεδομένα από τις κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι η μεσογειακή δίαιτα έχει προστατευτικό ρόλο και για καθεμία από τις συνιστώσες ξεχωριστά, δηλαδή για την περιφέρεια μέσης (-0.42 cm, 95% CI: -0.82 to -0.02), για τη λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL) (1.17 mg/dl, 95% CI: 0.38 to 1.96), για τις τριάκυλογλυκερόλες (-6.14 mg/dl, 95% CI: -10.35 to -1.93), για τη συστολική (-2.35 mm Hg, 95% CI: -3.51 to -1.18) και διαστολική πίεση (-1.58 mm Hg, 95% CI: -2.02 to -1.13), και για τη γλυκόζη νηστείας (-3.89 mg/dl, 95% CI: -5.84 to -

1.95). Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώνονταν και από τις επιδημιολογικές μελέτες.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της προοπτικής μελέτης CARDIA, στην οποία συμμετείχαν 4,713 άτομα νεαρής ηλικίας και είχε διάρκεια 25 χρόνια, η προσκόλληση στη μεσογειακή δίαιτα φάνηκε και πάλι να λειτουργεί προστατευτικά απέναντι στο μεταβολικό σύνδρομο. Μάλιστα, όσο ισχυρότερη ήταν η προσκόλληση τόσο μεγαλύτερη ήταν και η προστασία, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης των συνιστωσών ξεχωριστά (κεντρική παχυσαρκία, υψηλά TAG και χαμηλή HDL), αλλά και του μεταβολικού συνδρόμου συνολικά. Η πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου στα άτομα με το υψηλότερο σκορ για τη μεσογειακή δίαιτα μειωνόταν κατά 28% (Steffen et al., 2014).

Η κλινική μελέτη PREDIMED παρατήρησε την επίδραση της εμπλουτισμένης (με ελαιόλαδο ή ξηρούς καρπούς) μεσογειακής δίαιτας σε σύγκριση με δίαιτα χαμηλή σε λίπος, σε 5,801 άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην εκδήλωση μεταβολικού συνδρόμου μεταξύ των ομάδων παρέμβασης, όμως η μεσογειακή δίαιτα και στις δύο εκδοχές αύξησε την πιθανότητα αναστροφής της κατάστασης. Επίσης, διαπιστώθηκε η αποτελεσματικότητα της υιοθέτησης μεσογειακής δίαιτας χωρίς ενεργειακό περιορισμό στην αντιμετώπιση της κεντρικής παχυσαρκίας και της υπεργλυκαιμίας, σε άτομα με καρδιαγγειακή προδιάθεση (Babio et al., 2014). Η ίδια μελέτη παρατήρησε από τις δύο παραλλαγές της μεσογειακής δίαιτας αλλαγή του λιπιδαιμικού προφίλ, η οποία ευνοεί την προστασία από μεταβολικό σύνδρομο και την αναστροφή του (Mayneris-Perxachs et al., 2014).

A.3.4. Διατροφικοί δείκτες

Οι δείκτες αποτελούν σύνθετα εργαλεία που στοχεύουν στη μέτρηση και ποσοτικοποίηση παραμέτρων, όπως κλινικές καταστάσεις, συμπεριφορές και πεπιοθήσεις, οι οποίες είναι δύσκολο να προσδιοριστούν ποσοτικά και με ακρίβεια (Kourlaba and Panagiotakos, 2009). Επίσης, σχεδιάστηκαν προκειμένου να ξεπεραστούν προβλήματα στην ανάλυση δεδομένων με ισχυρές αλληλεπιδράσεις, οι οποίες μπορεί να είναι συνεργιστικές ή ανταγωνιστικές (Hu, 2002).

Έτσι και στον τομέα της επιδημιολογίας διατροφής η διερεύνηση της σχέσης μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών ή τροφίμων με καταστάσεις υγείας,

παθολογικές ή μη, έχει ξεπεραστεί. Είναι δεδομένο πως κάθε άτομο στην καθημερινότητά του καταναλώνει σύνθετους συνδυασμούς τροφίμων και κατέπεκταση θρεπτικών συστατικών, τα οποία αλληλεπιδρούν επηρεάζοντας τη βιοδιαθεσιμότητά τους. Επίσης, η υψηλή κατανάλωση ενός τροφίμου είναι πιθανόν να σχετίζεται με χαμηλή κατανάλωση κάποιου άλλου. Γι αυτό το λόγο εξετάζονται πλέον διατροφικά πρότυπα σε σχέση με εκβάσεις της υγείας (Kant, 2004). Δύο κύριες μέθοδοι έχουν προταθεί για την αξιολόγηση των διατροφικών προτύπων στην έρευνα της διατροφής. Το πρώτο είναι βασισμένο στην εκ των υστέρων ανάλυση, ή αλλιώς *a- posterior analysis*, χρησιμοποιώντας πολυμεταβλητές στατιστικές αναλύσεις. Το δεύτερο είναι η εκ των προτέρων ανάλυση, ή αλλιώς *a- priori analysis*, βασιζόμενο σε συστάσεις ή διατροφικά μοντέλα.

Τα εκ των προτέρων διατροφικά πρότυπα βασίζονται στην υπάρχουσα γνώση για τη σχέση μεταξύ τροφής, θρεπτικών συστατικών και ασθενειών. Μέχρι σήμερα, λοιπόν, έχουν προταθεί πολλοί διατροφικοί δείκτες, σύμφωνα με τις συστάσεις από διάφορους Οργανισμούς για τη διατροφή ή από άλλα μοντέλα περί διατροφής, όπως η Μεσογειακή πυραμίδα. Αυτοί οι διατροφικοί δείκτες, καθώς και τα διατροφικά πρότυπα από τα οποία προέκυψαν, ελέγχονται ως προς τη σχέση τους με την έκβαση της υγείας, δηλαδή ως προς τη δυνατότητα πρόβλεψης εκδήλωσης χρόνιων νοσημάτων (Kourlaba and Panagiotakos, 2009).

Το 2006 οι *Panagiotakos et al.* ανέπτυξαν ένα διατροφικό δείκτη, το MedDietScore, για να αξιολογήσουν το βαθμό προσκόλλησης στη παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή. Όπως φαίνεται στον Πίνακα Α.6. συμπεριέλαβαν 11 συστατικά της μεσογειακής δίαιτας, σε καθένα από τα οποία απέδωσαν σκορ από 1 έως 5, με το συνολικό σκορ να διαμορφώνεται από 0 έως 55. Όσο μεγαλύτερο ήταν το συνολικό σκορ τόσο ισχυρότερη ήταν και η προσκόλληση στη δίαιτα (Panagiotakos et al., 2006). Αναλυτικότερη περιγραφή του γίνεται παρακάτω, στην ενότητα της μεθοδολογίας. Έκτοτε το MedDietScore έχει χρησιμοποιηθεί πολλές φορές για τις ανάγκες της επιδημιολογικής μελέτης ΑΤΤΙΚΗ και έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί χρήσιμο εργαλείο πρόβλεψης εκδήλωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθώς και προδιαθεσικών παραγόντων τους (Panagiotakos et al., 2006), (Panagiotakos et al., 2009).

Πίνακας Α.6. Περιγραφή του MedDietScore

	Frequency of consumption (servings/month)					
How often do you consume	<i>Never</i>	<i>1–4</i>	<i>5–8</i>	<i>9–12</i>	<i>13–18</i>	<i>>18</i>
Non-refined cereals (whole grain bread, pasta, rice, etc.)	0	1	2	3	4	5
Potatoes	0	1	2	3	4	5
Fruits	0	1	2	3	4	5
Vegetables	0	1	2	3	4	5
Legumes	0	1	2	3	4	5
Fish	0	1	2	3	4	5
Red meat and products	5	4	3	2	1	0
Poultry	5	4	3	2	1	0
Full fat dairy products (cheese, yoghurt, and milk)	5	4	3	2	1	0
Use of olive oil in cooking (times/week)	<i>Never</i>	<i>Rare</i>	<i><1</i>	<i>1–3</i>	<i>3–5</i>	<i>Daily</i>
	0	1	2	3	4	5
Alcoholic beverages (ml/day, 100 ml = 12 g ethanol)	<i><300</i>	<i>300</i>	<i>400</i>	<i>500</i>	<i>600</i>	<i>>700 or 0</i>
	5	4	3	2	1	0

Πηγή: (Panagiotakos et al., 2006)

B. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνήσει κατά πόσο η μεσογειακή διατροφή, όπως αυτή αποτιμήθηκε με τον εκ των προτέρων δείκτη MedDietScore, συσχετίζεται ανεξάρτητα ή όχι με την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου και με τον 10-ετή κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος, σε επαρκές, αντιπροσωπευτικό και τυχαία επιλεγμένο δείγμα του ενήλικου αστικού ελληνικού πληθυσμού.

Γ. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Γ.1. Το δείγμα της μελέτης

Το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας είναι οι συμμετέχοντες της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ που έλαβαν μέρος στον 10-ετή επανέλεγχο. Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ είναι η πρώτη επιδημιολογική μελέτη καταγραφής του επιπολασμού των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στον ελληνικό πληθυσμό και πραγματοποιήθηκε από την Α' Καρδιολογική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Η αρχική φάση της συλλογής και αξιολόγησης του δείγματος έλαβε χώρα κατά τα έτη 2001-2002 (Pitsavos et al., 2003), ενώ η 10-ετής παρακολούθηση ολοκληρώθηκε το 2012 (Panagiotakos et al., 2014).

Η αρχική συλλογή του δείγματος της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ πραγματοποιήθηκε στην ευρύτερη περιοχή του νομού Αττικής (78% αστικές και 22% αγροτικές περιοχές) τα έτη 2001-2002. Βασικοί στόχοι ήταν η καταγραφή της κατανομής των διάφορων κλινικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε δείγμα ενήλικων ανδρών και γυναικών, η διερεύνηση των πιθανών συσχετίσεων των παραγόντων αυτών με κοινωνικο-οικονομικές και ψυχολογικές παραμέτρους, καθώς και με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής και τέλος, η αξιολόγηση της προγνωστική τους αξίας στην επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου μέσω περιοδικών επαναξιολογήσεων της κατάστασης υγείας των συμμετεχόντων έπειτα από 5 και 10 έτη.

Η δειγματοληψία ήταν τυχαία και διαστρωματοποιημένη 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, τα αποτελέσματα και επαγόμενα συμπεράσματα από τη μελέτη, δεδομένης της αντιπροσώπευσης 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 ο αριθμός 1 αντιστοιχούσε σε ένταξη στην μελέτη και ο αριθμός 0 σε μη ένταξη στην μελέτη), από τις λίστες που είχαν δημιουργηθεί για κάθε χώρο. Με τον τρόπο αυτό, επιτεύχθηκε ελαχιστοποίηση του σφάλματος επιλογής. Το πρωτόκολλο προέβλεπε ακόμα, την επιλογή ενός ατόμου ανά οικογένεια, οικοδομικό συγκρότημα και τετράγωνο.

Κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν η διαβίωση του ατόμου στο νομό Αττικής και η ηλικία του, που έπρεπε να είναι τουλάχιστον 18 ετών. Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη ήταν το ατομικό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και η παρουσία άλλης χρόνιας νόσου. Τα άτομα έπρεπε επίσης να μην έχουν πρόσφατη οξεία νόσο, όπως κοινό κρυολόγημα, οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού, οδοντιατρικά προβλήματα που προκαλούν φλεγμονή, να μην έχουν υποστεί οποιαδήποτε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή ελάσσονα χειρουργική πράξη, μία εβδομάδα προ της έναρξης της μελέτης.

Με βάση τα παραπάνω κριτήρια, ερωτήθηκαν για τη συμμετοχή τους αρχικά 4,056 άτομα με τυχαία δειγματοληψία, αλλά πάντα με βάση τα στοιχεία της απογραφής του 2001 για την αναλογία ανδρών και γυναικών στον ελληνικό πληθυσμό, καθώς και το ποσοστό συμμετοχής ανά ηλικιακή ομάδα. Από τους 4,056 οι 3,042 δέχτηκαν να συμμετάσχουν (75% ποσοστό συμμετοχής). Μεταξύ των 3,042 ατόμων, οι άνδρες ήταν 1,514 (49.8%) και το ηλικιακό τους εύρος ήταν 18-87 έτη, ενώ οι υπόλοιπες 1,528 (50.2%) ήταν γυναίκες, με ηλικιακό εύρος 18-89 έτη.

Πραγματοποιήθηκαν δύο επαναξιολογήσεις των συμμετεχόντων της μελέτη από τους ερευνητές. Η πρώτη έγινε μετά από 5 έτη, το 2006, σε 2,101 άτομα (70% ποσοστό συμμετοχής) και καταγράφηκε η εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου από το

ιατρικό προσωπικό της μελέτης. Κατά τα έτη 2011-12 πραγματοποιήθηκε ο 10-ετής επανέλεγχος (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8.4 έτη). Στον 10-ετή επανέλεγκο συμμετείχαν 2,583 από τους 3,042 εθελοντές της μελέτης (85% ποσοστό συμμετοχής). Από τα 459 άτομα που χάθηκαν στη δεκαετία, οι 224 χάθηκαν λόγω λανθασμένων ή άκυρων στοιχείων επικοινωνίας, και οι 235 αρνήθηκαν τη συμμετοχή τους. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην ηλικία και στην αναλογία των φύλων μεταξύ όσων συμμετείχαν και όσων δεν συμμετείχαν στους επανελέγχους.

Η κλινική αξιολόγηση από το ιατρικό προσωπικό για την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου κατά τον επανέλεγκο έγινε σε 2,020 συμμετέχοντες, οι οποίοι αποτελούν το τελικό δείγμα της παρούσας εργασίας.

Γ.2. Βιοηθική

Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τους σκοπούς της μελέτης καθώς και για διαδικασία των μετρήσεων στις οποίες θα συμμετείχαν και έδωσαν συμφωνητικό συγκατάθεσης. Η μελέτη είχε επιπλέον την έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής της Α΄ Καρδιολογικής Κλινικής, της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, και τηρήθηκαν οι προϋποθέσεις της διακήρυξης του Ελσίνκι (WMA Declaration of Helsinki 2000).

Γ.3. Μετρήσιμα χαρακτηριστικά

Οι συνεντεύξεις με τους συμμετέχοντες πραγματοποιήθηκαν στους χώρους εργασίας ή διαμονής τους, από κατάλληλα εκπαιδευμένο επιστημονικό προσωπικό της μελέτης (ιατρούς, νοσηλευτές, διαιτολόγους). Η συνέντευξη οργανώθηκε με βάση τα έγκυρα ερωτηματολόγια που επιλέχθηκαν για να αποτιμήσουν τα χαρακτηριστικά των ατόμων.

Η αρχική αξιολόγηση των ατόμων περιλάμβανε την καταγραφή: κοινωνικοδημογραφικών χαρακτηριστικών (φύλο, ηλικία, έτη σπουδών), ατομικού ιστορικού αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη και υπερλιπιδαιμίας, οικογενειακού ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου, διατροφικών συνηθειών, χαρακτηριστικών τρόπου ζωής (κάπνισμα, σωματική δραστηριότητα), ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών (βάρος, ύψος, περιφέρεια μέσης) καθώς και

βιοχημικών παραμέτρων (C αντιδρώσα πρωτεΐνη, γλυκόζη, χοληστερόλη) με ποσοτικό προσδιορισμό στο αίμα.

Γ.3.1. Αξιολόγηση κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών.

Οι ερευνητές πεδίου κατέγραφαν στο ερωτηματολόγιο που συμπλήρωναν οι εθελοντές, το φύλο των ατόμων καθώς και την ακριβή ημερομηνία γέννησής τους, από την οποία υπολογίστηκε η τρέχουσα ηλικία των εθελοντών. Τα άτομα ερωτήθηκαν, επίσης, από τους εκπαιδευμένους ερευνητές τα έτη σπουδών τους (6 για το δημοτικό, 3 για το γυμνάσιο, 3 για το λύκειο, 2-4 για την ανώτερη και ανώτατη βαθμίδα εκπαίδευσης, 1-2 για μεταπτυχιακή εξειδίκευση και 3 για εκπόνηση διδακτορικής διατριβής).

Γ.3.2. Κλινική Αξιολόγηση

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε στο τέλος της φυσικής εξέτασης κι αφού ο εξεταζόμενος βρισκόταν σε καθιστή θέση τουλάχιστον για 30 λεπτά. Λαμβανόταν από καρδιολόγο, τρεις φορές στο δεξί χέρι, το οποίο έπρεπε να είναι χαλαρό και καλά υποστηριζόμενο από τραπέζι, σε γωνία 45° από τον κορμό (με τη χρήση σφυγμομανομέτρου ELKA, της γερμανικής εταιρείας Von Schlieben Co). Αν για κάποιο λόγο, η μέτρηση γινόταν στο άλλο χέρι, αυτό σημειωνόταν στην κάρτα-ερωτηματολόγιο του ατόμου. Επίσης, σημειωνόταν τυχόν διαφορά 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 απαιτούταν για την καταγραφή της προηγούμενης μέτρησης και το πλήρες ξεφούσκωμα της περιχειρίδας. Προ της μέτρησης της αρτηριακής πίεσης ελεγχόταν ότι η στήλη υδραργύρου ήταν στο 0 mmHg της κλίμακας, όταν η περιχειρίδα ήταν εντελώς ξεφουσκωμένη. Το επίπεδο της συστολικής αρτηριακής πίεσης καθοριζόταν από τον πρώτο ήχο καλής ακουστικής ποιότητας, ενώ η διαστολική πίεση από την πλήρη εξαφάνιση των επαναλαμβανόμενων ήχων (φάση V). Αλλαγές στην ένταση των ήχων δεν αξιολογήθηκαν. Τα άτομα με μέσα επίπεδα αρτηριακής πίεσεως ίσα ή μεγαλύτερα των 140/90 mmHg καθώς και εκείνοι υπό αντι-υπερτασική φαρμακευτική αγωγή καταγράφηκαν ως υπερτασικοί.

Για την αξιολόγηση των βιοχημικών παραμέτρων συλλέχθηκε δείγμα πρωινού αίματος, μετά από 12-ωρη νηστεία. Στον ορό, αφού διαχωρίστηκε με φυγοκέντρηση,

προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, με ενζυμική μέθοδο χρωματογραφίας, σε αυτόματο αναλυτή Technicon RA-1000 (Dade Behring, Marburg, Germany). Ως υπερλιπιδαιμία ορίστηκαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης νηστείας >200 mg/dL ή η λήψη υπολιπιδαιμικών φαρμάκων. Τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας στον ορό μετρήθηκαν με τον αναλυτή Beckman Glucose Analyzer (Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA). Επίπεδα σακχάρου νηστείας >125 mg/dl ή χρήση αντιδιαβητικής αγωγής, διαιτητικής ή φαρμακευτικής, καθόρισε την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Τα επίπεδα της C αντιδρώσας πρωτεΐνης προσδιορίστηκαν με νεφελομετρία στον ίδιο ορό.

Γ.3.3. Ανθρωπομετρικά στοιχεία

Το ύψος των ατόμων μετρήθηκε μια φορά, στρογγυλοποιημένο στο πλησιέστερο μισό του εκατοστού του μέτρου. Κατά την μέτρηση του αναστήματος, τα άτομα δεν έφεραν υποδήματα, είχαν την πλάτη ίσια και ακουμπισμένη σε μέτρο του τοίχου και τους ζητήθηκε να κοιτάζουν ευθεία. Το βάρος των ατόμων μετρήθηκε μια φορά, χωρίς υποδήματα και με ελαφρά ένδυση, 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 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 $25\text{-}29,9 \text{ Kg/m}^2$ (WHO 1997). Μετρήθηκε επίσης η περίμετρος μέσης σε εκατοστά (στο μέσο μεταξύ 12^{ου} πλευρού και λαγόνιας ακρολοφίας). Περίμετρος μέσης στις γυναίκες μεγαλύτερη από 85cm και στους άνδρες μεγαλύτερη από 92cm όρισε την παρουσία κεντρικού τύπου παχυσαρκίας.

Γ.3.4. Αξιολόγηση τρόπου ζωής

Τα άτομα ρωτήθηκαν αρχικά αν κάπνιζαν τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο. Όσοι απάντησαν όχι, ερωτήθηκαν αν διέκοψαν το κάπνισμα τον τελευταίο χρόνο. Όσοι απάντησαν αρνητικά καταγράφηκαν ως μη καπνιστές. Όσοι απάντησαν καταφατικά, ρωτήθηκαν στη συνέχεια πόσα τσιγάρα κάπνιζαν κατά μέσο όρο ημερησίως, πόσα χρόνια κάπνιζαν και αν έχουν διακόψει ποτέ το κάπνισμα. Καπνιστές ορίστηκαν τα άτομα που κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο ανά ημέρα τον τελευταίο χρόνο,

καθώς και τα άτομα που διέκοψαν το κάπνισμα το τελευταίο έτος. Για την αξιολόγηση του επιπέδου σωματικής δραστηριότητας χρησιμοποιήθηκε το διεθνές ερωτηματολόγιο σωματικής δραστηριότητας International Physical Activity Questionnaire (Parathanasiou et al., 2009).

Γ.3.5. Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών

Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών στην αρχική φάση της μελέτης έγινε με το έγκυρο ημι-ποσοτικό Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων που παραχωρήθηκε από την Ιατρική Σχολή Αθηνών και συγκεκριμένα από τη ελληνική ομάδα της μελέτης EPIC (Katsouyanni et al., 1997). Το ερωτηματολόγιο αυτό περιλαμβάνει ερωτήσεις που αφορούν στην κατανάλωση της πλειονότητας των τροφίμων που καταναλώνονται στη χώρα, σε όλες τις εποχές του χρόνου.

Ζητήθηκε από όλους τους συμμετέχοντες να αναφέρουν τη μέση ημερήσια ή εβδομαδιαία πρόσληψη διαφόρων τροφίμων που κατανάλωναν στην διάρκεια των τελευταίων δώδεκα μηνών, καθώς και το μέγεθος της μερίδας αυτών (μικρή, μεσαία και μεγάλη, σε σύγκριση με αυτής του εστιατορίου). Κατόπιν, η συχνότητα κατανάλωσης κάθε τροφίμου ποσοτικοποιήθηκε κατά προσέγγιση, αποδιδόμενη σε φορές ανά μήνα. Έτσι, η ημερήσια κατανάλωση πολλαπλασιάστηκε επί τριάντα και η εβδομαδιαία επί τέσσερα ενώ μηδενική τιμή αποδόθηκε σε τρόφιμα που καταναλώνονταν σπάνια ή ουδέποτε. Η κατανάλωση αλκοόλ μετρήθηκε με ποτήρια του κρασιού (100 ml) και ποσοτικοποιήθηκε αναλόγως της πρόσληψης αιθανόλης (γραμμάρια ανά ποτό). Ένα ποτήρι του κρασιού ισοδυναμούσε με συγκέντρωση αιθανόλης 12%. Τα στοιχεία που καταγράφηκαν συμπεριλαμβάνουν 156 φαγητά και ποτά που συνηθίζεται να καταναλώνονται στην Ελλάδα και που περιείχονταν στο ερωτηματολόγιο. Ορισμένα από εξ'αυτών είναι τα ακόλουθα: ψωμί (λευκό ή ολικής άλεσης), δημητριακά, ρύζι, πατάτες, ζυμαρικά μαγειρεμένα με διάφορους τρόπους (με κιμά, με σάλτσα ντομάτας, με 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 (ταρταρούσαλα, 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 άλλες), γλυκά (κέικ, μπισκότα, σοκολάτες, παγωτά, γλυκίσματα, μπακλαβάς, κανταΐφι, γαλακτομπούρεκο, χαλβάς, ραβανί και άλλα), διάφορα λίπη (διαφορετικοί τύποι λαδιού, βούτυρο, μαργαρίνη) αφεψήματα (καφές, τσάι, χαμομήλι, αναψυκτικά) και αλκοολούχα ποτά (μπύρα, ούισκι, βότκα/τζιν, 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 (στιγμιαίος, «ελληνικός», φίλτρου ή καπουτσίνο) προσαρμόστηκαν σε όγκο 150 ml και συγκέντρωση καφεΐνης 27,5%. Επίσης, καταγράφηκε η κατανάλωση καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ), αναψυκτικών που περιείχαν καφεΐνη και η κατανάλωση ροφήματος σοκολάτας.

Για την αποτίμηση του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα υπολογίστηκε ο διατροφικός δείκτης MedDietScore για κάθε συμμετέχοντα. Προκειμένου να εκτιμηθεί 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 διατροφή.

Το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο ορίστηκε σύμφωνα με την διατροφική πυραμίδα, που έχει προταθεί από το Ανώτατο Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας του Υπουργείου Υγείας και Πρόνοιας (SSHC Ministry of Health, 1999). Στην βάση της πυραμίδας τοποθετούνται τα συχνά καταναλισκόμενα τρόφιμα και στην κορυφή τα σπανίως. Στο πρότυπο αυτό, βασική πηγή λίπους είναι το ελαιόλαδο (ίσως και άνω του 40% της ολικής ενεργειακής πρόσληψης προέρχεται από το λίπος, ενώ είναι χαρακτηριστική και η υψηλή αναλογία μονοακόρεστων προς κορεσμένα λίπη). Ειδοποιό επίσης στοιχείο του μεσογειακού προτύπου είναι και η μέτρια κατανάλωση οίνου (1-2 κρασοπότηρα ημερησίως, συνοδευτικά συνήθως των γευμάτων). Επιπλέον, παρόλο που η κατανάλωση γάλακτος είναι περιορισμένη, η κατανάλωση τυριού (κυρίως φέτας) και γιαουρτιού είναι σχετικά υψηλές. Βασιζόμενοι στη λογική της Μεσογειακής δίαιτας εκτιμήθηκε η κατανάλωση 11 ομάδων τροφίμων (με γνώμονα ότι οι τροφές της ίδιας ομάδας έχουν παρόμοια επίπεδα μακροθρεπτικών και ειδικών συστατικών), προκειμένου για κάθε άτομο να υπολογιστεί ο δείκτης αποτίμησης προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή (εύρος 0-55). Ο δείκτης

προκύπτει ως το άθροισμα των επί μέρους βαθμολογιών για τροφές κοντά και μακριά από το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο καθώς και για το αλκοόλ. Όσο υψηλότερο το διατροφικό σκορ, τόσο μεγαλύτερος ο βαθμός προσκόλλησης στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο (Panagiotakos et al., 2006). Συγκεκριμένα, τροφές που χαρακτηρίζουν την Μεσογειακή διατροφή (π.χ. φρούτα ή λαχανικά, όπως αναλύθηκε παραπάνω) βαθμολογήθηκαν με:

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

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

Όσον αφορά τη χρήση αλκοόλ, δόθηκε

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

Αν και η μία μονάδα αύξησης στο MedDietScore φέρει περιορισμένη διατροφική πληροφορία (π.χ. αύξηση κατά 2-4 μερίδες στην κατανάλωση φρούτων εβδομαδιαίως, ή 4-5 μερίδων δημητριακών εβδομαδιαίως κ.ο.κ.), είναι σημαντικό να τονιστεί πως το MedDietScore ως συνολικό σκορ προσκόλλησης, έχει συσχετιστεί με την παρουσία παραγόντων κινδύνου (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία), αλλά και προέκυψε έγκυρο μετά από σύγκριση των λιπιδίων στον ορό (Panagiotakos et al., 2009).

Γ.3.6. Καταγραφή Καρδιαγγειακού κινδύνου

Κατά τη διάρκεια του 10-ετούς επανελέγχου, οι εκπαιδευμένοι ερευνητές προσέγγισαν τους εθελοντές ξανά και πραγματοποίησαν αναλυτική αξιολόγηση των ιατρικών τους στοιχείων. Τα στοιχεία των ατόμων που απεβίωσαν κατά τη διάρκεια

της 10-ετούς παρακολούθησης δόθηκαν από τους συγγενείς των ατόμων ή/και από στοιχεία στα πιστοποιητικά θανάτου. Ο ορισμός των καρδιαγγειακών νοσημάτων έγινε με βάση με τα πιο πρόσφατα κριτήρια του ICD10 (για το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, τη στηθάγχη, ή άλλους τύπους ισχαιμίας (410-414.9, 427.2, 427.6 (I20-I25), επαναιμάτωση στεφανιαίων αγγείων μέσω αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, ή διαδερμικής παρέμβασης στα στεφανιαία αγγεία (414.01), καρδιακή ανεπάρκεια διαφόρων ειδών (400.0-404.9, 427.0-427.5, 427.9, 428.-(I50.2-), χρόνια αρρυθμία (I49.-) και εκδήλωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (430-438, I63.-).

Γ.3.7. Διάγνωση μεταβολικού συνδρόμου

Οι συμμετέχοντες κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με την παρουσία ή μη του μεταβολικού συνδρόμου με βάση τους τρεις παρακάτω ορισμούς:

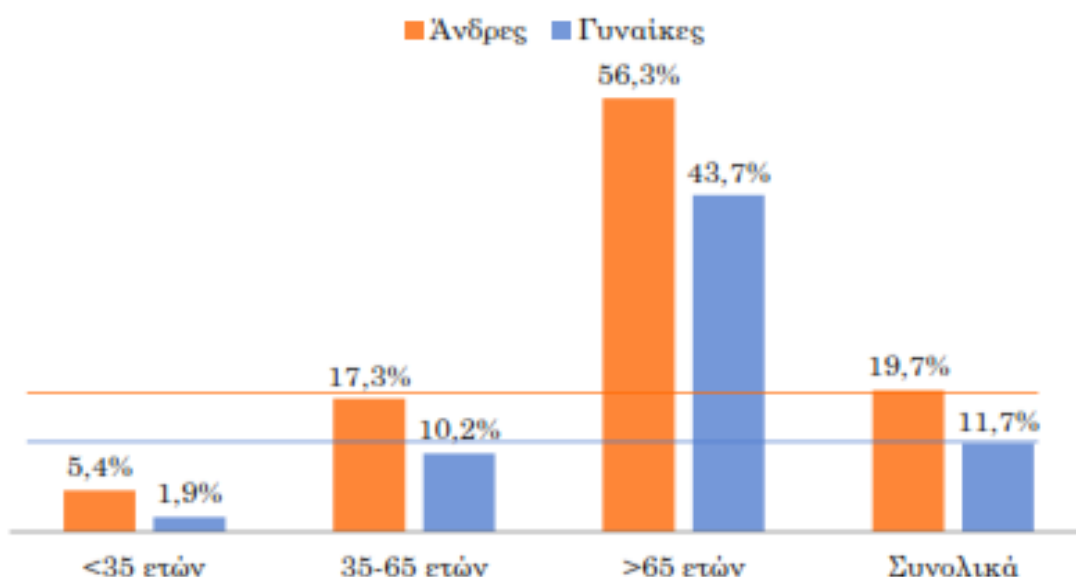
- Αναθεωρημένος NCEP ATP III: παρουσία τριών ή περισσότερων από τους παρακάτω μεταβολικούς παράγοντες, περιφέρεια μέσης ≥ 102 cm για τους άνδρες ή ≥ 88 cm για τις γυναίκες, συγκέντρωση τριγλυκεριδίων ≥ 150 mg/dL, επίπεδα HDL χοληστερόλης < 40 mg/dL για τους άνδρες ή < 50 mg/dL για τις γυναίκες, αρτηριακή πίεση $\geq 130/85$ mmHg, γλυκόζη νηστείας ≥ 100 mg/dL (Grundy et al., 2004).
- IDF Epidemiology Task Force group: αυξημένη περιφέρεια μέσης (≥ 94 cm για τους άνδρες ή ≥ 80 cm για τις γυναίκες) σε συνδυασμό με δύο από τα παρακάτω κριτήρια: τριγλυκερίδια ≥ 150 mg/dL, HDL χοληστερόλη < 40 mg/dL για τους άνδρες ή < 50 mg/dL για τις γυναίκες, αρτηριακή πίεση $\geq 130/85$ mmHg; Γλυκόζη νηστείας ≥ 100 mg/dL (IDF 2005).
- Ομογενοποιημένα (Harmonized) κριτήρια: παρουσία τριών ή περισσότερων από τους παρακάτω μεταβολικούς παράγοντες, περιφέρεια μέσης ≥ 94 για τους άνδρες ή ≥ 80 cm για τις γυναίκες (όρια IDF), τριγλυκερίδια ≥ 150 mg/dL, HDL χοληστερόλη < 40 mg/dL για τους άνδρες ή < 50 mg/dL για τις γυναίκες, αρτηριακή πίεση $\geq 130/85$ mmHg, γλυκόζη νηστείας ≥ 100 mg/dL (Alberti et al., 2009).

Γ.4. Στατιστική Ανάλυση

Οι επιπτώσεις των θανατηφόρων καθώς και των συνολικών καρδιαγγειακών συμβάντων υπολογίστηκε ως ο λόγος των νέων περιστατικών προς το συνολικό αριθμό των ατόμων που συμμετείχαν στον επανέλεγχο. Η κανονικότητα των μεταβλητών ελέγχθηκε γραφικά με P-P plots και ιστογράμματα. Οι ποσοτικές μεταβλητές που ήταν κανονικά κατανομημένες (όλες εκτός από τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και την κατανάλωση αιθανόλης) παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση, ενώ η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και η κατανάλωση αιθανόλης παρουσιάζονται ως Διάμεσος (25^ο, 75^ο εκατοστημόριο). Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως σχετικές συχνότητες. Οι συσχετίσεις μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών αξιολογήθηκε με το στατιστικό έλεγχο χ^2 . Οι συγκρίσεις των μέσων όρων των κανονικά κατανομημένων ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ των ατόμων που εκδήλωσαν και όσων δεν εκδήλωσαν τη νόσο πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό έλεγχο Student's t-test, αφού ελέγχθηκε η ισότητα των διακυμάνσεων με τον έλεγχο του Levene. Ο αντίστοιχος έλεγχος για τις μη κανονικά κατανομημένες μεταβλητές έγινε με τον μη- παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney. Ο Σχετικός Κίνδυνος εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου στη διάρκεια της 10-ετίας, εκτιμήθηκε με ημι-παραμετρικά μοντέλα αναλογικών κινδύνων Cox. Ο χρόνος έως το συμβάν μετρήθηκε σε ετήσια βάση. Οι αλληλεπιδράσεις που ελέγχθηκαν δεν παρέμεναν στο μοντέλο εάν ήταν σημαντικές. Γνωστοί συγχυτικοί παράγοντες (π.χ. ηλικία, Δείκτης Μάζας Σώματος, επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, έτη σπουδών, καπνιστικές συνήθειες, σωματική δραστηριότητα, ατομικό ιστορικό υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας και διαβήτη, καθώς και οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου) συμπεριλήφθηκαν στα μοντέλα. Για την εύρεση των άμεσων αλλά και των έμμεσων επιδράσεων των μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν Structure Equation Models, στα οποία συμπεριλήφθηκαν όλες οι προαναφερθείσες μεταβλητές. Τα άτομα με ελλείπουσες τιμές δε συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση, οπότε τα στοιχεία από 2,020 συμμετέχοντες εισήχθησαν στα μοντέλα. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $\alpha=0.05$. Όλες οι τιμές των p προέκυψαν από αμφίπλευρους ελέγχους υποθέσεων. Για τις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε στατιστικό πρόγραμμα SPSS έκδοση 19 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) και STATA έκδοση 11 (STATA Corp, College Station, Texas, USA).

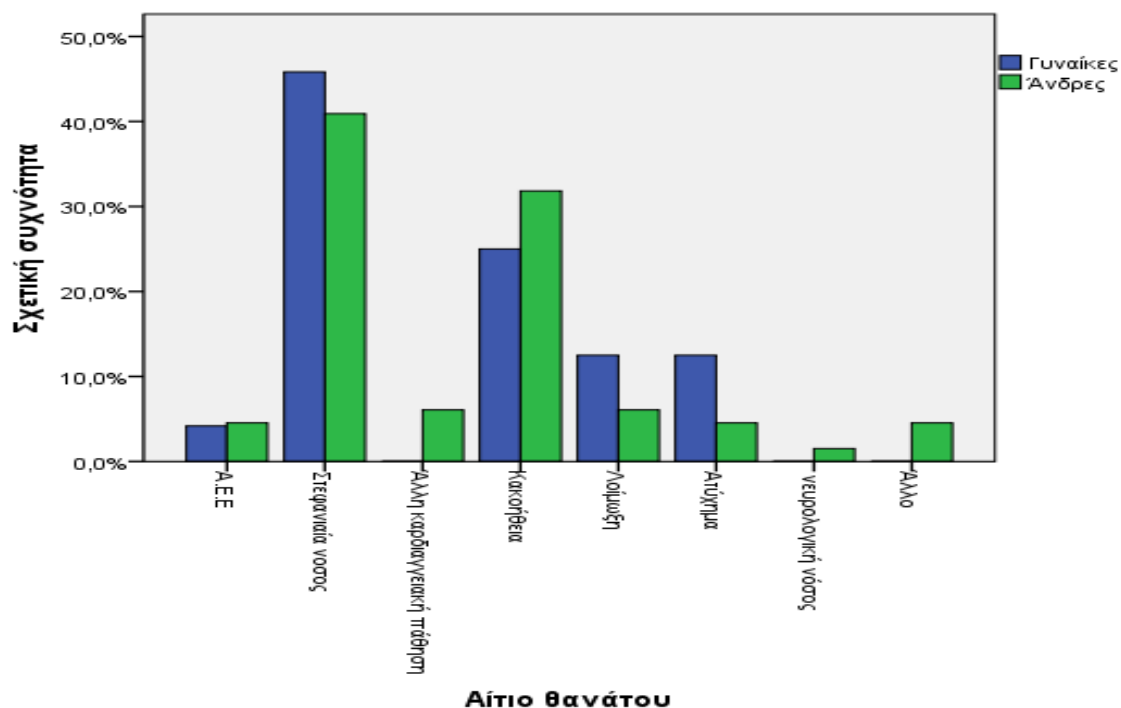
Δ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τα 2,020 άτομα για τα οποία έγινε κλινική αξιολόγηση της εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου, τα 317 εμφάνισαν τη νόσο (15.7% των συμμετεχόντων). Από το σύνολο των ανδρών, 198 άτομα εκδήλωσαν τη νόσο (19.7%), ενώ από το σύνολο των γυναικών 119 άτομα εκδήλωσαν εμφάνισαν καρδιαγγειακό συμβάν (11.7%) ($p < 0.001$ για τη διαφορά των επιπτώσεων στα δύο φύλα). Από τα 317 καρδιαγγειακά συμβάντα, 15 έπαθαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (3.3%), αλλά δε θα παρουσιαστούν ξεχωριστά λόγω του μικρού τους αριθμού.



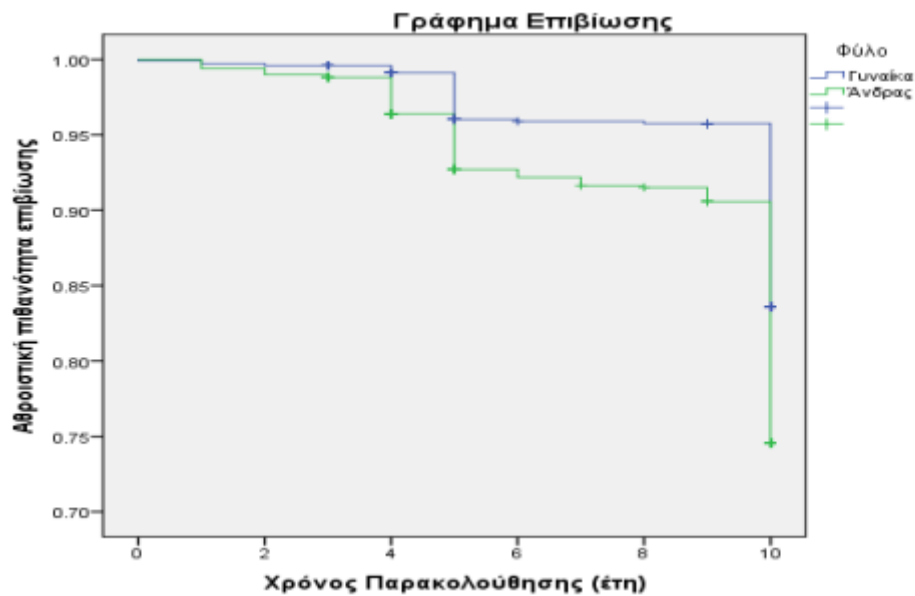
Γράφημα Δ.1. 10-ετής επίπτωση (2002-2012) καρδιαγγειακής νόσου ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο.

Από τα 317 καρδιαγγειακά συμβάματα, τα 46 ήταν θανατηφόρα (34 άνδρες και 12 γυναίκες). Άρα, η θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο στη διάρκεια της δεκαετίας παρακολούθησης ήταν 1.8% (3.4% για τους άνδρες και 1.2% για τις γυναίκες). Από το σύνολο των θανάτων, το 51.1% οφείλονταν σε καρδιαγγειακή νόσο και συγκεκριμένα, το 42.2% σε στεφανιαία νόσο, το 4.4% σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και το 4.4% σε λοιπά καρδιολογικά αίτια.

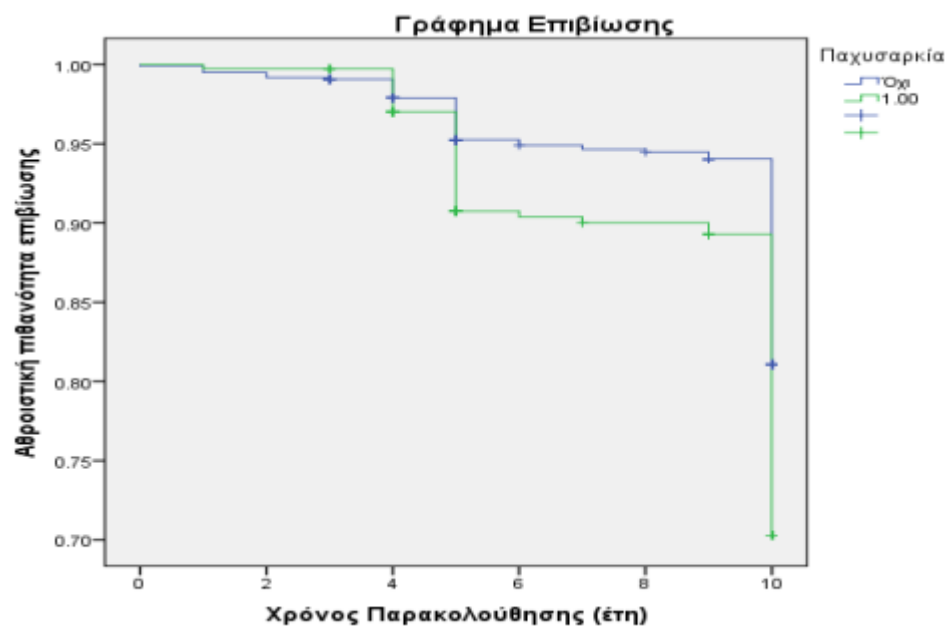


Γράφημα Δ.2. Αίτια θανάτου ανά φύλο στο 10-ετή επανέλεγχο της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ.

Όπως φαίνεται στα *Γραφήματα Δ.3* και *Δ.4*, οι άνδρες είχαν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με τις γυναίκες, ενώ και οι παχύσαρκοι είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με τους μη-παχύσαρκους (όλα τα $p < 0.05$).



Γράφημα Δ.3. Πιθανότητα μη εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου στη δεκαετία παρακολούθησης ξεχωριστά για άνδρες και γυναίκες (2002-12).



Γράφημα Δ.4. Πιθανότητα μη εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου στη δεκαετία παρακολούθησης ξεχωριστά για παχύσαρκους και μη παχύσαρκους (2002-12).

Πίνακας Δ.1. Κοινωνικο-δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι καρδιαγγειακής νόσου ($n=2,020$).

	Σύνολο	Καρδιαγγειακή νόσος στη 10-ετία		
		Όχι ($n=1703$)	Ναι ($n=317$)	<i>P</i>
Ηλικία (έτη)	45±14	43±13	58±13	<0.001
Άνδρες, %	50	48	63	<0.001
Έτη σπουδών	12±4	13±4	10±4	<0.001
Κάπνισμα (ναι), %	43	55	57	0.462
Πακέτα-έτη	496±501	441±425	767±705	<0.001*
Σωματική δραστηριότητα (ναι), %	41	41	41	0.999
Δείκτης Μάζας Σώματος, kg/m ²	26±5	26±5	28±5	<0.001
Παχυσαρκία (ναι), %	18	17	28	<0.001
Αυξημένη περιφέρεια μέσης (ναι), %	52	51	68	<0.001

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος±τυπική απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως σχετικές συχνότητες. Για τις συγκρίσεις μεταξύ όσων εκδήλωσαν τη νόσο και των ατόμων που παρέμειναν υγιή, χρησιμοποιήθηκε ο στατιστικός έλεγχος Student's t-test για τις ποσοτικές μεταβλητές, ενώ ο έλεγχος chi-square για τις ποιοτικές μεταβλητές.

Τα κοινωνικο-δημογραφικά και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των εθελοντών συμμετεχόντων της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα Δ.1. Ειδικότερα, τα άτομα που εκδήλωσαν καρδιαγγειακή νόσο στη 10ετία ήταν μεγαλύτερης ηλικίας σε σχέση με εκείνους που δεν εκδήλωσαν, ήταν πιο συχνά άνδρες, κάπνιζαν περισσότερα τσιγάρα ή/και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, είχαν αυξημένο Δείκτη Μάζας Σώματος και πιο συχνά ήταν παχύσαρκοι και ειδικότερα είχαν κεντρικού τύπου παχυσαρκία, σε σχέση με τα άτομα που δεν εμφάνισαν τη νόσο (όλα τα $p<0.05$).

Πίνακας 6.2. Κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι καρδιαγγειακής νόσου (n=2,020).

	Σύνολο	Καρδιαγγειακή Νόσος στη 10-ετία		
		Όχι (n=1703)	Ναι (n=317)	P
Οικογενειακό ιστορικό ΚΑΝ (ναι), %	28	28	32	0.297
Συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	123±19	121±18	133±20	<0.001
Διαστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	80±24	78±11	82±12	<0.001
Αρτηριακή υπέρταση (ναι), %	30	28	51	<0.001
Ολικά χοληστερόλη, mg/dl	194±42	193±41	207±43	<0.001
Υπερλιπιδαιμία (ναι), %	39	40	57	<0.001
Γλυκόζη νηστείας, mg/dl	93±25	92±22	104±33	<0.001
Σακχαρώδης Διαβήτης (ναι), %	7	5	22	<0.001
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)	1.93±2.4	0.99±0.9	1.42±1.15	<0.001*

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος±τυπική απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως σχετικές συχνότητες. Για τις συγκρίσεις μεταξύ όσων εκδήλωσαν τη νόσο και των ατόμων που παρέμειναν υγιή, χρησιμοποιήθηκε ο στατιστικός έλεγχος Student's t-test για τις ποσοτικές μεταβλητές, ενώ ο έλεγχος chi-square για τις ποιοτικές μεταβλητές. (*) Για τις συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε μη-παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney.

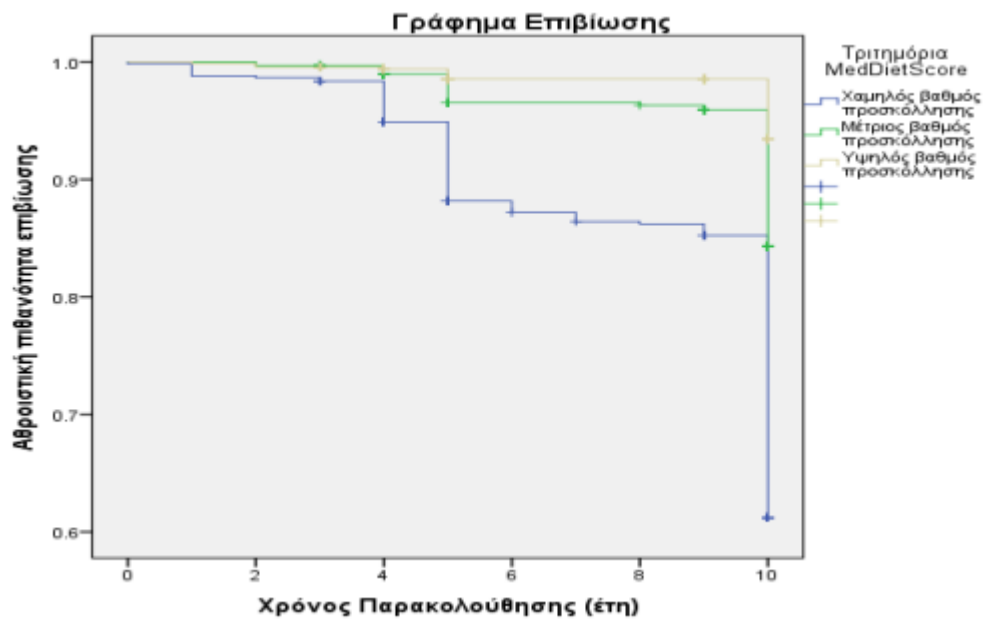
Τα κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.2. Όπως φαίνεται, τα άτομα που εκδήλωσαν καρδιαγγειακή νόσο στη 10ετία είχαν αυξημένη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση σε σχέση με εκείνους που δεν εκδήλωσαν, αυξημένες τιμές γλυκόζης νηστείας και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (όλα τα $p<0.001$). Επιπλέον, τα άτομα που είχαν διαγνωστεί με σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση ή/και υπερλιπιδαιμία κατά την αρχική φάση της δειγματοληψίας, είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στην επόμενη 10-ετία (όλα τα $p<0.001$).

Πίνακας Δ.3. Διατροφικές συνήθειες των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι καρδιαγγειακής νόσου ($n=2,020$).

	Σύνολο	Καρδιαγγειακή νόσος στη 10-ετία		
		Όχι ($n=1703$)	Ναι ($n=317$)	<i>P</i>
Κατανάλωση δημητριακών (μερίδες/εβδομάδα)	52±18	52±19	51±15	0.461
Κατανάλωση πατάτας (μερίδες/εβδομάδα)	12±6.9	12±6.6	11±7.2	0.683
Κατανάλωση οσπρίων (μερίδες/εβδομάδα)	5.1±2.8	5.2±2.9	5.3±2.8	0.772
Κατανάλωση φρούτων (μερίδες/εβδομάδα)	26±14	27±14	27±13	0.825
Κατανάλωση λαχανικών (μερίδες/εβδομάδα)	34±14	35±14	35±14	0.797
Κατανάλωση γαλακτοκομικών (μερίδες/εβδομάδα)	12±5.0	12±5.2	10±4.9	0.006
Κατανάλωση πουλερικών (μερίδες/εβδομάδα)	1.3±0.82	1.3±0.85	1.3±0.77	0.894
Κατανάλωση κόκκινου κρέατος και παραγώγων (μερίδες/εβδομάδα)	4.8±2.5	4.7±2.4	4.8±2.5	0.831
Κατανάλωση αιθανόλης (g/ μέρα)	10(7,15)	8(4,13)	20 (5±27)	<0.001*
MedDietScore (0-55)	26±7	26±6	23±7	<0.001

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος±τυπική απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως σχετικές συχνότητες. Για τις συγκρίσεις μεταξύ όσων εκδήλωσαν τη νόσο και των ατόμων που παρέμειναν υγιή, χρησιμοποιήθηκε ο στατιστικός έλεγχος Student's t-test για τις ποσοτικές μεταβλητές, ενώ ο έλεγχος chi-square για τις ποιοτικές μεταβλητές. (*) Για τις συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε μη-παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney.

Σύμφωνα με τον Πίνακα Δ.3, όπου παρουσιάζονται οι διατροφικές συνήθειες των συμμετεχόντων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, τα άτομα που εκδήλωσαν καρδιαγγειακή νόσο στη 10ετία κατανάλωναν λιγότερες μερίδες γαλακτοκομικών προϊόντων σε σχέση με αυτούς που παρέμειναν υγιείς, ενώ κατανάλωναν ταυτόχρονα σχεδόν τη διπλάσια ποσότητα αιθανόλης. Τέλος, ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα ήταν σημαντικά υψηλότερος στα άτομα που δεν εκδήλωσαν τη νόσο (όλα τα $p<0.05$).



Γράφημα Δ.5. Πιθανότητα μη εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στη δεκαετία παρακολούθησης (2002-12) ξεχωριστά για τα τριτημόρια προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα (MedDietScore).

Στο *Γράφημα Δ.5*, παρουσιάζεται η αθροιστική πιθανότητα να παραμείνει το άτομο ελεύθερο νόσου. Παρατηρείται πως τα άτομα με χαμηλό βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου σε σχέση με τα υπόλοιπα άτομα ($p=0.021$).

Στους πίνακες που ακολουθούν παρουσιάζονται οι σχετικοί κίνδυνοι για την κατανάλωση των επιμέρους ομάδων τροφίμων που χαρακτηρίζουν τη Μεσογειακή Δίαιτα.

Πίνακας Δ.4. Επίδραση της συχνότητας κατανάλωσης δημητριακών ολικής άλεσης των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, στον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο ($n=2020$).

	Σχετικός κίνδυνος	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης
Κατανάλωση δημητριακών (μερίδες/εβδομάδα) (Μοντέλο 1)	0.99	0.98-1.01
Μοντέλο 1+ Φύλο, Ηλικία (Μοντέλο 2)	0.99	0.98-1.01
Μοντέλο 2 + Διαβήτης, Υπερλιπιδαιμία, Υπέρταση (Μοντέλο 3)	0.99	0.98-1.01
Μοντέλο 3 + Κάπνισμα, Σωματική δραστηριότητα, Οικογενειακό ιστορικό (Μοντέλο 4)	0.99	0.98-1.01
Μοντέλο 4 + Έτη σπουδών, Δείκτης Μάζας Σώματος (Μοντέλο 5)	0.99	0.98-1.01
Μοντέλο 5 + MedDietScore + C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (Μοντέλο 6)	0.99	0.98-1.01

Ο Σχετικός Κίνδυνος εκτιμήθηκε με τη χρήση ημιπαραμετρικών μοντέλων αναλογικών κινδύνων Cox.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα Δ.4, η κατανάλωση δημητριακών δεν έχει ανεξάρτητη επίδραση στον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, ούτε σε μονοπαραγοντικό μοντέλο, αλλά ούτε και σε κανένα πολυπαραγοντικό μοντέλο.

Πίνακας Δ.5. Επίδραση της συχνότητας κατανάλωσης πατάτας των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, στον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο ($n=2020$).

	Σχετικός κίνδυνος	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης
Κατανάλωση πατάτας (μερίδες/εβδομάδα) (Μοντέλο 1)	1.01	0.97-1.04
Μοντέλο 1+ Φύλο, Ηλικία (Μοντέλο 2)	1.01	0.98-1.10
Μοντέλο 2 + Διαβήτης, Υπερλιπιδαιμία, Υπέρταση (Μοντέλο 3)	1.01	0.97-1.05
Μοντέλο 3 + Κάπνισμα, Σωματική δραστηριότητα, Οικογενειακό ιστορικό (Μοντέλο 4)	1.01	0.97-1.09
Μοντέλο 4 + Έτη σπουδών, Δείκτης Μάζας Σώματος (Μοντέλο 5)	1.00	0.96-1.04
Μοντέλο 5 + MedDietScore + C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (Μοντέλο 6)	1.00	0.96-1.04

Ο Σχετικός Κίνδυνος εκτιμήθηκε με τη χρήση ημιπαραμετρικών μοντέλων αναλογικών κινδύνων Cox.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα Δ.5, η κατανάλωση πατάτας δεν έχει ανεξάρτητη επίδραση στο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, ούτε σε μονοπαραγοντικό μοντέλο, αλλά ούτε και σε κανένα πολυπαραγοντικό μοντέλο.

Πίνακας Δ.6. Επίδραση της συχνότητας κατανάλωσης οσπρίων των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, στον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο ($n=2020$).

	Σχετικός κίνδυνος	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης
Κατανάλωση οσπρίων (μερίδες/εβδομάδα) (Μοντέλο 1)	1.00	0.93-1.09
Μοντέλο 1+ Φύλο, Ηλικία (Μοντέλο 2)	0.96	0.87-1.10
Μοντέλο 2 + Διαβήτης, Υπερλιπιδαιμία, Υπέρταση (Μοντέλο 3)	0.95	0.86-1.05
Μοντέλο 3 + Κάπνισμα, Σωματική δραστηριότητα, Οικογενειακό ιστορικό (Μοντέλο 4)	0.95	0.86-1.05
Μοντέλο 4 + Έτη σπουδών, Δείκτης Μάζας Σώματος (Μοντέλο 5)	0.93	0.84-1.04
Μοντέλο 5 + MedDietScore + C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (Μοντέλο 6)	0.94	0.84-1.04

Ο Σχετικός Κίνδυνος εκτιμήθηκε με τη χρήση ημιπαραμετρικών μοντέλων αναλογικών κινδύνων Cox.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα Δ.6, η κατανάλωση οσπρίων δεν έχει ανεξάρτητη επίδραση στο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, ούτε σε μονοπαραγοντικό μοντέλο, αλλά ούτε και σε κανένα πολυπαραγοντικό μοντέλο.

Πίνακας Δ.5. Επίδραση της συχνότητας κατανάλωσης φρούτων των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, στον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο ($n=2020$)

	Σχετικός κίνδυνος	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης
Κατανάλωση φρούτων (μερίδες/εβδομάδα) (Μοντέλο 1)	1.00	0.97-1.01
Μοντέλο 1+ Φύλο, Ηλικία (Μοντέλο 2)	0.99	0.97-1.01
Μοντέλο 2 + Διαβήτης, Υπερλιπιδαιμία, Υπέρταση (Μοντέλο 3)	0.99	0.97-1.01
Μοντέλο 3 + Κάπνισμα, Σωματική δραστηριότητα, Οικογενειακό ιστορικό (Μοντέλο 4)	0.99	0.97-1.01
Μοντέλο 4 + Έτη σπουδών, Δείκτης Μάζας Σώματος (Μοντέλο 5)	0.99	0.97-1.01
Μοντέλο 5 + MedDietScore + C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (Μοντέλο 6)	0.99	0.97-1.01

Ο Σχετικός Κίνδυνος εκτιμήθηκε με τη χρήση ημιπαραμετρικών μοντέλων αναλογικών κινδύνων Cox.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα Δ.7, η κατανάλωση φρούτων δεν έχει ανεξάρτητη επίδραση στο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, ούτε σε μονοπαραγοντικό μοντέλο, αλλά ούτε και σε κανένα πολυπαραγοντικό μοντέλο.

Πίνακας Δ.8. Επίδραση της συχνότητας κατανάλωσης λαχανικών των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, στον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο ($n=2020$).

	Σχετικός κίνδυνος	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης
Κατανάλωση λαχανικών (μερίδες/εβδομάδα) (Μοντέλο 1)	1.00	0.98-1.01
Μοντέλο 1+ Φύλο, Ηλικία (Μοντέλο 2)	0.99	0.97-1.01
Μοντέλο 2 + Διαβήτης, Υπερλιπιδαιμία, Υπέρταση (Μοντέλο 3)	0.99	0.97-1.01
Μοντέλο 3 + Κάπνισμα, Σωματική δραστηριότητα, Οικογενειακό ιστορικό (Μοντέλο 4)	0.99	0.97-1.01
Μοντέλο 4 + Έτη σπουδών, Δείκτης Μάζας Σώματος (Μοντέλο 5)	0.99	0.97-1.01
Μοντέλο 5 + MedDietScore + C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (Μοντέλο 6)	0.99	0.97-1.01

Ο Σχετικός Κίνδυνος εκτιμήθηκε με τη χρήση ημιπαραμετρικών μοντέλων αναλογικών κινδύνων Cox.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα Δ.8, η κατανάλωση λαχανικών δεν έχει ανεξάρτητη επίδραση στο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, ούτε σε μονοπαραγοντικό μοντέλο, αλλά ούτε και σε κανένα πολυπαραγοντικό μοντέλο.

Πίνακας Δ.9. Επίδραση της συχνότητας κατανάλωσης γαλακτοκομικών των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, στον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο ($n=2020$).

	Σχετικός κίνδυνος	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης
Κατανάλωση γαλακτοκομικών (μερίδες/εβδομάδα) (Μοντέλο 1)	0.99	0.89-0.99
Μοντέλο 1+ Φύλο, Ηλικία (Μοντέλο 2)	0.97	0.92-1.03
Μοντέλο 2 + Διαβήτης, Υπερλιπιδαιμία, Υπέρταση (Μοντέλο 3)	0.97	0.92-1.03
Μοντέλο 3 + Κάπνισμα, Σωματική δραστηριότητα, Οικογενειακό ιστορικό (Μοντέλο 4)	0.98	0.92-1.04
Μοντέλο 4 + Έτη σπουδών, Δείκτης Μάζας Σώματος (Μοντέλο 5)	0.98	0.92-1.04
Μοντέλο 5 + MedDietScore + C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (Μοντέλο 6)	0.98	0.93-1.04

Ο Σχετικός Κίνδυνος εκτιμήθηκε με τη χρήση ημιπαραμετρικών μοντέλων αναλογικών κινδύνων Cox.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα Δ.9, η κατανάλωση γαλακτοκομικών είχε προστατευτική ανεξάρτητη επίδραση στο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, σε μονοπαραγοντικό μοντέλο, η επίδραση αυτή χάθηκε όταν στο μοντέλο λήφθηκαν υπόψιν συγχυτικοί παράγοντες.

Πίνακας Δ.10. Επίδραση της συχνότητας κατανάλωσης πουλερικών των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, στον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο ($n=2020$)

	Σχετικός κίνδυνος	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης
Κατανάλωση πουλερικών (μερίδες/εβδομάδα) (Μοντέλο 1)	0.88	0.63-1.23
Μοντέλο 1+ Φύλο, Ηλικία (Μοντέλο 2)	1.03	0.73-1.45
Μοντέλο 2 + Διαβήτης, Υπερλιπιδαιμία, Υπέρταση (Μοντέλο 3)	1.03	0.73-1.46
Μοντέλο 3 + Κάπνισμα, Σωματική δραστηριότητα, Οικογενειακό ιστορικό (Μοντέλο 4)	1.03	0.73-1.46
Μοντέλο 4 + Έτη σπουδών, Δείκτης Μάζας Σώματος (Μοντέλο 5)	1.02	0.72-1.46
Μοντέλο 5 + MedDietScore + C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (Μοντέλο 6)	1.02	0.71-1.45

Ο Σχετικός Κίνδυνος εκτιμήθηκε με τη χρήση ημιπαραμετρικών μοντέλων αναλογικών κινδύνων Cox.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα Δ.10, η κατανάλωση πουλερικών δεν έχει ανεξάρτητη επίδραση στο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, ούτε σε μονοπαραγοντικό μοντέλο, αλλά ούτε και σε κανένα πολυπαραγοντικό μοντέλο.

Πίνακας Δ.11. Επίδραση της συχνότητας κατανάλωσης κόκκινου κρέατος των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, στον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο ($n=2020$)

	Σχετικός κίνδυνος	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης
Κατανάλωση κόκκινου κρέατος (μερίδες/εβδομάδα) (Μοντέλο 1)	1.00	0.91-1.11
Μοντέλο 1+ Φύλο, Ηλικία (Μοντέλο 2)	1.02	0.92-1.13
Μοντέλο 2 + Διαβήτης, Υπερλιπιδαιμία, Υπέρταση (Μοντέλο 3)	0.99	0.89-1.11
Μοντέλο 3 + Κάπνισμα, Σωματική δραστηριότητα, Οικογενειακό ιστορικό (Μοντέλο 4)	0.99	0.89-1.10
Μοντέλο 4 + Έτη σπουδών, Δείκτης Μάζας Σώματος (Μοντέλο 5)	0.97	0.86-1.09
Μοντέλο 5 + MedDietScore + C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (Μοντέλο 6)	0.97	0.86-1.09

Ο Σχετικός Κίνδυνος εκτιμήθηκε με τη χρήση ημιπαραμετρικών μοντέλων αναλογικών κινδύνων Cox.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα Δ.11, η κατανάλωση κόκκινου κρέατος δεν έχει ανεξάρτητη επίδραση στο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, ούτε σε μονοπαραγοντικό μοντέλο, αλλά ούτε και σε κανένα πολυπαραγοντικό μοντέλο.

Πίνακας Δ.12. Επίδραση της συχνότητας κατανάλωσης αλκοόλ των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, στον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο ($n=2020$)

	Σχετικός κίνδυνος	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης
Κατανάλωση αλκοόλ (g/μέρα) (Μοντέλο 1)	1.01	1.00-1.03
Μοντέλο 1+ Φύλο, Ηλικία (Μοντέλο 2)	1.00	0.99-1.01
Μοντέλο 2 + Διαβήτης, Υπερλιπιδαιμία, Υπέρταση (Μοντέλο 3)	1.00	0.98-1.01
Μοντέλο 3 + Κάπνισμα, Σωματική δραστηριότητα, Οικογενειακό ιστορικό (Μοντέλο 4)	0.99	0.89-1.10
Μοντέλο 4 + Έτη σπουδών, Δείκτης Μάζας Σώματος (Μοντέλο 5)	1.00	0.98-1.01
Μοντέλο 5 + MedDietScore + C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (Μοντέλο 6)	1.00	0.98-1.01

Ο Σχετικός Κίνδυνος εκτιμήθηκε με τη χρήση ημιπαραμετρικών μοντέλων αναλογικών κινδύνων Cox.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα Δ.12, η κατανάλωση αιθανόλης είχε επιβαρυντική ανεξάρτητη επίδραση στο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο σε μονοπαραγοντικό μοντέλο, η οποία όμως έχασε τη στατιστική σημαντικότητα όταν στο μοντέλο συμπεριλήφθηκαν συγχυτικοί παράγοντες.

Πίνακας Δ.13. Επίδραση της συχνότητας κατανάλωσης ελαιόλαδου των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, στον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο ($n=2020$)

	Σχετικός κίνδυνος	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης
Κατανάλωση ελαιόλαδου (καθημερινά ή μη χρήση) (Μοντέλο 1)	0.74	0.43-1.26
Μοντέλο 1+ Φύλο, Ηλικία (Μοντέλο 2)	0.70	0.41-1.20
Μοντέλο 2 + Διαβήτης, Υπερλιπιδαιμία, Υπέρταση (Μοντέλο 3)	0.57	0.32-1.02
Μοντέλο 3 + Κάπνισμα, Σωματική δραστηριότητα, Οικογενειακό ιστορικό (Μοντέλο 4)	0.56	0.24-1.29
Μοντέλο 4 + Έτη σπουδών, Δείκτης Μάζας Σώματος (Μοντέλο 5)	0.55	0.26-1.27
Μοντέλο 5 + MedDietScore + C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (Μοντέλο 6)	0.77	0.28-2.11

Ο Σχετικός Κίνδυνος εκτιμήθηκε με τη χρήση ημιπαραμετρικών μοντέλων αναλογικών κινδύνων Cox.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα Δ.13, η κατανάλωση ελαιόλαδου καθημερινά σε σχέση με τη μη χρήση του τροφίμου δεν είχε ανεξάρτητη επίδραση στο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Πίνακας Δ.14. Επίδραση του βαθμού προσκόλλησης στη μεσογειακή δίαιτα (MedDietScore) των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, στον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο (n=2020)

	Σχετικός κίνδυνος	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης
MedDietScore (Μοντέλο 1)	0.93	0.90-0.95
Μοντέλο 1+ Φύλο, Ηλικία (Μοντέλο 2)	0.98	0.95-1.02
Μοντέλο 2 + Διαβήτης, Υπερλιπιδαιμία, Υπέρταση (Μοντέλο 3)	0.98	0.95-1.01
Μοντέλο 3 + Κάπνισμα, Σωματική δραστηριότητα, Οικογενειακό ιστορικό (Μοντέλο 4)	0.98	0.95-1.01
Μοντέλο 4 + Έτη σπουδών, Δείκτης Μάζας Σώματος (Μοντέλο 5)	0.98	0.95-1.01
Μοντέλο 5 + MedDietScore + C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (Μοντέλο 6)	0.97	0.93-1.00

Ο Σχετικός Κίνδυνος εκτιμήθηκε με τη χρήση ημιπαραμετρικών μοντέλων αναλογικών κινδύνων Cox.

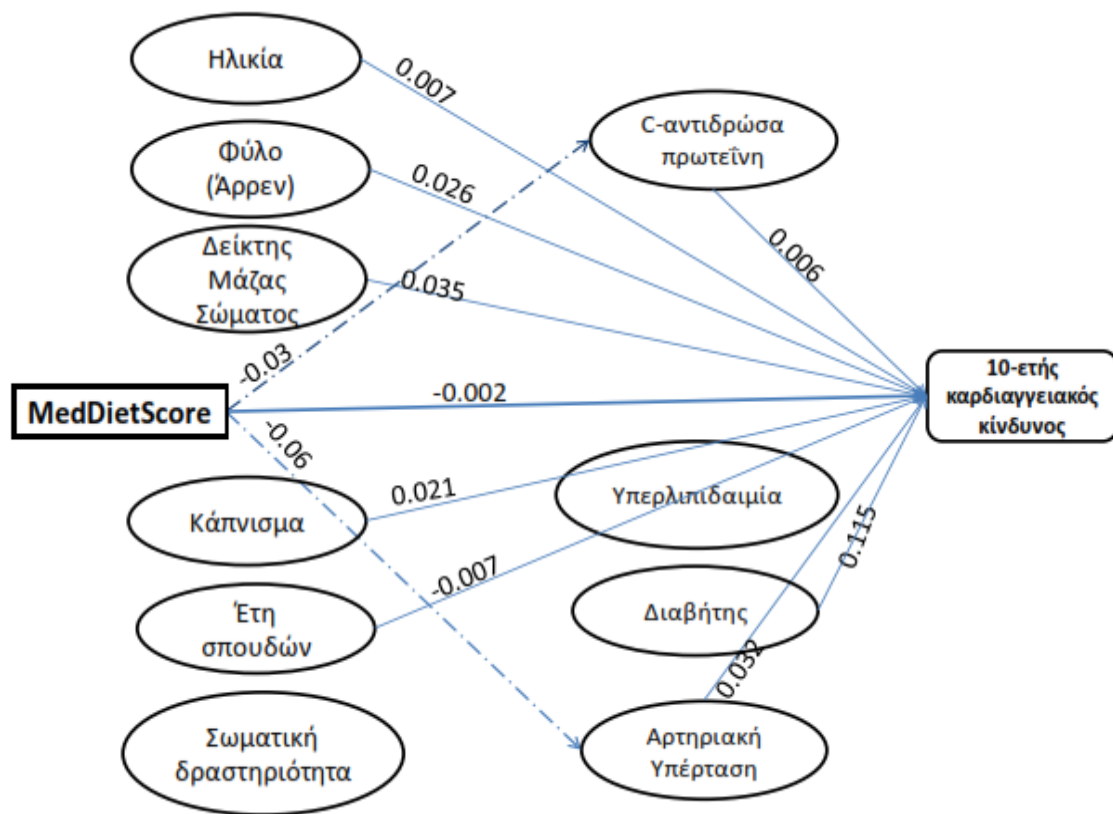
Όπως φαίνεται στον Πίνακα Δ.14, η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα έχει ανεξάρτητη προστατευτική επίδραση στο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, η οποία εξασθένησε όταν στο μοντέλο λήφθηκαν υπόψη συγχυτικοί παράγοντες. Όταν όμως στο μοντέλο συνεκτιμήθηκε η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, τότε ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα έφτασε οριακά στη στατιστική σημαντικότητα ($p=0.06$).

Για την περαιτέρω διερεύνηση της σχέσης, στο Μοντέλο 6 εισήχθηκε ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα σε τριτημόρια, ώστε να εκτιμηθεί η σχέση της ομάδας στην οποία κατατάσσεται ένα άτομο με κριτήριο το αν είναι κοντά, μακριά ή πολύ μακριά από το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής με τον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η ομάδα που ήταν πολύ κοντά στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο είχε 40% (Σχετικός Κίνδυνος=0.593, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0.354, 0.993) μικρότερο σχετικό κίνδυνο, συγκρινόμενη με τις άλλες δύο ομάδες (μακριά και σχετικά κοντά) που δε διέφεραν μεταξύ τους.

Στη συνέχεια, λόγω της παρατήρησης στο τελευταίο μοντέλο του Πίνακα Δ.14, όπου η στατιστική σημαντικότητα του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα

επανήλθε όταν έγινε διόρθωση για τα επίπεδα φλεγμονής, προστέθηκε στο μοντέλο ο όρος αλληλεπίδρασης της προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα (ως τριτημόρια) με τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης. Ο όρος δεν ήταν στατιστικά σημαντικός ($p=0.861$), οπότε δεν υπήρχε σημαντική αλληλεπίδραση τω δύο αυτών χαρακτηριστικών στη σχέση τους με το 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο. Όροι αλληλεπίδρασης της προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα με το φύλο, την παρουσία υπέρτασης, διαβήτη και υπερλιπιδαιμίας απέτυχαν να αγγίξουν τη στατιστική σημαντικότητα (όλα τα $p>0.10$), οπότε παρέμειναν ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες στα μοντέλα.

Για περαιτέρω διερεύνηση της επίδρασης τη προσκόλλησης στη Μεσογειακή δίαιτα στο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, χρησιμοποιήθηκαν Structure Equation Models (SEM) στα οποία χρησιμοποιήθηκαν όλοι οι συγχυτικοί παράγοντες του μοντέλου 6. Όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα, η Μεσογειακή Δίαιτα ως σύνολο, όπως και η φλεγμονή, έχουν ανεξάρτητη επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο και συγκεκριμένα, ο αυξημένος βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα (υψηλό MedDietScore) μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ($a=0.002$). Αντίθετα, η αύξηση των επιπέδων φλεγμονής όπως αποτιμήθηκε μέσω της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, αυξάνει το 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο ($a=0.006$). Επιπλέον, όπως φαίνεται στο *Γράφημα Δ.4*, υπάρχει ταυτόχρονα σημαντική έμμεση επίδραση της Μεσογειακής Δίαιτας μέσω της μείωσης της φλεγμονής ($b=-0.03$). Επιπλέον, η Μεσογειακή Δίαιτα επιδρά στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου μέσω μείωσης της πιθανότητας παρουσίας αρτηριακής υπέρτασης ($b=-0.007$).



Γράφημα Δ.6. Γραφική απεικόνιση των Δομημένων μοντέλων (Structure Equation Models) που εξετάζει την άμεση (ενιαία γραμμή) και την έμμεση (στικτή γραμμή) επίδραση της προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, ανεξάρτητα από τους παράγοντες (φλεγμονή, φύλο, ηλικία, κάπνισμα, Δείκτης Μάζας Σώματος, εκπαιδευτικό επίπεδο, παρουσία διαβήτη, υπερλιπιδαιμία και αρτηριακή υπέρταση).

Η επίπτωσή του μεταβολικού συνδρόμου ήταν 20.0% σύμφωνα με τον αναθεωρημένο NCEP ATP III ορισμό, 48.9% με βάση τον IDF ορισμό και 51.0% κατά τα “Harmonized” κριτήρια, χρησιμοποιώντας τα όρια τιμών περιφέρειας μέσης του IDF. Μεταξύ των 2020 ατόμων, που αξιολογήθηκαν για τον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο 399 βρέθηκαν με μεταβολικό σύνδρομο και 1621 χωρίς το σύνδρομο. Καρδιαγγειακό επεισόδιο καταγράφηκε σε 116 άτομα με μεταβολικό σύνδρομο και σε 201 άτομα ελεύθερα μεταβολικού συνδρόμου.

Πίνακας Δ.15. Αποτελέσματα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης, που αναπτύχθηκε με σκοπό την εκτίμηση της πιθανότητας εκδήλωσης καρδιαγγειακού συμβάματος λόγω της παρουσίας μεταβολικού συνδρόμου, σύμφωνα με τον αναθεωρημένο NCEP ορισμό.

NCEP	Μοντέλο 1	Μοντέλο 2	Μοντέλο 3	Μοντέλο 4
Ηλικία (ανά 1 έτος)	1.09 (1.07-1.10)	1.08 (1.06-1.10)	1.09 (1.07-1.11)	1.08 (1.06-1.10)
Άνδρας vs γυναίκα	1.89 (1.44-2.50)	1.57 (1.06-2.32)	1.50 (0.99-2.26)	1.49 (0.99-2.25)
Ιστορικό ΜΣ* (ναι/όχι)	1.76 (1.31-2.32)	1.83 (2.34-2.72)	1.72 (1.13-2.61)	1.78 (1.18-2.68)
Οικογενειακό ιστορικό ΚΑΝ* (ναι/όχι)	-	1.37 (0.92-2.03)	1.26 (0.83-1.92)	1.25 (0.83-1.90)
Σωματική δραστ/τα vs καθιστική ζωή	-	1.26 (0.87-1.84)	1.29 (0.87-1.92)	1.24 (0.84-1.84)
MedDietScore (ανά 1/55 μονάδες)	-	0.98 (0.94-1.01)	0.97 (0.94-1.01)	0.97 (0.94-1.00)
Καπνιστές vs μη καπνιστές	-	1.65 (1.11-2.45)	1.60 (1.06-2.42)	1.61 (1.07-2.42)
CRP	-	-	1.06 (0.99-1.14)	-
Il-6	-	-	-	1.43 (0.81-2.52)

Ο Σχετικός Κίνδυνος εκτιμήθηκε με τη χρήση ημιπαραμετρικών μοντέλων αναλογικών κινδύνων Cox.
*ΜΣ=Μεταβολικό Σύνδρομο, ΚΑΝ=Καρδιαγγειακή νόσος

Όπως φαίνεται στον Πίνακα Δ.15. η παρουσία μεταβολικού συνδρόμου είχε επιβαρυντική επίδραση στον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο σε όλα τα πολυπαραγοντικά μοντέλα. Όταν χρησιμοποιήθηκαν οι άλλοι δύο ορισμοί, η συσχέτιση του ιστορικού μεταβολικού συνδρόμου και 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντική.

Πίνακας Δ.16. Επίδραση του βαθμού προσκόλλησης στη μεσογειακή διαίτα (MedDietScore) στον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, παρουσία ή μη μεταβολικού συνδρόμου, σύμφωνα με τον αναθεωρημένο NCEP ορισμό.

		Σχετικός Κίνδυνος	Διάστημα Εμπιστοσύνης	
Χωρίς μεταβολικό σύνδρομο (n=1621)	Ηλικία	1.08	1.06	1.10
	Φύλο	1.43	0.88	2.32
	Ιστορικό ΚΑΝ*	1.54	0.94	2.52
	Σωματική δρ/τα	1.23	0.77	1.98
	Κάπνισμα	1.38	0.85	2.24
	MedDietScore	0.98	0.93	1.02
Με μεταβολικό σύνδρομο (n=399)	Ηλικία	1.09	1.05	1.12
	Φύλο	1.89	0.93	3.83
	Ιστορικό ΚΑΝ*	1.15	0.59	2.22
	Σωματική δρ/τα	1.33	0.70	2.51
	Κάπνισμα	2.29	1.13	4.62
	MedDietScore	0.97	0.92	1.03

Ο Σχετικός Κίνδυνος εκτιμήθηκε με τη χρήση ημιπαραμετρικών μοντέλων αναλογικών κινδύνων Cox.

*ΚΑΝ=Καρδιαγγειακή νόσος

Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο που αναλύθηκε, η αλληλεπίδραση της προσκόλλησης στη μεσογειακή διαίτα με τον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο δεν φάνηκε να είναι ισχυρή, αφού ήταν εκτός των ορίων στατιστικής σημαντικότητας, τόσο για τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο όσο και για τα άτομα χωρίς μεταβολικό σύνδρομο.

Ε. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη εξέτασε τη σχέση της προσκόλλησης στη μεσογειακή διαίτα με τον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, ακόμα και παρουσία μεταβολικού συνδρόμου, σε αντιπροσωπευτικό δείγμα, ανδρών και γυναικών, από την περιοχή της Αττικής. Μάλιστα αποτελεί μία από τις λίγες επιδημιολογικές μελέτες που έχουν διερευνήσει την υπόθεση αυτή σε τόσο μεγάλη περίοδο παρακολούθησης.

Η επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων για την περίοδο 2002-2012 ήταν 15.7% στο σύνολο του δείγματος, 19.7% στους άνδρες και 11.7% στις γυναίκες. Από το σύνολο των θανάτων το 51.1% ήταν καρδιαγγειακής αιτιολογίας. Τα άτομα που εμφάνισαν τη νόσο είχαν συχνότερα διαβήτη, υπέρταση, ήταν παχύσαρκοι, καπνιστές, έπιναν περισσότερο αλκοόλ και οι διατροφικές τους συνήθειες ήταν πιο μακριά από το μεσογειακό διατροφικό πρότυπο, σε σχέση με τους συμμετέχοντες που δεν εκδήλωσαν τη νόσο.

Τα παραπάνω ποσοστά, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η ηλικία των ατόμων που αποτελούσαν το δείγμα ήταν από 18 ετών και άνω, υποδεικνύουν την αύξηση της επίπτωσης των καρδιαγγειακών νοσημάτων στον ελληνικό πληθυσμό. Κατά τα έτη 2001-2002, στην έναρξη της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, μόνο 5% των ανδρών και 3% των γυναικών είχαν ιστορικό καρδιαγγειακού συμβάματος, χωρίς όμως να συνυπολογίζεται ο επιπολασμός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (Pitsavos et al., 2003). Σε μελέτη της περιόδου 2003-2004 καταγράφηκαν στον ελλαδικό χώρο 34 νέα περιστατικά καρδιαγγειακών νοσημάτων ανά 10,000 άνδρες και 11 νέα περιστατικά ανά 10,000 γυναίκες ετησίως, με επίπτωση 2.9% για τους άνδρες και 0.9% για τις γυναίκες (Pitsavos et al., 2005). Τα αποτελέσματα του 10-ετούς επανελέγχου της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ παρουσίασαν ραγδαία αύξηση στην ετήσια επίπτωση καρδιαγγειακών που εκτιμήθηκε στα 182 νέα περιστατικά ανά 10,000 άνδρες και 110 νέα περιστατικά ανά 10,000 γυναίκες, δηλαδή εξαπλάσια επίπτωση σε σχέση με την προηγούμενη δεκαετία. Είναι γεγονός ότι χώρες που παραδοσιακά θεωρούνταν χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η Ελλάδα και η Πορτογαλία, έρχονται αντιμέτωπες με σημαντική αύξηση στην επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων και της θνησιμότητας λόγω αυτών. Οι αλλαγές αυτές θα μπορούσαν να αποδοθούν σε χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής, τα οποία θα πρέπει να ληφθούν

υπόψιν στο σχεδιασμό στρατηγικών πρόληψης των νοσημάτων (Nichols et al., 2014)

Επιπρόσθετα, στην συγκεκριμένη μελέτη αναδείχθηκε η τάση σύγκλισης της επίπτωσης των καρδιαγγειακών νοσημάτων στα δύο φύλα. Ειδικότερα, εκτιμήθηκε ότι στη σύγχρονη Ελλάδα η αναλογία των επιπτώσεων είναι σχεδόν 2 άνδρες προς 1 γυναίκα σε ηλικίες κάτω των 55 ετών, ενώ γίνεται 1 προς 1 σε μεγαλύτερες ηλικίες (Πίνακας Ε.1.) Η παρατήρηση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί στις μετεμμηνοπαυσιακές ορμονικές αλλαγές των γυναικών που επάγουν την αθηροσκληρωτική διαδικασία. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνονται και σε μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες, η οποία ανέδειξε την αύξηση της συχνότητας εκδήλωσης καρδιαγγειακών νόσων στις γυναίκες (Wenger et al., 2013). Θα μπορούσαμε, λοιπόν, να συμπεράνουμε ότι οι συστάσεις για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ηλικίες άνω των 65 ετών δεν θα πρέπει να διαφοροποιούνται ανά φύλο.

Πίνακας Ε.1. Κατανομή του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου για τους άνδρες και τις γυναίκες που συμμετείχαν στον επανέλεγχο της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ.

	Men (n = 1015)	Women (n = 1005)	Men-to-women incidence rate ratio
Age at baseline, %(n)	10-year incidence of CVD		
<35 y	5.4% (14)	1.9% (5)	2.80
35–45 y	6.7% (18)	3.0% (8)	2.25
45–55 y	17.8% (55)	10.0% (25)	2.20
55–65 y	36.4% (54)	25.0% (34)	1.59
65–75 y	51.9% (33)	40.8% (32)	1.03
75 + y	62.9% (24)	50.9% (15)	1.60
Overall	19.7% (198)	11.7% (119)	1.66

Το μεταβολικό σύνδρομο ανιχνεύθηκε σε σημαντικό αριθμό ατόμων χρησιμοποιώντας τρεις διαφορετικούς ορισμούς. Σύμφωνα με τον αναθεωρημένο NCEP ATP III ορισμό το 20% των συμμετεχόντων είχε μεταβολικό σύνδρομο, ενώ το 50% περίπου των συμμετεχόντων πληρούσαν τα κριτήρια του IDF και του νέου “Harmonized” ορισμού. Τα ευρήματα αυτά συνάδουν με τα αποτελέσματα άλλης πρόσφατης μελέτης, στην οποία ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου ήταν 45.7%, 43.4% και 24.5% όταν χρησιμοποιήθηκαν τα “Harmonised”, IDF και NCEP

κριτήρια, αντίστοιχα (Athyros et al., 2010). Στο δείγμα των 2020 ατόμων του 10-ετούς επανελέγχου η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου ήταν 12.4% για τα άτομα χωρίς μεταβολικό σύνδρομο και 29.1% για τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, δηλαδή ήταν υπερδιπλάσια παρουσία μεταβολικού συνδρόμου.

Η ακρίβεια στην ικανότητα πρόβλεψης καρδιαγγειακού επεισοδίου ήταν μεγαλύτερη όταν χρησιμοποιήθηκε ο NCEP ATP III ορισμός. Συγκεκριμένα, το μεταβολικό σύνδρομο συσχετίστηκε με αύξηση του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 83%, με συνεκτίμηση αρκετών συγχυτικών παραγόντων. Ωστόσο, όταν χρησιμοποιήθηκαν οι άλλοι δύο ορισμοί τα ευρήματα δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντικά. Βέβαια, πρέπει να σημειωθεί ότι ο IDF και ο ομογενοποιημένος ορισμός παρουσιάζουν μεγάλη ομοιότητα και η εφαρμογή τους κατηγοριοποίησε το 50% των συμμετεχόντων στους έχοντες μεταβολικό σύνδρομο. Τα παραπάνω αποτελέσματα είναι σε συμφωνία με μετανάλυση που βρήκε ότι το μεταβολικό σύνδρομο, όπως αυτό ορίζεται από τα NCEP ATP III κριτήρια, διπλασιάζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Mottillo et al., 2010), καθώς και με δύο προγενέστερες μεταanalύσεις (Galassi et al., 2006), (Gami et al., 2007).

Όταν στο πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης της σχέσης του μεταβολικού συνδρόμου με τα καρδιαγγειακά νοσήματα προστέθηκαν δείκτες φλεγμονής και συγκεκριμένα CRP ή Il-6, η σχέση αποδυναμώθηκε σε μικρό βαθμό, αλλά παρέμεινε στατιστικά σημαντική. Στο μοντέλο με την CRP ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 72% και στο μοντέλο με την Il-6 κατά 78%. Η παρατήρηση αυτή υποδεικνύει την αιτιολογική σχέση των δεικτών φλεγμονής με το μεταβολικό σύνδρομο. Είναι ήδη γνωστό ότι το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται με χαμηλού βαθμού φλεγμονή, η οποία προκύπτει κυρίως λόγω της ύπαρξης κεντρικής παχυσαρκίας. Η διόγκωση των λιποκυττάρων, μειώνει την αιματική ροή, προκαλεί σε έναν βαθμό υποξία και πιθανόν ευθύνεται για την παραγωγή κυτταροκινών, όπως είναι η CRP, η Il-6 και ο TNF-α (Kaur, 2014). Με αυτόν τον τρόπο προάγεται η ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης και εντείνεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος (Van de Voorde et al., 2013). Ειδικά η CRP όχι μόνο έχει συνδεθεί με τις συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου, αλλά έχει προταθεί και ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής νόσου (Kartoge et al., 2010).

Όσον αφορά στις διατροφικές συνήθειες του υπό εξέταση πληθυσμού η προσκόλληση στη μεσογειακή διαίτα δεν ήταν ισχυρή παρά το γεγονός ότι η Ελλάδα αποτέλεσε σε μεγάλο βαθμό διαμορφωτή της έννοιας του μεσογειακού τρόπου

ζωής. Συγκεκριμένα, η μέση συνολική προσκόλληση εκτιμήθηκε με το MedDietScore σε 26/55, που αντιστοιχεί στο 46% της ιδανικής προσκόλλησης. Ανάλογα ευρήματα είχε και προηγούμενη ελληνική μελέτη στην οποία μόνο οι μισοί από τους 10,000 συμμετέχοντες ακολουθούσαν μεσογειακού τύπου δίαιτα (Panagiotakos et al., 2013).

Η ανάλυση των συστατικών της μεσογειακής διατροφής ξεχωριστά έδειξε ότι μόνο η κατανάλωση γαλακτοκομικών και η κατανάλωση αιθανόλης σχετίζονται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Συγκεκριμένα, η συχνότερη κατανάλωση γαλακτοκομικών σε μονοπαραγοντικό μοντέλο συσχετίστηκε αρνητικά με τον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, όταν όμως έγινε διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες η σχέση δεν παρέμεινε σημαντική. Το παραπάνω φαινόμενο θα μπορούσε να εξηγηθεί από την αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου μέσω των γαλακτοκομικών, το οποίο έχει αποδειχθεί πως μειώνει την αρτηριακή πίεση και έτσι προστατεύει από την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου (Hofmeijer et al., 2014). Η σχέση της κατανάλωσης γαλακτοκομικών με την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου έπαψε να είναι σημαντική όταν στο μοντέλο λήφθηκε υπόψη η παρουσία υπέρτασης. Η κατανάλωση αιθανόλης συσχετίστηκε θετικά με τον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά μόνο σε μονοπαραγοντικό μοντέλο. Όταν συνεκτιμήθηκαν οι γνωστοί συγχυστές, τότε η σχέση κατανάλωσης αιθανόλης με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο έπαψε να είναι σημαντική.

Η Μεσογειακή Δίαιτα ως συνολικό πρότυπο ήταν αυτή που συσχετίστηκε ανεξάρτητα με μειωμένο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο. Μάλιστα, κάθε μονάδα αύξησης στο MedDietScore συσχετίστηκε με μείωση του 10-ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 9% (Σχετικός Κίνδυνος (ΣΚ): 0.91, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ): (0.89, 0.93). Η προστατευτική αυτή δράση έχει επιχειρηθεί να εξηγηθεί μέσω διάφορων μηχανισμών. Στη μελέτη PREDIMED η παρέμβαση για ένα χρόνο με μεσογειακή δίαιτα εμπλουτισμένη με ξηρούς καρπούς ή ελαιόλαδο αύξησε σημαντικά τη συνολική και τη μη ενζυμική αντιοξειδωτική ικανότητα σε άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, σε σχέση με δίαιτα χαμηλή σε λίπος (Zamora-Ros et al., 2013). Επίσης, σύμφωνα με παλαιότερα ευρήματα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, τα άτομα με την υψηλότερη προσκόλληση στη μεσογειακή δίαιτα είχαν 20% μειωμένα επίπεδα CRP ($p = 0.015$) και 17% μειωμένα επίπεδα IL-6 ($p = 0.025$) (Chrysohoou et al., 2004). Από την ανάλυση των Δομημένων Μοντέλων (Structure Equation Models) διαπιστώθηκε πως πράγματι η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα έχει έμμεση

επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω μείωσης της φλεγμονής, αλλά έχει και άμεση προστατευτική επίδραση η οποία πιθανόν να διαμεσολαβείται από αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς δράσης. Πολύ σημαντική ήταν η παρατήρηση ότι η μεσογειακή δίαιτα μπορεί να ωφελήσει ακόμα και άτομα που καπνίζουν ή/και είναι παχύσαρκα.

Επιχειρήθηκε, επίσης, να διαπιστωθεί εάν η μεσογειακή δίαιτα έχει προστατευτική επίδραση στον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο ακόμη και παρουσία μεταβολικού συνδρόμου. Στο πολυπαραγοντικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε η προσκόλληση στη μεσογειακή δίαιτα φάνηκε να έχει προστατευτικό ρόλο και στις δύο ομάδες, με ή χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, η οποία όμως έχασε οριακά τη στατιστική της σημαντικότητα. Πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να αποτελέσει ο σχετικά μικρός αριθμός των εκδηλωμένων καρδιαγγειακών νοσημάτων, η οποία πιθανόν εξηγείται από το νεαρό του δείγματος. Ωστόσο, αρκετές μελέτες μέχρι σήμερα έχουν αποδείξει την ευεργετική επίδραση της μεσογειακής διαίτας στο μεταβολικό σύνδρομο συνολικά αλλά και στις συνιστώσες του ξεχωριστά (Kastorini et al., 2011), (Kiortsis and Simos, 2014). Δεδομένου ότι οι συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου αποτελούν γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες των καρδιαγγειακών νοσημάτων, η υιοθέτηση του μεσογειακού προτύπου για την αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου θα μπορούσε θεωρητικά να μειώσει και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Περιορισμοί

Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της μεγαλύτερης επιδημιολογικής μελέτης για τα καρδιαγγειακά νοσήματα στην Ελλάδα, τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ. Πρόκειται για την πρώτη προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα και χρησιμοποίησε δείγμα αντιπροσωπευτικό για τον αστικό ελληνικό πληθυσμό (που αποτελεί το 70% του συνολικού πληθυσμού) και είχε μεγάλη περίοδο παρακολούθησης. Παρά τον προσεκτικό σχεδιασμό της μελέτης, υπάρχουν περιορισμοί που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Η αρχική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε μία φορά, επομένως δεν έχει ελεγχθεί το σφάλμα μέτρησης, όμως αυτός ο σχεδιασμός είναι ο πιο κοινός στις αντίστοιχες μελέτες σε Ευρώπη και Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, γεγονός που τις καθιστά συγκρίσιμες μεταξύ τους. Το δείγμα της μελέτης αποτελείται αποκλειστικά από άτομα που διαβιούσαν στην Αττική, που είναι αστική κυρίως περιοχή, οπότε δεν μπορεί να

αντιπροσωπεύει το σύνολο του πληθυσμού, αφού απέκλεισε τις αγροτικές περιοχές. Η σχετικά μικρή επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου αποδίδεται κυρίως στο σχεδιασμό της μελέτης, που συμπεριέλαβε άτομα μεγάλου ηλικιακού φάσματος (18-89 ετών). Αν και αυτό μπορεί να αποτελεί σημαντικό περιορισμό, ταυτόχρονα είναι και δυνατό σημείο της μελέτης, αφού μπόρεσε έτσι να εκτιμήσει την πραγματική επίδραση των παραγόντων κινδύνου σε πληθυσμιακό επίπεδο. Επιπλέον, η αποτίμηση των συνηθειών που αφορούν στον τρόπο ζωής, όπως η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα, είναι μεταβλητές που εξαρτώνται από την αξιοπιστία του ατόμου που απαντά. Ωστόσο, για όλα τα παραπάνω χρησιμοποιήθηκαν έγκυρα εργαλεία αποτίμησης των χαρακτηριστικών, με αποτέλεσμα τη μείωση του συγκεκριμένου μεθοδολογικού ζητήματος.

Συμπέρασμα

Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη η υιοθέτηση της μεσογειακής διαίτας παρέχει καρδιαγγειακή προστασία, ακόμα και σε άτομα υψηλού κινδύνου. Το μεταβολικό σύνδρομο, το οποίο είναι αρκετά κοινό στον ελληνικό αστικό πληθυσμό, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως έγκυρος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών παθήσεων. Η μεσογειακή δίαιτα δεν φάνηκε να μπορεί να μειώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, αλλά δεδομένης της ευεργετικής της επίδρασης στο ίδιο το μεταβολικό σύνδρομο και τα επιμέρους χαρακτηριστικά του, η συγκεκριμένη υπόθεση απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Σε κάθε περίπτωση η μεσογειακή δίαιτα πρέπει να ενταχθεί σε στρατηγικές πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης καρδιαγγειακών νοσημάτων, μια και η υιοθέτησή της είναι εύκολη, μη δαπανηρή για τα άτομα αλλά και τους κρατικούς μηχανισμούς υγείας και έχει πλέον αποδειχθεί ότι μειώνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα.

ΣΤ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

2002. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 106, 3143-421.
2015. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 385, 117-71.
- ALBERTI, K. G., ECKEL, R. H., GRUNDY, S. M., ZIMMET, P. Z., CLEEMAN, J. I., DONATO, K. A., FRUCHART, J. C., JAMES, W. P., LORIA, C. M. & SMITH, S. C., JR. 2009. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120, 1640-5.
- ALBERTI, K. G. & ZIMMET, P. Z. 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 15, 539-53.
- ALEXANDER, C. M., LANDSMAN, P. B. & GRUNDY, S. M. 2008. The influence of age and body mass index on the metabolic syndrome and its components. *Diabetes Obes Metab*, 10, 246-50.
- ALTOMARE, R., CACCIABAUDO, F., DAMIANO, G., PALUMBO, V. D., GIOVIALE, M. C., BELLAVIA, M., TOMASELLO, G. & LO MONTE, A. I. 2013. The mediterranean diet: a history of health. *Iran J Public Health*, 42, 449-57.
- AMBROSE, J. A. & BARUA, R. S. 2004. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*, 43, 1731-7.
- ANAND, S. S., ISLAM, S., ROSENGREN, A., FRANZOSI, M. G., STEYN, K., YUSUFALI, A. H., KELTAI, M., DIAZ, R., RANGARAJAN, S. & YUSUF, S. 2008. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*, 29, 932-40.
- ATHYROS, V. G., GANOTAKIS, E. S., ELISAF, M. & MIKHAILIDIS, D. P. 2005. The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation definitions. *Curr Med Res Opin*, 21, 1157-9.
- ATHYROS, V. G., GANOTAKIS, E. S., TZIOMALOS, K., PAPAGEORGIOU, A. A., ANAGNOSTIS, P., GRIVA, T., KARGIOTIS, K., MITSIOU, E. K., KARAGIANNIS, A. & MIKHAILIDIS, D. P. 2010. Comparison of four definitions of the metabolic syndrome in a Greek (Mediterranean) population. *Curr Med Res Opin*, 26, 713-9.
- BABIO, N., TOLEDO, E., ESTRUCH, R., ROS, E., MARTINEZ-GONZALEZ, M. A., CASTANER, O., BULLO, M., CORELLA, D., AROS, F., GOMEZ-GRACIA, E., RUIZ-GUTIERREZ, V., FIOL, M., LAPETRA, J., LAMUELA-RAVENTOS, R. M., SERRA-MAJEM, L., PINTO, X., BASORA, J., SORLI, J. V. & SALAS-SALVADO, J. 2014. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *Cmaj*, 186, E649-57.
- BACH-FAIG, A., BERRY, E. M., LAIRON, D., REGUANT, J., TRICHOPOULOU, A., DERNINI, S., MEDINA, F. X., BATTINO, M., BELAHSEN, R., MIRANDA, G. & SERRA-MAJEM, L. 2011. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*, 14, 2274-84.
- BAGNARDI, V., ZATONSKI, W., SCOTTI, L., LA VECCHIA, C. & CORRAO, G. 2008. Does drinking pattern modify the effect of alcohol on the risk of coronary heart disease? Evidence from a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*, 62, 615-9.
- BAIGENT, C., BLACKWELL, L., EMBERSON, J., HOLLAND, L. E., REITH, C., BHALA, N., PETO, R., BARNES, E. H., KEECH, A., SIMES, J. & COLLINS, R. 2010. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 376, 1670-81.

- BALKAU, B. & CHARLES, M. A. 1999. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*, 16, 442-3.
- BHUPATHY, P., HAINES, C. D. & LEINWAND, L. A. 2010. Influence of sex hormones and phytoestrogens on heart disease in men and women. *Womens Health (Lond Engl)*, 6, 77-95.
- BLOOMGARDEN, Z. T. 2003. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care*, 26, 933-9.
- CHIMONAS, T., FANOURLAKI, I., LIBEROPOULOS, E. N., CHIMONAS, E. & ELISAF, M. 2009. Diverging trends in cardiovascular morbidity and mortality in a low risk population. *Eur J Epidemiol*, 24, 415-23.
- CHIUVE, S. E., SAMPSON, L. & WILLETT, W. C. 2011. The association between a nutritional quality index and risk of chronic disease. *Am J Prev Med*, 40, 505-13.
- CHOBANIAN, A. V., BAKRIS, G. L., BLACK, H. R., CUSHMAN, W. C., GREEN, L. A., IZZO, J. L., JR., JONES, D. W., MATERSON, B. J., OPARIL, S., WRIGHT, J. T., JR. & ROCCELLA, E. J. 2003. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 42, 1206-52.
- CHRYSOHOOU, C., PANAGIOTAKOS, D. B., PITSAVOS, C., DAS, U. N. & STEFANADIS, C. 2004. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol*, 44, 152-8.
- CROUS-BOU, M., FUNG, T. T., PRESCOTT, J., JULIN, B., DU, M., SUN, Q., REXRODE, K. M., HU, F. B. & DE VIVO, I. 2014. Mediterranean diet and telomere length in Nurses' Health Study: population based cohort study. *Bmj*, 349, g6674.
- DAY, C. 2007. Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology. *Diab Vasc Dis Res*, 4, 32-8.
- DE LORGERIL, M., SALEN, P., MARTIN, J. L., MONJAUD, I., DELAYE, J. & MAMELLE, N. 1999. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*, 99, 779-85.
- DHINGRA, R. & VASAN, R. S. 2012. Age as a risk factor. *Med Clin North Am*, 96, 87-91.
- ESTRUCH, R., ROS, E., SALAS-SALVADO, J., COVAS, M. I., CORELLA, D., AROS, F., GOMEZ-GRACIA, E., RUIZ-GUTIERREZ, V., FIOL, M., LAPETRA, J., LAMUELA-RAVENTOS, R. M., SERRA-MAJEM, L., PINTO, X., BASORA, J., MUNOZ, M. A., SORLI, J. V., MARTINEZ, J. A. & MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. 2013. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*, 368, 1279-90.
- FAN, A. Z., RUSSELL, M., DORN, J., FREUDENHEIM, J. L., NOCHAJSKI, T., HOVEY, K. & TREVISAN, M. 2006. Lifetime alcohol drinking pattern is related to the prevalence of metabolic syndrome. The Western New York Health Study (WNYHS). *Eur J Epidemiol*, 21, 129-38.
- FERRANNINI, E. & NATALI, A. 1991. Essential hypertension, metabolic disorders, and insulin resistance. *Am Heart J*, 121, 1274-82.
- FITZGERALD, K. C., CHIUVE, S. E., BURING, J. E., RIDKER, P. M. & GLYNN, R. J. 2012. Comparison of associations of adherence to a Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet with risks of cardiovascular disease and venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*, 10, 189-98.
- FLEGAL, K. M., CARROLL, M. D., OGDEN, C. L. & JOHNSON, C. L. 2002. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *Jama*, 288, 1723-7.
- FORD, E. S., GILES, W. H. & DIETZ, W. H. 2002. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*, 287, 356-9.
- FORD, E. S., GILES, W. H. & MOKDAD, A. H. 2004. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care*, 27, 2444-9.
- GALASSI, A., REYNOLDS, K. & HE, J. 2006. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*, 119, 812-9.

- GAMI, A. S., WITT, B. J., HOWARD, D. E., ERWIN, P. J., GAMI, L. A., SOMERS, V. K. & MONTORI, V. M. 2007. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*, 49, 403-14.
- GARDENER, H., WRIGHT, C. B., GU, Y., DEMMER, R. T., BODEN-ALBALA, B., ELKIND, M. S., SACCO, R. L. & SCARMEAS, N. 2011. Mediterranean-style diet and risk of ischemic stroke, myocardial infarction, and vascular death: the Northern Manhattan Study. *Am J Clin Nutr*, 94, 1458-64.
- GRUNDY, S. M. 2004. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 2595-600.
- GRUNDY, S. M. 2008. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28, 629-36.
- GRUNDY, S. M., BREWER, H. B., JR., CLEEMAN, J. I., SMITH, S. C., JR. & LENFANT, C. 2004. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109, 433-8.
- GRUNDY, S. M., CLEEMAN, J. I., DANIELS, S. R., DONATO, K. A., ECKEL, R. H., FRANKLIN, B. A., GORDON, D. J., KRAUSS, R. M., SAVAGE, P. J., SMITH, S. C., JR., SPERTUS, J. A. & COSTA, F. 2005. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 112, 2735-52.
- HARRISS, L. R., ENGLISH, D. R., POWLES, J., GILES, G. G., TONKIN, A. M., HODGE, A. M., BRAZIONIS, L. & O'DEA, K. 2007. Dietary patterns and cardiovascular mortality in the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Am J Clin Nutr*, 86, 221-9.
- HELIS, E., AUGUSTINCIC, L., STEINER, S., CHEN, L., TURTON, P. & FODOR, J. G. 2011. Time trends in cardiovascular and all-cause mortality in the 'old' and 'new' European Union countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 18, 347-59.
- HOFMEYR, G. J., LAWRIE, T. A., ATALLAH, A. N., DULEY, L. & TORLONI, M. R. 2014. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*, 6, Cd001059.
- HU, F. B. 2002. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol*, 13, 3-9.
- IQBAL, R., ANAND, S., OUNPUU, S., ISLAM, S., ZHANG, X., RANGARAJAN, S., CHIFAMBA, J., AL-HINAI, A., KELTAI, M. & YUSUF, S. 2008. Dietary patterns and the risk of acute myocardial infarction in 52 countries: results of the INTERHEART study. *Circulation*, 118, 1929-37.
- KANNEL, W. B., MCGEE, D. & GORDON, T. 1976. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol*, 38, 46-51.
- KANT, A. K. 2004. Dietary patterns and health outcomes. *J Am Diet Assoc*, 104, 615-35.
- KAPTOGE, S., DI ANGELANTONIO, E., LOWE, G., PEPYS, M. B., THOMPSON, S. G., COLLINS, R. & DANESH, J. 2010. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*, 375, 132-40.
- KASTORINI, C. M., MILIONIS, H. J., ESPOSITO, K., GIUGLIANO, D., GOUDEVENOS, J. A. & PANAGIOTAKOS, D. B. 2011. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*, 57, 1299-313.
- KAUR, J. 2014. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*, 2014, 943162.
- KIORTSIS, D. N. & SIMOS, Y. V. 2014. Mediterranean diet for the prevention and treatment of metabolic syndrome: is it worth it? *Angiology*, 65, 5-8.
- KOLOVOU, G. D., ANAGNOSTOPOULOU, K. K., SALPEA, K. D. & MIKHAILIDIS, D. P. 2007. The prevalence of metabolic syndrome in various populations. *Am J Med Sci*, 333, 362-71.
- KOURLABA, G. & PANAGIOTAKOS, D. B. 2009. Dietary quality indices and human health: a review. *Maturitas*, 62, 1-8.
- LAM, C. S., CHENG, S., CHOONG, K., LARSON, M. G., MURABITO, J. M., NEWTON-CHEH, C., BHASIN, S., MCCABE, E. L., MILLER, K. K., REDFIELD, M. M., VASAN, R. S., COVIELLO, A. D. & WANG, T.

- J. 2011. Influence of sex and hormone status on circulating natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*, 58, 618-26.
- LAMON, B. D. & HAJJAR, D. P. 2008. Inflammation at the molecular interface of atherogenesis: an anthropological journey. *Am J Pathol*, 173, 1253-64.
- MAINOUS, A. G., 3RD, KING, D. E., GARR, D. R. & PEARSON, W. S. 2004. Race, rural residence, and control of diabetes and hypertension. *Ann Fam Med*, 2, 563-8.
- MALLAINA, P., LIONIS, C., ROL, H., IMPERIALI, R., BURGESS, A., NIXON, M. & MALVESTITI, F. M. 2013. Smoking cessation and the risk of cardiovascular disease outcomes predicted from established risk scores: results of the Cardiovascular Risk Assessment among Smokers in Primary Care in Europe (CV-ASPIRE) study. *BMC Public Health*, 13, 362.
- MAYNERIS-PERXACHS, J., SALA-VILA, A., CHISAGUANO, M., CASTELLOTE, A. I., ESTRUCH, R., COVAS, M. I., FITO, M., SALAS-SALVADO, J., MARTINEZ-GONZALEZ, M. A., LAMUELA-RAVENTOS, R., ROS, E. & LOPEZ-SABATER, M. C. 2014. Effects of 1-year intervention with a Mediterranean diet on plasma fatty acid composition and metabolic syndrome in a population at high cardiovascular risk. *PLoS One*, 9, e85202.
- MENOTTI, A., KEYS, A., ARAVANIS, C., BLACKBURN, H., DONTAS, A., FIDANZA, F., KARVONEN, M. J., KROMHOUT, D., NEDELJKOVIC, S., NISSINEN, A. & ET AL. 1989. Seven Countries Study. First 20-year mortality data in 12 cohorts of six countries. *Ann Med*, 21, 175-9.
- MIKKOLA, T. S., GISSLER, M., MERIKUKKA, M., TUOMIKOSKI, P. & YLIKORKALA, O. 2013. Sex differences in age-related cardiovascular mortality. *PLoS One*, 8, e63347.
- MOTTILLO, S., FILION, K. B., GENEST, J., JOSEPH, L., PILOTE, L., POIRIER, P., RINFRET, S., SCHIFFRIN, E. L. & EISENBERG, M. J. 2010. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 56, 1113-32.
- NICHOLS, M., TOWNSEND, N., SCARBOROUGH, P. & RAYNER, M. 2014. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J*, 35, 2950-9.
- PANAGIOTAKOS, D., KALOGEROPOULOS, N., PITSAVOS, C., ROUSSINOU, G., PALLIOU, K., CHRYSOHOOU, C. & STEFANADIS, C. 2009. Validation of the MedDietScore via the determination of plasma fatty acids. *Int J Food Sci Nutr*, 60 Suppl 5, 168-80.
- PANAGIOTAKOS, D. B., GEORGOUSOPOULOU, E. N., POLYCHRONOPOULOS, E., VASSILAKOU, T., CHRYSOHOOU, C., PITSAVOS, C., ATHYROS, V. & GOUDEVENOS, J. 2013. Beliefs and attitudes regarding cardiovascular disease risk factors: a health survey in 10,141 Greek men and women (2006-2012). *Int J Cardiol*, 168, 4847-9.
- PANAGIOTAKOS, D. B., PITSAVOS, C., CHRYSOHOOU, C., SKOUMAS, J., TOUSOULIS, D., TOUTOUZA, M., TOUTOUZAS, P. & STEFANADIS, C. 2004. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. *Am Heart J*, 147, 106-12.
- PANAGIOTAKOS, D. B., PITSAVOS, C., CHRYSOHOOU, C., STEFANADIS, C. & TOUTOUZAS, P. 2001. Risk stratification of coronary heart disease through established and emerging lifestyle factors in a Mediterranean population: CARDIO2000 epidemiological study. *J Cardiovasc Risk*, 8, 329-35.
- PANAGIOTAKOS, D. B., PITSAVOS, C. & STEFANADIS, C. 2006. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 16, 559-68.
- PANAGIOTAKOS, D. B., PITSAVOS, C. H., CHRYSOHOOU, C., SKOUMAS, J., PAPADIMITRIOU, L., STEFANADIS, C. & TOUTOUZAS, P. K. 2003. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens*, 21, 1483-9.
- PERK, J., DE BACKER, G., GOHLKE, H., GRAHAM, I., REINER, Z., VERSCHUREN, M., ALBUS, C., BENLIAN, P., BOYSEN, G., CIFKOVA, R., DEATON, C., EBRAHIM, S., FISHER, M., GERMANO, G., HOBBS, R., HOES, A., KARADENIZ, S., MEZZANI, A., PRESCOTT, E., RYDEN, L., SCHERER, M., SYVANNE, M., SCHOLTE OP REIMER, W. J., VRINTS, C., WOOD, D., ZAMORANO, J. L. & ZANNAD, F. 2012.

- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 33, 1635-701.
- PHILLIPS, G. B. 1978. Sex hormones, risk factors and cardiovascular disease. *Am J Med*, 65, 7-11.
- PITSAVOS, C., PANAGIOTAKOS, D., WEINEM, M. & STEFANADIS, C. 2006. Diet, exercise and the metabolic syndrome. *Rev Diabet Stud*, 3, 118-26.
- PITSAVOS, C., PANAGIOTAKOS, D. B., ANTONOULAS, A., ZOMBOLOS, S., KOGIAS, Y., MANTAS, Y., STRAVOPODIS, P., KOURLABA, G. & STEFANADIS, C. 2005. Epidemiology of acute coronary syndromes in a Mediterranean country; aims, design and baseline characteristics of the Greek study of acute coronary syndromes (GREECS). *BMC Public Health*, 5, 23.
- PITSAVOS, C., PANAGIOTAKOS, D. B., CHRYSOHOOU, C., SKOUMAS, J., PAPAIOANNOU, I., STEFANADIS, C. & TOUTOZAS, P. K. 2002. The effect of Mediterranean diet on the risk of the development of acute coronary syndromes in hypercholesterolemic people: a case-control study (CARDIO2000). *Coron Artery Dis*, 13, 295-300.
- PITSAVOS, C., PANAGIOTAKOS, D. B., CHRYSOHOOU, C. & STEFANADIS, C. 2003. Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health*, 3, 32.
- PRICE, J. F., MOWBRAY, P. I., LEE, A. J., RUMLEY, A., LOWE, G. D. & FOWKES, F. G. 1999. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J*, 20, 344-53.
- REAVEN, G. M. 1988. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37, 1595-607.
- RONKSLEY, P. E., BRIEN, S. E., TURNER, B. J., MUKAMAL, K. J. & GHALI, W. A. 2011. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 342, d671.
- SAMIERI, C., SUN, Q., TOWNSEND, M. K., CHIUVE, S. E., OKEREKE, O. I., WILLETT, W. C., STAMPFER, M. & GRODSTEIN, F. 2013. The association between dietary patterns at midlife and health in aging: an observational study. *Ann Intern Med*, 159, 584-91.
- SHIMAZU, T., KURIYAMA, S., HOZAWA, A., OHMORI, K., SATO, Y., NAKAYA, N., NISHINO, Y., TSUBONO, Y. & TSUJI, I. 2007. Dietary patterns and cardiovascular disease mortality in Japan: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol*, 36, 600-9.
- SOFI, F., CESARI, F., ABBATE, R., GENSINI, G. F. & CASINI, A. 2008. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *Bmj*, 337, a1344.
- STEFFEN, L. M., VAN HORN, L., DAVIGLUS, M. L., ZHOU, X., REIS, J. P., LORIA, C. M., JACOBS, D. R. & DUFFEY, K. J. 2014. A modified Mediterranean diet score is associated with a lower risk of incident metabolic syndrome over 25 years among young adults: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. *Br J Nutr*, 112, 1654-61.
- TRICHOPOULOU, A., COSTACOU, T., BAMIA, C. & TRICHOPOULOS, D. 2003. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*, 348, 2599-608.
- VAN DE VOORDE, J., PAUWELS, B., BOYDENS, C. & DECALUWE, K. 2013. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metabolism*, 62, 1513-21.
- WAMALA, S. P., MITTLEMAN, M. A., SCHENCK-GUSTAFSSON, K. & ORTH-GOMER, K. 1999. Potential explanations for the educational gradient in coronary heart disease: a population-based case-control study of Swedish women. *Am J Public Health*, 89, 315-21.
- WARREN, T. Y., BARRY, V., HOOKER, S. P., SUI, X., CHURCH, T. S. & BLAIR, S. N. 2010. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc*, 42, 879-85.
- WENGER, N. K., HAYES, S. N., PEPINE, C. J. & ROBERTS, W. C. 2013. Cardiovascular care for women: the 10-Q Report and beyond. *Am J Cardiol*, 112, S2.
- WILLETT, W. C. 2006. The Mediterranean diet: science and practice. *Public Health Nutr*, 9, 105-10.

- WILLETT, W. C., SACKS, F., TRICHOPOULOU, A., DRESCHER, G., FERRO-LUZZI, A., HELSING, E. & TRICHOPOULOS, D. 1995. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*, 61, 1402s-1406s.
- WOODWARD, M., BRINDLE, P. & TUNSTALL-PEDOE, H. 2007. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*, 93, 172-6.
- YUSUF, S., HAWKEN, S., OUNPUU, S., DANS, T., AVEZUM, A., LANAS, F., MCQUEEN, M., BUDAJ, A., PAIS, P., VARIGOS, J. & LISHENG, L. 2004. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364, 937-52.
- ZAMORA-ROS, R., SERAFINI, M., ESTRUCH, R., LAMUELA-RAVENTOS, R. M., MARTINEZ-GONZALEZ, M. A., SALAS-SALVADO, J., FIOL, M., LAPETRA, J., AROS, F., COVAS, M. I. & ANDRES-LACUEVA, C. 2013. Mediterranean diet and non enzymatic antioxidant capacity in the PREDIMED study: evidence for a mechanism of antioxidant tuning. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 23, 1167-74.
- Stehbens W, Lie J. Vascular Pathology. 1st Edition. Chapman & Hall, London, 1995.
- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. 6th Edition. WB Saunders. Philadelphia, 1997.
- World Health Organisation (WHO), 2015. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet N°317.
- Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Mendis S, Puska P, Norrving B editors. World Health Organization (in collaboration with the World Heart Federation and World Stroke Organization), Geneva 2011.
- UNESCO (2010) Representative List of the Intangible Cultural Heritage of Humanity. <http://www.unesco.org/culture/ich/en/RL/00394>.
- The International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of metabolic syndrome [articleonline]; 2005.In:http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf.