



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗ»

**ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΡΟΛΟΥ ΤΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ, ΣΤΗΝ
ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ, ΥΠΟ
ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΙΑ Ή ΟΧΙ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟΥ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΤΤΙΚΗ**

Μεταπτυχιακή Διατριβή

της

Σταματίας Αυλωνίτη

ΑΘΗΝΑ, 2016

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

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την εκπόνηση της διπλωματικής διατριβής που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, θέλω να ευχαριστήσω: Τον επιβλέποντα της διπλωματικής, Καθηγητή Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας Δημοσθένη Παναγιωτάκο, που με εμπιστεύτηκε να είμαι ερευνήτρια στην μελέτη αυτή, μου μετέφερε γενναιόδωρα και απλόχερα συμπυκνωμένη την πολύχρονη εμπειρία του στην επιδημιολογία της καρδιαγγειακής νόσου και μου έκανε την εξαιρετική τιμή να συνεργαστώ μαζί του. Τους Καθηγητές Γεώργιο Δεδούση και Ευάγγελο Πολυχρονόπουλο για τη συμμετοχή τους στην τριμελή επιτροπή της διπλωματικής και τις γνώσεις που μου μετέφεραν την περίοδο φοίτησής μου στο τμήμα Εφαρμοσμένη Διαιτολογία-Διατροφή.

Την Κα Εκάβη Γεωργουσοπούλου, διαιτολόγο και διδάκτωρ του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου για το ειλικρινές ενδιαφέρον, τις γνώσεις και την αμέριστη βοήθειά της στην εκπόνηση της μεταπτυχιακής διατριβής, η περάτωση της οποίας δεν θα ήταν δυνατή χωρίς την καθοριστική συμβολή της. Επίσης, θέλω να ευχαριστήσω τους επιμελητές ιατρούς – καρδιολόγους Χριστίνα Χρυσόχου και Ιωάννη Σκούμα που συμμετείχαν στο βασικό σχεδιασμό της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ καθώς και τον Μανώλη Κάμπαξη που οργάνωσε τη συλλογή του δείγματος σε όλες τις φάσεις τη μελέτης. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους μεταπτυχιακούς και προπτυχιακούς φοιτητές: Μαρία Ντερτιμάνη, Κατερίνα Καλογεροπούλου, Αλέξανδρο Λάσκαρη, Μιχάλη Χατζηγεωργίου, Θάνο Γκρέκα, Ευαγγελία Πιταράκη, Χριστίνα Χατζηνικολάου, Νίκο Σκουρλή, Αιμιλία Χρήστου, Αντέλα Ζάνα και Γεωργία Κούλη για την πολύτιμη βοήθεια τους στην πραγματοποίηση του επανελέγχου της μελέτης, και τους ιατρούς Κωνσταντίνα Μασούρα, Λάμπρο Παπαδημητρίου, Βασιλική Μεταξά, και Ελένη Κόκκου.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω τους γονείς μου Απόστολο και Αθηνά για τη στήριξη τους στην ολοκλήρωση του ΠΜΣ και το σύζυγό μου Δημήτρη που ήταν πάντα δίπλα μου, στηρίζοντας με έμπρακτα με απεριόριστη υπομονή και αγάπη μέχρι και το τέλος της μεταπτυχιακής διατριβής.

Σταματία Αυλωνίτη

Στην αδερφή μου Άντυ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	6
Abstract	7
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
1.1 Η καρδιαγγειακή νόσος	8
1.1.1 Η επιδημιολογία της καρδιαγγειακής νόσου παγκοσμίως	16
1.1.2 Επιδημιολογία καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα	19
1.2 Παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου	24
1.2.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	25
1.2.1.1 Φύλο	25
1.2.1.2 Ηλικία	26
1.2.1.3 Οικογενειακό ιστορικό	26
1.2.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	32
1.2.2.1 Σακχαρώδης Διαβήτης	32
1.2.2.2 Αρτηριακή Υπέρταση	33
1.2.2.3 Υπερλιπιδαιμία	33
1.2.2.4 Κάπνισμα	34
1.2.2.5 Καθιστική ζωή	34
1.2.2.6 Παχυσαρκία	34
1.2.2.7 Διατροφή	35
1.2.3 Νεότεροι παράγοντες κινδύνου	40
1.2.3.1 Κοινωνικοί και ψυχολογικοί παράγοντες κινδύνου	40
1.2.3.2 Νεότεροι βιοδείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου	46
1.3 Δείκτες εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου	48
1.4 Η Μεσογειακή διατροφή	52
1.4.1 Αποτίμηση διατροφικών συνηθειών στις επιδημιολογικές μελέτες	53
1.4.2 Διατροφικοί δείκτες	53
1.4.3 Ο διατροφικός δείκτης MedDietScore	55

2	ΣΚΟΠΟΣ	57
3	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	57
3.1	Το δείγμα της μελέτης	57
3.2	Βιοηθική	60
3.3	Μετρήσιμα χαρακτηριστικά	60
3.3.1	Αξιολόγηση κοινωνικό-δημογραφικών χαρακτηριστικών.	61
3.3.2	Κλινική Αξιολόγηση	61
3.3.3	Ανθρωπομετρικά στοιχεία	62
3.3.4	Αξιολόγηση τρόπου ζωής	63
3.3.5	Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών	63
3.3.6	Καταγραφή Καρδιαγγειακού κινδύνου	66
3.4	Στατιστική Ανάλυση	66
4	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	68
5	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	77
5.1	Περιορισμοί	83
5.2	Συμπέρασμα	84
6	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	85

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση της σχέσης της Μεσογειακής διατροφής ως διατροφικό πρότυπο στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, υπό την παρουσία ή όχι οικογενειακού ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου. **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. 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:** από τους συμμετέχοντες που επαναξιολογήθηκαν στο 10-ετή επανέλεγχο της μελέτης, το 15.7% εμφάνισε καρδιαγγειακό συμβάν. Για κάθε μία μονάδα αύξηση στο MedDiet Score, υπάρχει μείωση του σχετικού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο κατά 7.1 % σε άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό. Σχετικός Κίνδυνος(ΣΚ): 0.92, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ): (0.87-0.99) ενώ δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ Μεσογειακής δίαιτας και κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό ανεξάρτητα από φύλο, ηλικία, παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας, καπνίσματος και σωματικής δραστηριότητας. Σχετικός Κίνδυνος(ΣΚ): 0.98, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ): (0.91-1.05). **Συμπεράσματα:** Το διατροφικό πρότυπο της Μεσογειακής Δίαιτας ως σύνολο, συσχετίστηκε με μείωση του σχετικού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, μόνο σε άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό. Περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη αφενός για τους μηχανισμούς επίδρασης του οικογενειακού ιστορικού και αφετέρου για την αναγκαιότητα της ένταξής του στα μοντέλα πρόβλεψης κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου.

Λέξεις-Κλειδιά: Μεσογειακή Δίαιτα, καρδιαγγειακή νόσος, οικογενειακό ιστορικό.

ABSTRACT

Aim: The purpose of this study was to investigate the relationship of the Mediterranean diet as a nutritional model, to the incidence of cardiovascular disease in the presence or absence of family history of cardiovascular disease. (CVD)

Methods-Sample: from May 2001 to December 2002, 1514 men and 1528 women (>18 y) without any clinical evidence of CVD or any other chronic disease, at baseline, living in greater Athens area, in Greece, were enrolled. In 2011-12, the 10-year follow-up was performed in 2583 participants (15% of the participants were lost to follow-up). Incidence of fatal or non-fatal CVD (coronary heart disease, acute coronary syndromes, stroke, or other CVD) was defined according to WHO-ICD-10 criteria. The level of adherence to Mediterranean diet pattern was assessed using the MedDietScore (range 0-55). Proportional hazards models were used in order to investigate the effect of MedDietScore and the individual food groups' on 10-year CVD risk. Direct and indirect effects of Mediterranean diet on CVD risk were evaluated with Structure Equation Models. **Results:** 15.7% of the subjects that were followed-up developed CVD event. For each unit increase in the MedDiet Score, there is a reduction in the relative risk for cardiovascular disease by 7.1% in those without a family history. Relative risk (HR): 0.92, 95% Confidence Interval (CI): (0.87-0.99). There is no statistically significant relevance of adherence in Mediterranean diet and risk of cardiovascular disease in those with a family history of cardiovascular disease, regardless of gender, age, presence of diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, smoking and physical activity. Relative risk (HR): 0.98, 95% Confidence Interval (CI): (0.91-1.05). **Conclusion:** The dietary pattern of Mediterranean diet as a whole was associated with a reduction of cardiovascular risk for those without a family history of cardiovascular disease. Further investigation is necessary for possible mechanisms of action of family history and the necessity of the integration of family history on risk prediction models of cardiovascular disease.

Keywords: Mediterranean diet, cardiovascular disease, family history

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κυριότερη αιτία θανάτου στις ανεπτυγμένες χώρες και μία από τις βασικότερες στον αναπτυσσόμενο κόσμο.

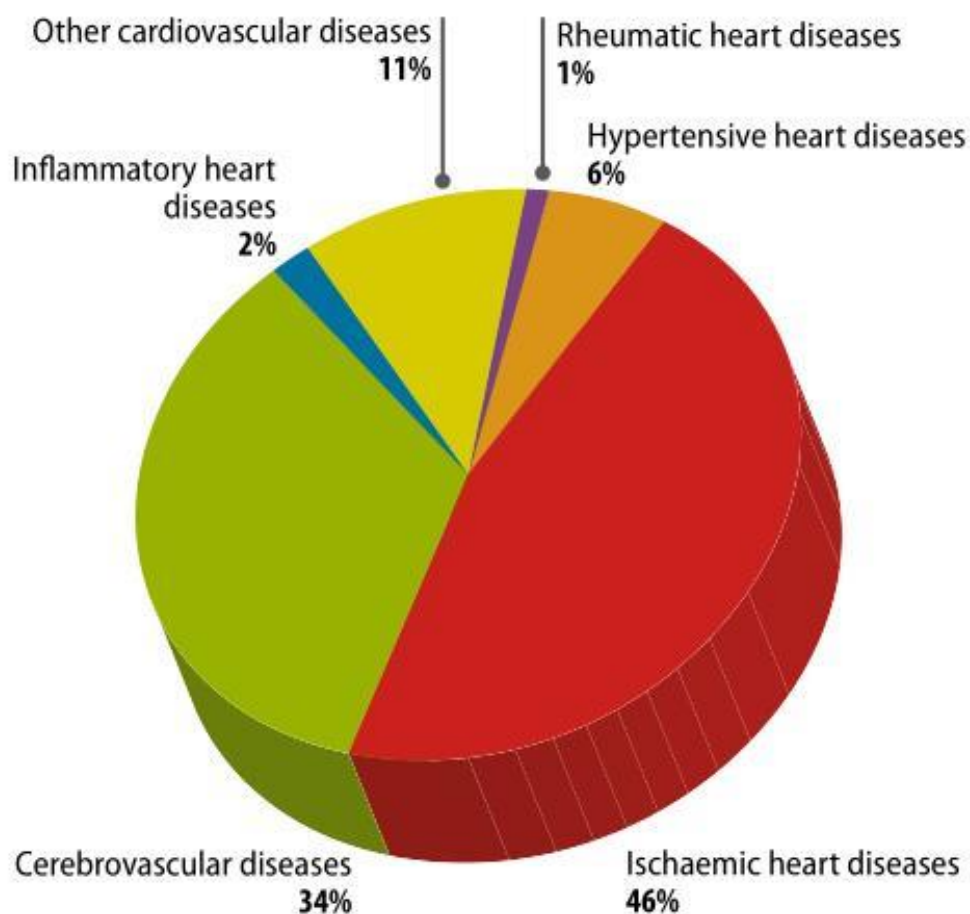
Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες έχουν διερευνήσει τα αίτια της νόσου ενώ η γενετική επιστήμη και η μοριακή βιολογία σε συνδυασμό πάντα με την κλασσική ιατρική και την επιστήμη της διατροφής έχουν συμβάλλει σε μεγάλο βαθμό στην κατανόηση της πολυπλοκότητάς της. Παράλληλα, παράγοντες όπως η συγκέντρωση σε μεγάλα αστικά κέντρα, η βιομηχανοποίηση της παραγωγής τροφίμων αλλά και ο σύγχρονος τρόπος ζωής με ότι αυτό συνεπάγεται στην ανθρώπινη ψυχολογία έχουν επηρεάσει σημαντικά τον τρόπο που οι επιστήμονες αντιμετωπίζουν την καρδιαγγειακή νόσο. Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι, να γίνεται μία συνεχόμενη προσπάθεια έτσι ώστε στα υπάρχοντα μοντέλα εκτίμησης κινδύνου να ενσωματωθούν παράγοντες όπως το οικογενειακό ιστορικό, γενετικοί πολυμορφισμοί που απαντώνται πιο συχνά στον πληθυσμό, καταγωγή του κάθε ασθενούς, ύπαρξη συγκεκριμένου τύπου προσωπικότητας και ο τρόπος διατροφής του κάθε ατόμου.

Παρ' όλο που οι μελέτες συγκλίνουν ότι συγκεκριμένα διατροφικά πρότυπα και όχι μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά είναι υπεύθυνα για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου, βρισκόμαστε πια στην εποχή των nutritional genomics και χρειάζονται περαιτέρω έρευνες προκειμένου να κατανοήσουμε την αλληλεπίδραση των θρεπτικών συστατικών με το γονότυπο και πώς αυτά επηρεάζουν το φαινότυπο κάθε νόσου. Ο κλάδος των nutritional genomics δεν είναι ακόμα έτοιμος για χρήση στην καθημερινή πράξη αλλά αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο και εξελισσόμενο τομέα για να καταλάβουμε εις βάθος πως η διατροφή και τα επιμέρους θρεπτικά στοιχεία της σε συνδυασμό με το γενετικό μας υπόβαθρο, επηρεάζουν την διατήρηση της καλής υγείας και την ανάπτυξη της ασθένειας.

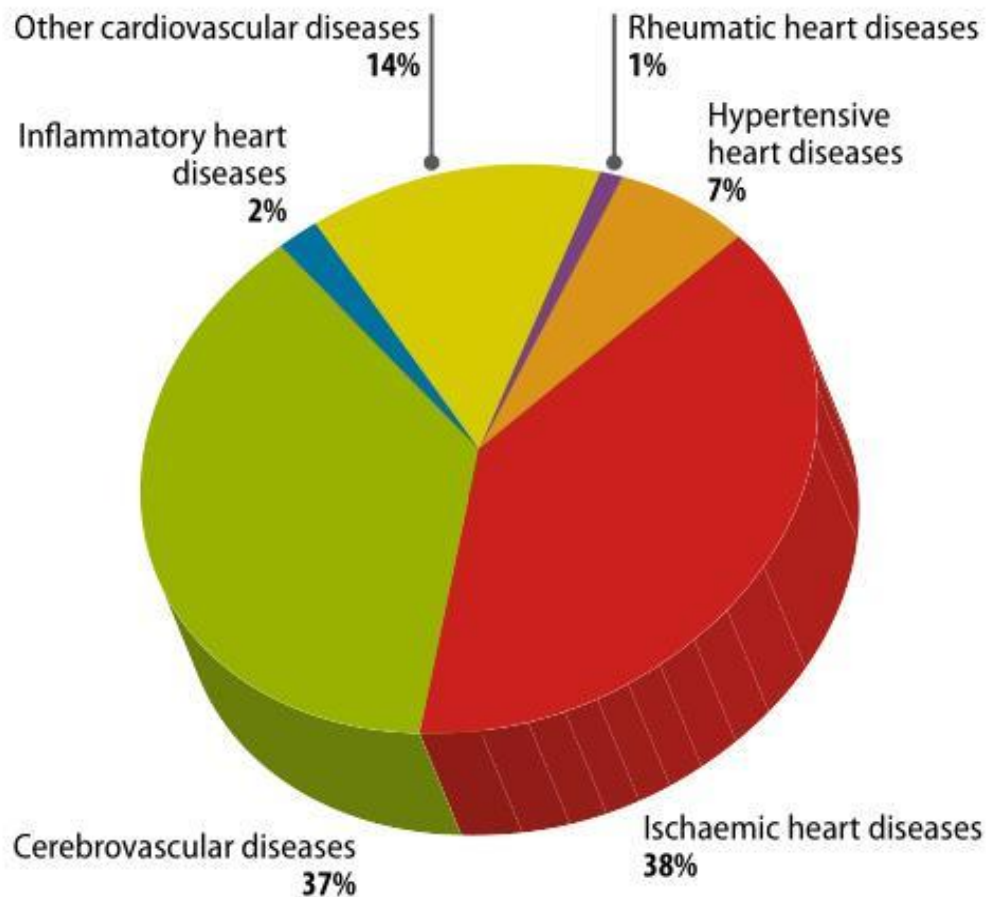
1.1 Η καρδιαγγειακή νόσος

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις περιλαμβάνουν τις ασθένειες της καρδιάς, τις νόσους των αγγείων του εγκεφάλου και τις ασθένειες των περιφερικών αγγείων. Είναι

υπεύθυνες για περισσότερους από 17,3 εκατομμύρια θανάτους κατ' έτος και αποτελούν τη βασική αιτία θανάτου παγκοσμίως.



Εικόνα 1.1 Θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο στους άνδρες παγκοσμίως.
(Global Atlas on Cardiovascular Diseases Prevention and Control, WHO, 2011).



Εικόνα 1.2 Θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο στις γυναίκες παγκοσμίως.
(Global Atlas on Cardiovascular Diseases Prevention and Control, WHO, 2011).

Τα είδη των καρδιαγγειακών παθήσεων σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) κατανέμονται σε

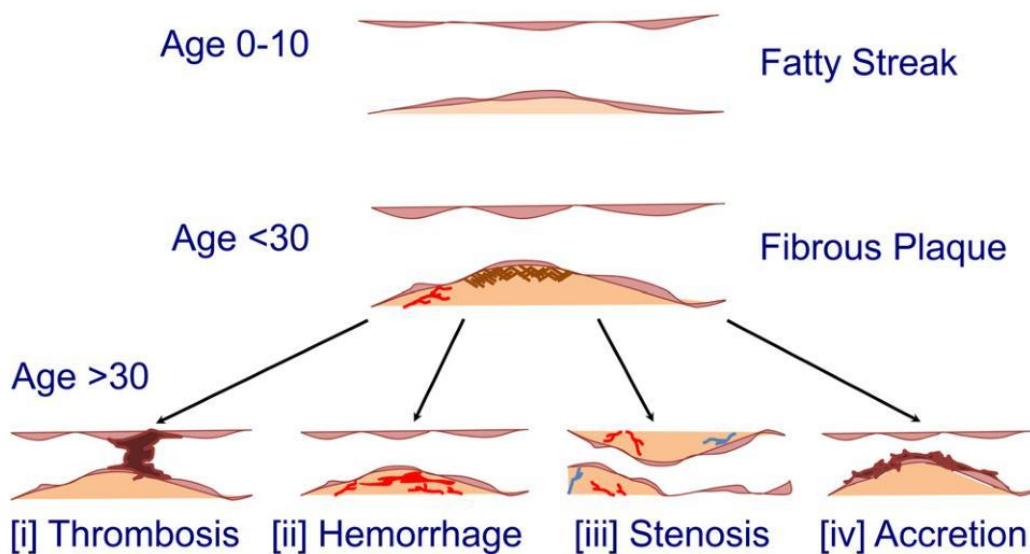
1. Καρδιαγγειακές νόσοι που οφείλονται σε αθηροσκλήρυνση
 - Ισχαιμική καρδιοπάθεια ή στεφανιαία νόσος π.χ. έμφραγμα του μυοκαρδίου
 - Νόσος των εγκεφαλικών αγγείων π.χ. αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
 - Ασθένειες της αορτής και των αρτηριών, συμπεριλαμβανομένης της αρτηριακής υπέρτασης και περιφερικών αγγειακών νοσημάτων
2. Άλλες καρδιαγγειακές νόσοι
 - Συγγενείς καρδιοπάθειες

- Ρευματικές καρδιακές παθήσεις
- Καρδιομυοπάθειες
- Καρδιακές αρρυθμίες

Στην παρούσα μελέτη , θα επικεντρωθούμε στις καρδιαγγειακές νόσους που οφείλονται σε αθηροσκλήρυνση.

Αθηροσκλήρυνση ορίζεται ως η νόσος που χαρακτηρίζεται από ινώδεις πλάκες, ενώ οι όροι αθήρωμα και αθηρωματική βλάβη χρησιμοποιούνται κυρίως για την περιγραφή των πλούσιων σε λιπίδια ανατομικών βλαβών των αρτηριών.

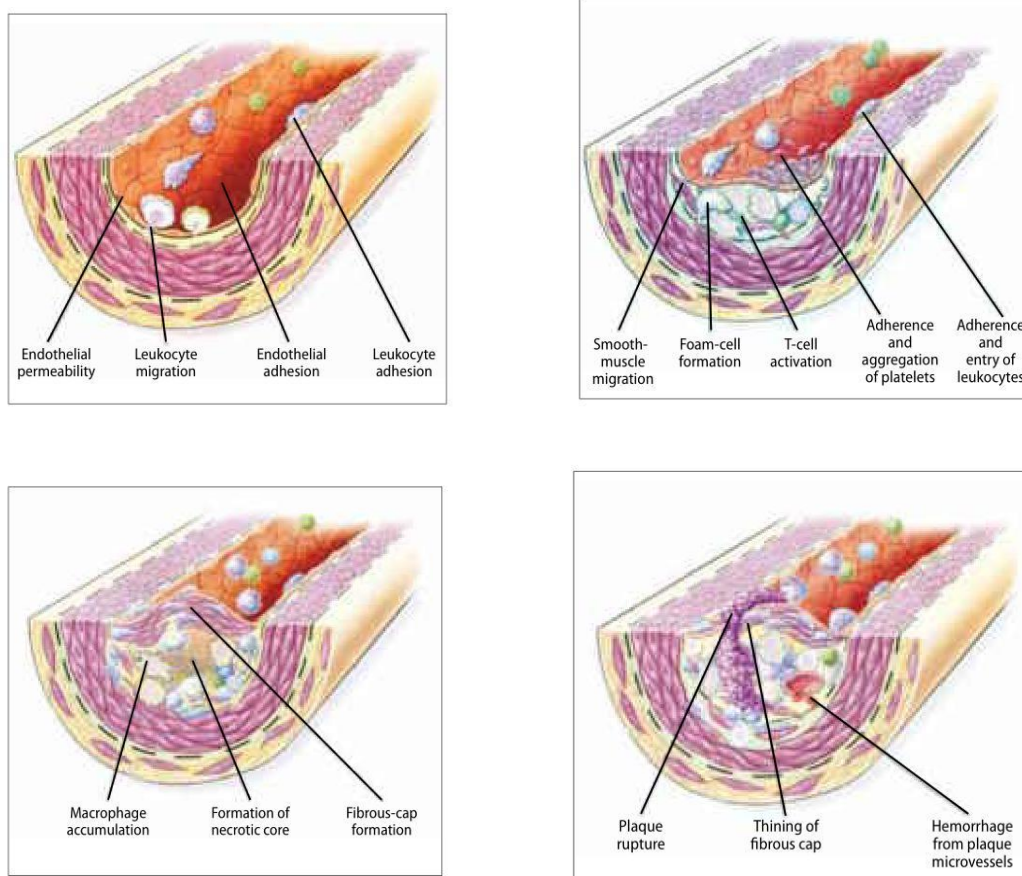
Η αθηροσκλήρωση είναι μια φλεγμονώδης διαδικασία που επηρεάζει μεσαίου και μεγάλου μεγέθους αγγεία σε όλο το καρδιαγγειακό σύστημα. Ή έναρξη της αθηρωματικής διαδικασίας έχει παρατηρηθεί από την παιδική ηλικία.(Wong et al 2012)



Εικόνα 1.3 Έναρξη δημιουργίας αθηρωματικής πλάκας και δημιουργία θρόμβου .(Wong et al 2012)

Όταν το ενδοθήλιο, δηλαδή η επένδυση, εκτίθεται σε αυξημένα επίπεδα της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλης (LDL χοληστερόλη) και ορισμένων άλλων ουσιών, όπως οι ελεύθερες ρίζες, το ενδοθήλιο καθίσταται διαπερατό σε λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα. Αυτά τα κύτταρα μεταναστεύουν στα βαθιά

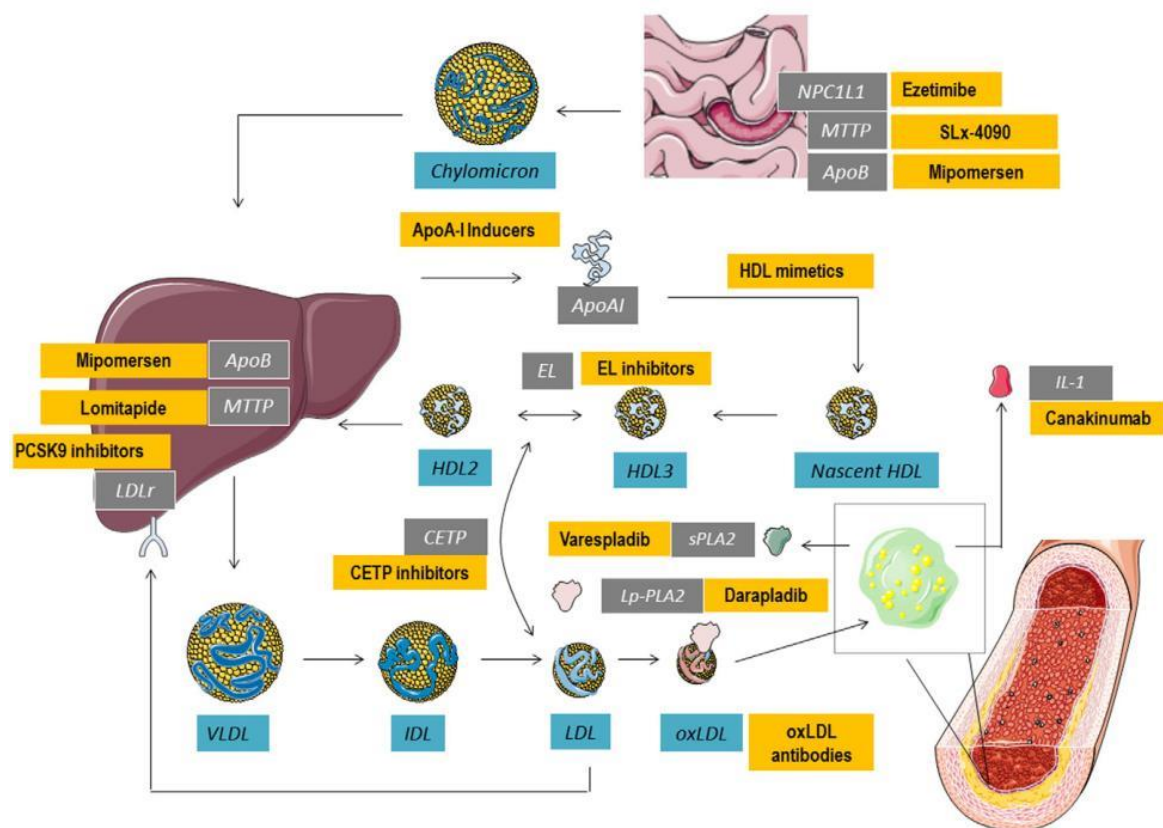
στρώματα του τοιχώματος του αιμοφόρου αγγείου. Μια σειρά από αντιδράσεις συμβαίνουν, προσελκύοντας τα σωματίδια της LDL χοληστερόλης στην περιοχή. Αυτά τα σωματίδια ενσωματώνονται από τα μονοκύτταρα, τα οποία στη συνέχεια μετατρέπονται σε μακροφάγα (τα αφρώδη κύτταρα – foam cells). Λεία μυϊκά κύτταρα μεταναστεύουν στην θέση από το μέσο χιτώνα του τοιχώματος του αγγείου. Αργότερα, ένα ινώδες κάλυμμα σχηματίζεται που αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες και ίνες κολλαγόνου.



Εικόνα 1.4 Δημιουργία αθηρωματικής πλάκας (Ladeiras- Lopez et al 2015)

Την ίδια στιγμή, τα μακροφάγα που εμπλέκονταν στην αρχική αντίδραση αρχίζουν να αποπύπτουν, με αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός νεκρωτικού πυρήνα που περιβάλλεται από το ινώδες κάλυμμα. Αυτές οι βλάβες - αθηρωματικές πλάκες – μεγεθύνονται καθώς κύτταρα και λιπίδια εναποτίθενται στην αθηρωματική πλάκα, με

αποτέλεσμα την διόγκωσή της μέσα στον αυλό του αγγείου. Όταν η διαδικασία συνεχίζεται, το ινώδες κάλυμμα λεπταίνει συνοδευμένο από ρωγμές στην ενδοθηλιακή επιφάνεια της πλάκας, η οποία μπορεί να σπάσει. Με την ρήξη της πλάκας θραύσματα λιπιδίων και κυτταρικών υπολειμμάτων απελευθερώνονται στον αυλό του αγγείου. Αυτά εκτίθενται σε θρομβογόνους παράγοντες στην ενδοθηλιακή επιφάνεια, με αποτέλεσμα το σχηματισμό ενός θρόμβου. Αν ο θρόμβος είναι αρκετά μεγάλος, μπορεί να φράξει ένα στεφανιαίο αιμοφόρο αγγείο ή ένα εγκεφαλικό αιμοφόρο αγγείο, με αποτέλεσμα να οδηγεί σε καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο αντίστοιχα.



Εικόνα 1.5 Στόχοι για μελλοντική θεραπεία υπερλιπιδαιμίας. (Ladeiras- Lopez et al 2015)

Πρόσφατες έρευνες έχουν διευκρινίσει περισσότερο την διαδικασία της φλεγμονής στην αθηρωμάτωση. Ο ρόλος των κυτοκινών, ιντερλευκίνη-1β (IL-1β), IL-6 και παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α), που προωθούν την αθηροσκλήρυνση, έχει

γίνει ολοένα και πιο σαφής. Επιπλέον, η σπουδαιότητα των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, ιδιαίτερα των Τ-βοηθητικών και των ρυθμιστικών Τ-κυττάρων, στην ανάπτυξη αθηρώματος, αλλάζει τις παραδοσιακές μηχανιστικές απόψεις στην αγγειακή φλεγμονή. Τα σημερινά δεδομένα υπογραμμίζουν επίσης το ρόλο της έμφυτης, προσαρμοστικής και χημικής ανοσίας στην αθηρογένεση. Αυτά τα φλεγμονώδη μονοπάτια χρησιμεύουν ως στόχοι για μελλοντική θεραπεία. (Ladeiras-Lopez et al 2015)

Η επίδραση της Μεσογειακής δίαιτας στους νεότερους δείκτες φλεγμονής –και όχι μόνο στους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου– διερευνήθηκε για πρώτη φορά στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ. Δείγματα αίματος νηστείας συλλέχθηκαν από τις 8:00 έως 10:00. Η βιοχημική αξιολόγηση διενεργήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO) και οι βιοδείκτες C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και αμυλοειδές-A ορού προσδιορίστηκαν με ανοσο-νεφελομετρία ενισχυμένη με σωματίδια (particle enhanced immunonephelometry). Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) μετρήθηκε με υψηλής ευαισθησίας ένζυμο-συνδεδεμένη ανοσοδοκιμασία. Τα επίπεδα ινωδογόνου, μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας αυτόματα νεφελομετρία. Η ομοκυστεΐνη μετρήθηκε με τη μέθοδο παλμικού φθορισμού. Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ELISA για τον ποσοτικό προσδιορισμό του ανθρώπινου παράγοντα νέκρωσης όγκων - άλφα (TNF-α) στα δείγματα των συμμετεχόντων από τον ορό. Επίσης μετρήθηκαν τα λιπίδια του αίματος (ολική χοληστερόλη του ορού, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη και τριγλυκερίδια, χρησιμοποιώντας τη χρωματογραφική ενζυμική μέθοδο. Η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης χοληστερόλη υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο Friedewald: ολική χοληστερόλη – HDL χοληστερόλη - 1/5 τριγλυκερίδια. Στην μελέτη αυτή παρατηρήθηκε ότι οι συμμετέχοντες που ήταν στο υψηλότερο τριτημόριο της βαθμολογίας του διατροφικού δείκτη είχαν, κατά μέσο όρο, 20% χαμηλότερα επίπεδα CRP, 17% χαμηλότερα επίπεδα IL-6, 15% χαμηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης, 14% χαμηλότερα λευκά αιμοσφαίρια στο αίμα, και 6% χαμηλότερα επίπεδα ινωδογόνου, σε σύγκριση με αυτούς που βρίσκονταν στο χαμηλότερο τριτημόριο. Μείωση, αλλά μη στατιστικά σημαντική, παρατηρήθηκε για τις παραμέτρους TNF-α και αμυλοειδές-A.

Ωστόσο, θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι τα οφέλη της μεσογειακής διατροφής όσο αφορά την αθηρωμάτωση συγχέονται από παράγοντες όπως η παρουσία φυσικής

δραστηριότητας ή το κάπνισμα. Ως εκ τούτου, έγινε επανάληψη της ανάλυσης των δεδομένων μετά τον έλεγχο για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, τη σωματική δραστηριότητα, το εισόδημα και την εκπαίδευση, το δείκτη μάζας σώματος, τη παρουσία υπέρτασης, το διαβήτη, την υπερχοληστερολαιμία, και το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης επιβεβαίωσε την προαναφερθείσα συσχέτιση. Τέλος, τα οφέλη της μεσογειακής διατροφής για τους δείκτες φλεγμονής και πήξης ήταν σημαντικά ακόμη και στους συμμετέχοντες των ομάδων υψηλού κινδύνου. Μια μεγαλύτερη μείωση στις συγκεντρώσεις των προφλεγμονωδών δεικτών παρατηρήθηκε σε εκείνους που έδειξαν υψηλότερο βαθμό υιοθέτησης της παραδοσιακής Μεσογειακής δίαιτας. (Chrysohoou et al 2004)

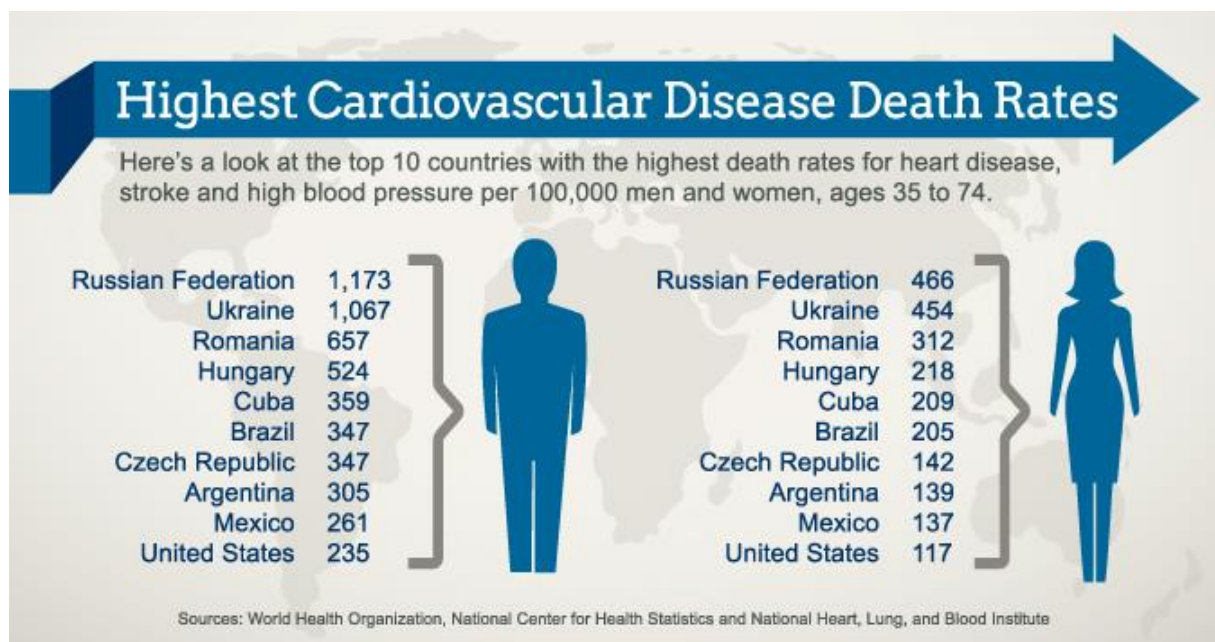
Η μελέτη των Goncalves I. et al. ερεύνησε τον ρόλο της διατροφής στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα, δείχνοντας για πρώτη φορά σε μοριακό επίπεδο, ότι η δίαιτα αντικατοπτρίζεται σε συστατικά της αθηρωματικής πλάκας που σχετίζονται με την σταθερότητά της. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 21 Πορτογάλοι και 35 Σουηδοί ασθενείς, που είχαν υποστεί ενδαρτερεκτομή στις καρωτίδες. Μετρήθηκαν συστατικά των αθηρωματικών πλακών που επηρεάζουν την ρήξη της. Χρησιμοποιώντας φασματομετρία μάζας ισοτόπων (IRMS), μπορούμε να εκτιμήσουμε τη διαιτητική προέλευση των μοριακών συστατικών που ενσωματώνονται σε βιολογικούς ιστούς, αναλύοντας την σύνθεση ορισμένων ισοτόπων. Η σχετική αφθονία των σταθερών ισοτόπων του άνθρακα ($\delta^{13}\text{C}$) και του αζώτου ($\delta^{15}\text{N}$) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διαφοροποίηση ανάμεσα σε χερσαίας ή θαλάσσιας προέλευσης τροφή. Διαπιστώθηκαν αυξημένα επίπεδα τόσο της ($\delta^{13}\text{C}$) όσο και του $\delta^{15}\text{N}$ στις πλάκες της καρωτίδας στους ασθενείς από την Πορτογαλία σε σύγκριση με την Σουηδία.

Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τις πληροφορίες που έχουμε από τον οργανισμό των ηνωμένων εθνών σχετικά με την αυξημένη κατανάλωση ψαριών των πορτογάλων σε σχέση με τους σουηδούς και αποτελούν μια επιπλέον υποστήριξη των επιδημιολογικών δεδομένων

Οι πορτογαλικές πλάκες είχαν ένα πιο σταθερό φαινότυπο, και τα επίπεδα των $\delta^{13}\text{C}$ και $\delta^{15}\text{N}$ συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με παράγοντες που αφορούν την σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας συμπεριλαμβανομένης της περιεκτικότητας σε λιπίδια, το μέγεθος του πυρήνα, τα λεία μυϊκά κύτταρα, καθώς και τα ποσοστά του

πολλαπλασιασμού των κυττάρων και την απόπτωση. Αυτοί οι συσχετισμοί παρέμειναν σημαντικοί και στην προσαρμογή όσο αναφορά τη χώρα προέλευσης αποδεικνύοντας ότι η υψηλή πρόσληψη θαλασσινών συσχετίστηκε με ένα πιο σταθερό φαινότυπο πλάκας και στις δύο χώρες.(Goncalves et al, 2015).

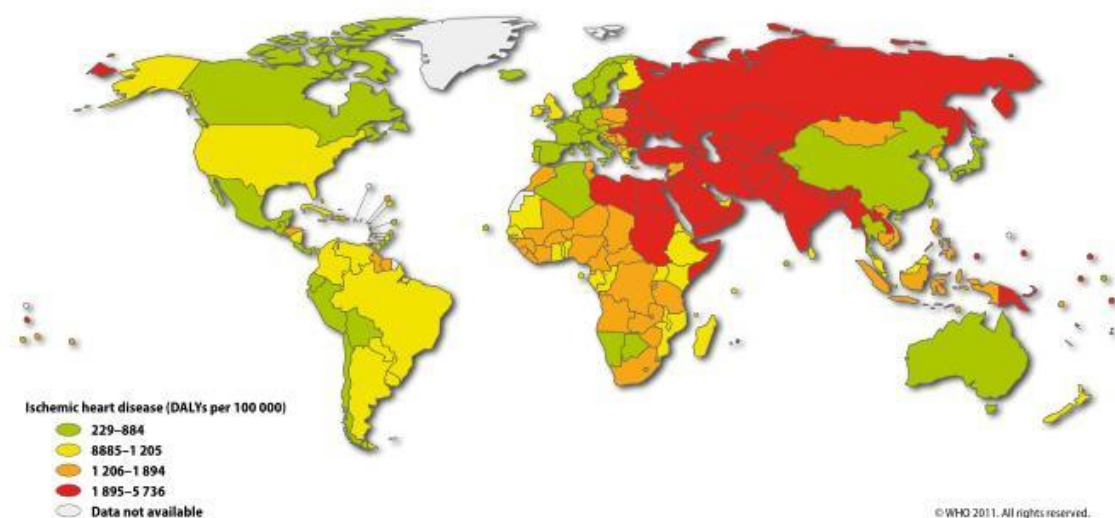
1.1.1 Η επιδημιολογία της καρδιαγγειακής νόσου παγκοσμίως.



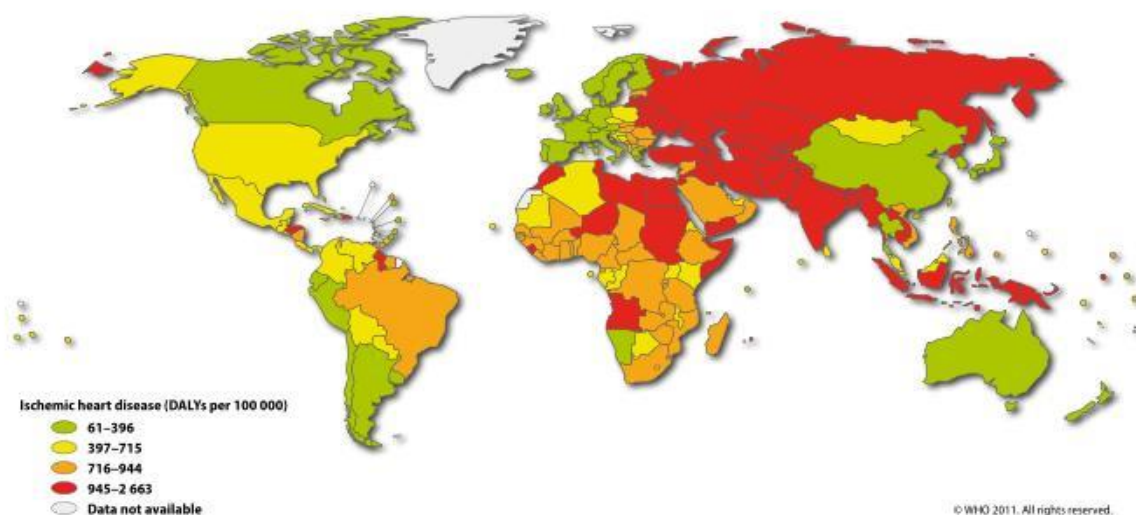
Εικόνα 1.6 Οι 10 χώρες με την υψηλότερη θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο, εγκεφαλικό επεισόδιο και υπέρταση. (WHO, 2011).

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως και είναι υπεύθυνη για 17,3εκ. θανάτους κάθε χρόνο, περιμένοντας να αυξηθεί σε περισσότερο από 23,6εκ. μέχρι το 2030. Το 2008 οι καρδιαγγειακοί θάνατοι αντιπροσώπευαν το 30% της παγκόσμιας θνητότητας, με το 80% από αυτούς να αποτελούν θανάτους από χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες. Το 2010 η παγκόσμια επίπτωση του εγκεφαλικού ήταν 33εκ. και είναι υπεύθυνο για το 11,13% των θανάτων παγκοσμίως. (2015 heart disease and stroke statistics update)

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η βασική αιτία θανάτου και στην Ευρώπη και παρά τη μείωση του ρυθμού θνησιμότητας, είναι υπεύθυνη για πάνω από 4εκ. θανάτους το

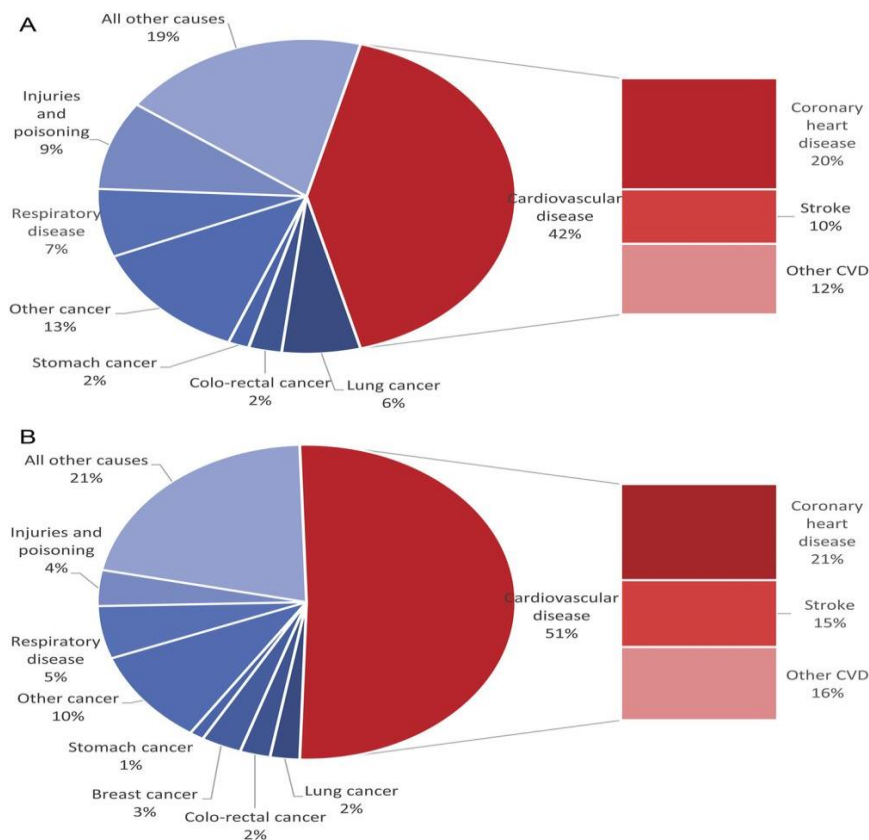


Εικόνα 1.7 Παγκόσμια κατανομή της καρδιαγγειακής θνητότητας για άνδρες. (Global Atlas on Cardiovascular Diseases Prevention and Control, WHO, 2011).



Εικόνα 1.8 Παγκόσμια κατανομή της καρδιαγγειακής θνητότητας για γυναίκες. (Global Atlas on Cardiovascular Diseases Prevention and Control, WHO, 2011).

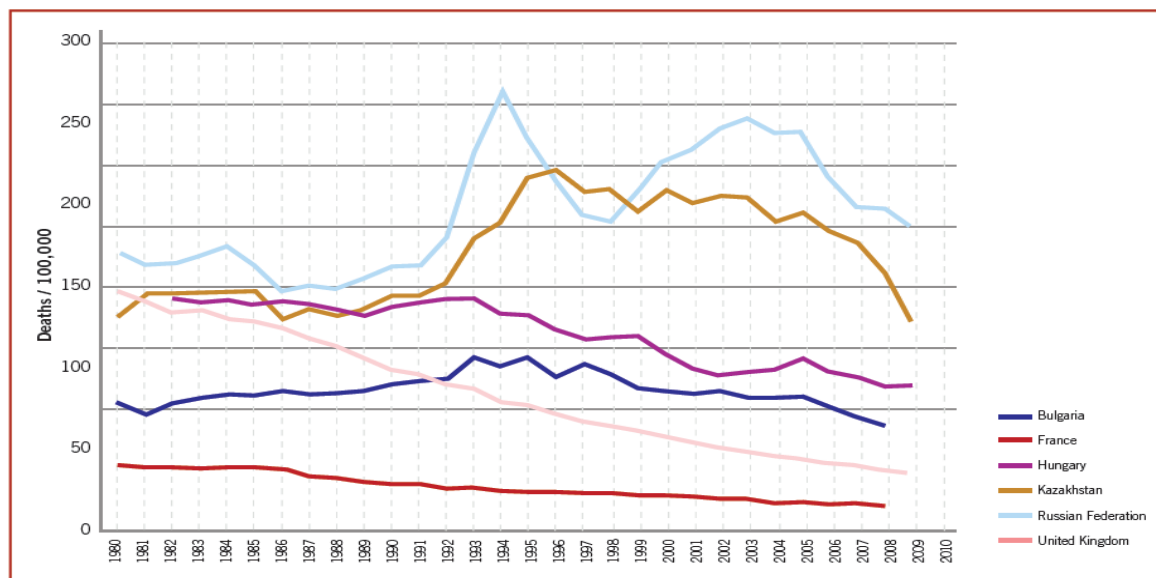
χρόνο, περίπου το 50% των συνολικών θανάτων στην Ευρώπη (51% γυναίκες, 42% άνδρες). (Nichols et al 2014).



Εικόνα 1.9 Βασικές αιτίες θανάτου στην Ευρώπη στους άνδρες (Α), και στις γυναίκες (Β). (WHO, mortality database, 2014).

Εξαίρεση αυτού του κανόνα αποτελούν έξι χώρες (Γαλλία, Ισραήλ, Ολλανδία, Άγιος Μαρίνος, Σλοβενία και Ισπανία). Το οικονομικό και κοινωνικό κόστος της καρδιαγγειακής νόσου στην Ευρώπη είναι σχεδόν 196 εκατομμύρια ευρώ το χρόνο. Από αυτά, το 54% αφορά κόστη νοσηλειών, το 24% σε απώλειες λόγω μειωμένης παραγωγικότητας των ατόμων και το 22% αφορά σε κόστη για ανεπίσημη φροντίδα των πασχόντων. Αν και παρουσιάζονται κάποια ενθαρρυντικά στοιχεία με εκτιμήσεις μείωσης της θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο σε κάποιες, ανεπτυγμένες κυρίως, χώρες του κόσμου, αυτό δε φαίνεται να ισχύει στο σύνολο των χωρών που παρουσιάζονται στην Εικόνα 1.10.

Συνεπώς, η αναχαίτιση της καρδιαγγειακής νόσου είναι ένα μεγάλο στοίχημα για τις πολιτικές δημόσιας υγείας των χωρών που ανήκουν στην ευρωπαϊκή ένωση, μεταξύ αυτών και η Ελλάδα.



Εικόνα 1.10. Θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο κατά τα έτη 1980-2000, σε δείγμα ευρωπαϊκών χωρών. *Πηγή:* European Cardiovascular Disease Statistics, 2012.

1.1.2 Επιδημιολογία καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα

Η «επιδημία» της καρδιαγγειακής νόσου

Χαμένα έτη ζωής λόγω ανικανότητας (DALYs) στην Ελλάδα.

Ten leading disability groups as percentages of total DALYs for both sexes in Greece

Rank	Males		Females	
	Disability groups	Total DALYs (%)	Disability groups	Total DALYs (%)
1	Cardiovascular diseases	24.9	Neuropsychiatric conditions	24.8
2	Neuropsychiatric conditions	19.5	Cardiovascular diseases	23.9
3	Malignant neoplasms	16.5	Malignant neoplasms	14.1
4	Unintentional injuries	11.2	Respiratory diseases	7.5
5	Respiratory diseases	8.0	Musculoskeletal diseases	5.5
6	Sense organ diseases	4.2	Sense organ diseases	5.5
7	Musculoskeletal diseases	3.1	Unintentional injuries	4.1
8	Digestive diseases	2.6	Diabetes mellitus	3.4
9	Diabetes mellitus	2.2	Digestive diseases	2.4
10	Respiratory infections	1.1	Respiratory infections	1.0

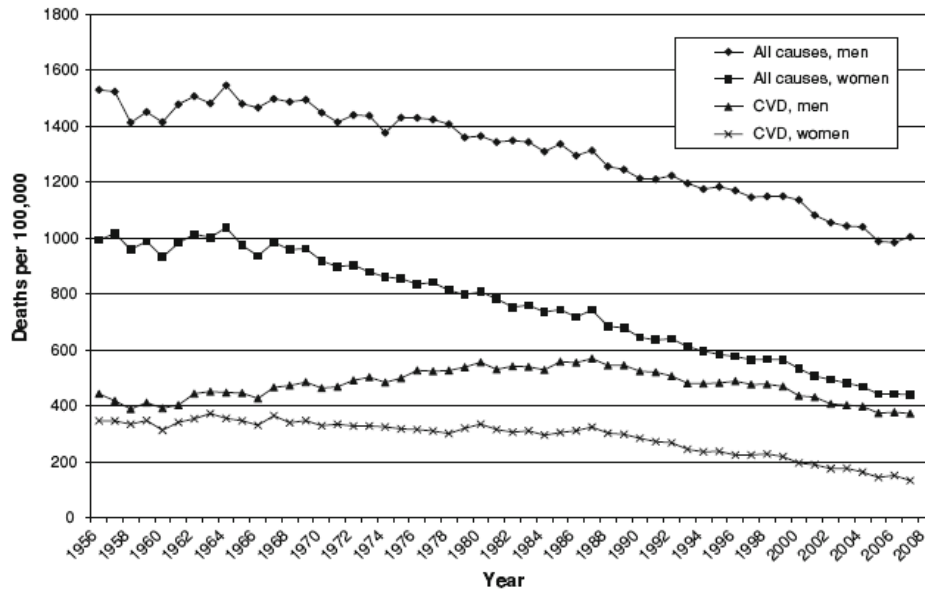
Source: Background data from WHO (2003f).

Η καρδιαγγειακή νόσος στον ελληνικό πληθυσμό έχει απασχολήσει, κατά καιρούς, διάφορους ερευνητές, με πιο γνωστή τη συμμετοχή της Ελλάδας στη μελέτη των Επτά Χωρών, (Seven Countries Study), που άρχισε στις αρχές της δεκαετίας του 1960 και συμπεριέλαβε δύο Ελληνικούς πληθυσμούς, της Κρήτης και της Κέρκυρας (Menotti et al., 1989).

Με βάση τις παρατηρήσεις που έγιναν στις δύο αυτές περιοχές, τεκμηριώθηκε για πρώτη φορά ο προστατευτικός ρόλος της προσκόλλησης στο Μεσογειακό τρόπο ζωής ενάντια στην καρδιαγγειακή νόσο. Συγκεκριμένα, η περιοχή της Κρήτης ήταν αυτή με τη μικρότερη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου μεταξύ όλων των χωρών που συμμετείχαν στη μελέτη, αλλά και η Κέρκυρα είχε μία από τις χαμηλότερες επιπτώσεις στο σύνολο των χωρών που συμμετείχαν. Με αφορμή αυτή τη μελέτη, η Ελλάδα πήρε τον τίτλο μιας από τις χώρες χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, χωρίς όμως να υπάρχουν επίσημα στοιχεία για την επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στον ελλαδικό χώρο συνολικά.

Άλλες μελέτες, όπως η μελέτη των Αθηνών (The Athens Study), που διεξήχθη τη δεκαετία του 1980, η μελέτη ΕΠΙΚ και η μελέτη ασθενών – μαρτύρων CARDIO στα τέλη του 1990 και η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ στις αρχές του 2000, καθώς επίσης και άλλες μικρότερες μελέτες, διερεύνησαν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά υποομάδων του πληθυσμού. Τις τελευταίες δεκαετίες, όμως, έχουν συντελεσθεί σημαντικές αλλαγές στις κοινωνικό – οικονομικές δομές αλλά και στις συνήθειες του Ελληνικού πληθυσμού. Σύγχρονα δεδομένα, που να αφορούν τους τεκμηριωμένους αλλά και τους νεότερους παράγοντες κινδύνου και τη σχέση τους με την πρώτη εκδήλωση στεφανιαίας νόσου, για τον Ελληνικό πληθυσμό, δεν υπάρχουν στην βιβλιογραφία, τουλάχιστον, σε επίπεδο γενικού πληθυσμού. Παρόλα αυτά, το κενό στην ενδελεχή μελέτη των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και της επιδημιολογίας της καρδιαγγειακής νόσου στο σύνολο του ελληνικού πληθυσμού, παραμένει μεγάλο.

Καρδιαγγειακή θνησιμότητα στην Ελλάδα

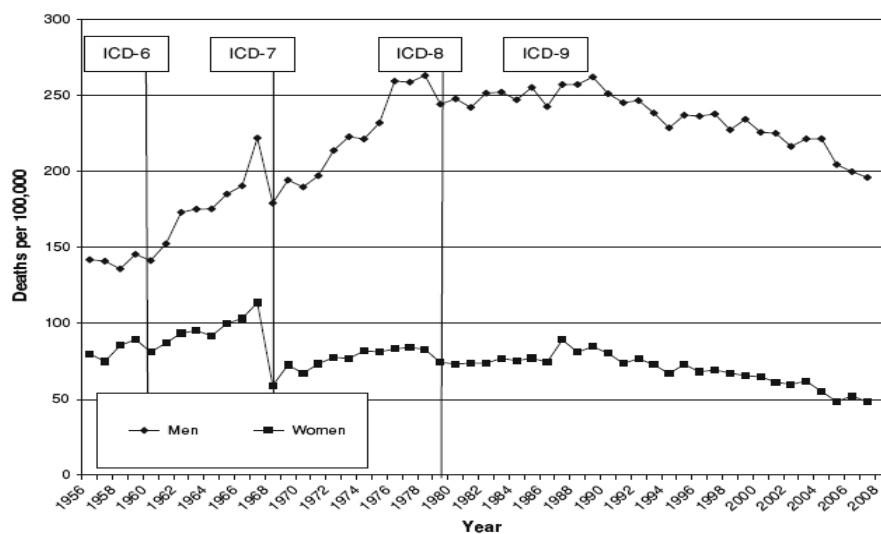


Chimonas T, et al., Eur J Epidemiol 2009

Η πρώτη προσπάθεια αποτίμησης έγινε με την μελέτη CARDIO2000, μια πολυκεντρική πανελλαδική μελέτη ασθενών-μαρτύρων, που διερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ πολλών δημογραφικών, διατροφικών, συνηθειών ζωής και άλλων παραγόντων κινδύνου με την πιθανότητα ανάπτυξης οξέων μη-θανατηφόρων στεφανιαίων επεισοδίων. Κατά τα έτη 2000-01, μελετήθηκαν 848 άτομα που μόλις είχαν εισαχθεί σε νοσοκομείο για πρώτο στεφανιαίο επεισόδιο (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη) και 1078 άτομα χωρίς καμία κλινική υποψία καρδιαγγειακής νόσου εξομοιωμένα κατά ηλικία (± 3 έτη), φύλο και περιοχή διαμονής με τους ασθενείς. Σύμφωνα με τα δεδομένα της μελέτης, το 77% των επεισοδίων ήταν άντρες μέσης ηλικίας (59 ± 10 έτη), ενώ οι γυναίκες πάσχουσες ήταν κατά 6 χρόνια μεγαλύτερες (65 ± 9 έτη). Στη μελέτη CARDIO2000 η δειγματοληψία ήταν τυχαιοποιημένη αλλά και διαστρωματοποιημένη σύμφωνα με την κατανομή του πληθυσμού, με δεδομένα από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία, οπότε είχε περιορισθεί η πιθανή άνιση κατανομή διαφόρων συγχυτικών παραγόντων. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.1, το κάπνισμα, η αρτηριακή υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, και η καθιστική ζωή αποτελούν μείζονες παράγοντες

κινδύνου, ενώ η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα και το υψηλό μορφωτικό επίπεδο αποτελούν σημαντικούς προστατευτικούς παράγοντες σύμφωνα με τη μελέτη ασθενών-μαρτύρων CARDIO2000 (Pitsavos et al., 2002). Στο μοντέλο λήφθηκαν υπόψη το φύλο, η ηλικία, η παρουσία κοινωνικού άγχους, ο δείκτης μάζας σώματος, και η περιφέρεια μέσης.

Θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο, στην Ελλάδα



Chimonas T, et al., Eur J Epidemiol 2009

Τα δεδομένα από τη μελέτη CARDIO2000 αποτέλεσαν μαζί με άλλες τοπικές μελέτες τα μόνα δεδομένα για τη σχέση των παραγόντων κινδύνου με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στην Ελλάδα τις τελευταίες δεκαετίες. Όμως, έκτοτε, έχουν συντελεστεί σημαντικές αλλαγές στις κοινωνικό – οικονομικές δομές αλλά και στις συνήθειες του Ελληνικού πληθυσμού.

Σύγχρονα δεδομένα που αφορούν τους τεκμηριωμένους αλλά και τους νεότερους παράγοντες κινδύνου και τη σχέση τους με την πρώτη εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου για τον Ελληνικό πληθυσμό, δημοσιεύτηκαν πολύ πρόσφατα για τον αστικό της Ελλάδας μετά την ολοκλήρωση της 10-ετούς παρακολούθησης των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ (Panagiotakos et al., 2014).

Πίνακας 1.1 Αποτελέσματα από την λογαριθμιστική παλινδρόμηση που εφαρμόστηκε για να εκτιμήσει το ελληνικό μοντέλο στη μελέτη CARDIO 2000.

	Σχετικός ΥΟΣ	Λό- 95% διάστημα εμπιστοσύνης
Υπέρταση (ναι έναντι όχι)	1.98	1.54 – 2.55
Σακχαρώδης διαβήτης (ναι έναντι όχι)	2.07	1.49 – 2.88
Υπερχοληστερολαιμία (ναι έναντι όχι)	3.72	2.93 – 4.73
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ (ναι έναντι όχι)	4.32	3.30 – 5.65
Μεσογειακή διαίτα (υιοθέτηση έναντι όχι)	0.43	0.33 – 0.55
Κατανάλωση αλκοόλ		
(1-2 ποτήρια / ημέρα έναντι καθόλου)	0.53	0.37 – 0.75
(3-4 ποτήρια / ημέρα έναντι καθόλου)	1.13	0.83 – 1.54
(+5 ποτήρια / ημέρα έναντι καθόλου)	1.96	1.13 – 3.42
Κατανάλωση καφέ		
(1-2 φλιτζάνια / ημέρα έναντι καθόλου)	0.58	0.42 – 0.93
(3-5 φλιτζάνια / ημέρα έναντι καθόλου)	0.96	0.62 – 1.48
(+5 φλιτζάνια / ημέρα έναντι καθόλου)	1.70	0.75 – 3.84
Κατάθλιψη (ναι έναντι όχι)	1.47	1.12 – 1.92
Σωματική άσκηση (ναι έναντι όχι)	0.69	0.54 – 0.89
Μορφωτικό επίπεδο		
(μέτριο έναντι χαμηλό)	1.41	1.07 – 1.87
(υψηλό έναντι χαμηλό)	0.69	0.59 – 0.81
Κάπνισμα (>1 τσιγάρα/ημέρα έναντι καθόλου)	1.25	1.06 – 2.45
Εισόδημα		
(μέτριο έναντι χαμηλό)	1.20	0.68 – 2.14
(καλό έναντι χαμηλό)	0.90	0.50 – 1.63
(πολύ καλό έναντι χαμηλό)	0.65	0.36 – 0.96

Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ ξεκίνησε το 2001 από την Α' Καρδιολογική κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών. Συμμετείχαν 3,042 ενήλικα άτομα (1,514 άνδρες και 1,528 γυναίκες), χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, κάτοικοι του νομού Αττικής.

Στους εθελοντές, που συμμετείχαν με ποσοστό αποδοχής κατά 78%, μετρήθηκαν κοινωνικο-οικονομικά, δημογραφικά, κλινικά, παρακλινικά, διατροφικά και ψυχομετρικά στοιχεία. Στόχος της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ ήταν να αποτιμηθεί ο επιπολασμός των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στον πληθυσμό και να συσχετισθούν διάφοροι παράγοντες με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (Panagiotakos et al., 2008). Πράγματι, η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, αφού ανέδειξε τη συχνότητα εμφάνισης στον πληθυσμό των παραγόντων κινδύνου και αφού αποτίμησε το χαμηλό βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα, ολοκλήρωσε το 10-ετή επανέλεγχο (2011-12), και ανέφερε αύξηση της 10-ετούς επίπτωσης (2002-12) της καρδιαγγειακής νόσου στο 17% για τον αστικό πληθυσμό, αλλά και ραγδαία αύξηση των νέων περιστατικών σε όλο και νεότερα άτομα (ακόμα και σε νεότερους των 40 ετών). Στους παράγοντες που σχετίζονται με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, κατατάχθηκαν οι κλασσικοί παράγοντες (το άρρεν φύλο, η ηλικία, η υπέρταση, ο διαβήτης, το κάπνισμα, τα αυξημένα επίπεδα CRP), ενώ προστατευτικοί παράγοντες προέκυψαν η εκπαίδευση και η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα (Panagiotakos et al., 2014).

Τα στοιχεία αυτά ανατρέπουν την κατάταξή της Ελλάδας στις χώρες χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και δημιουργούν άμεση ανάγκη για εφαρμογή πολιτικών υγείας που θα στοχεύουν στη αναχαίτιση της καρδιαγγειακής νόσου από τους επίσημους φορείς, τόσο στο επίπεδο της πρωτογενούς, όσο και στο επίπεδο της δευτερογενούς πρόληψης.

1.2 Παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση μιας νόσου αποκαλούνται τα χαρακτηριστικά εκείνα, που όταν τα φέρει το άτομο, αυξάνουν τις πιθανότητες να νοσήσει, σε σχέση με τις πιθανότητες που έχει να νοσήσει ένα άτομο, που δε φέρει τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Οι παράγοντες κινδύνου χωρίζονται σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους, με κριτήριο το αν μπορούν να αντιμετωπισθούν με κάποιον τρόπο

(π.χ. αλλαγή στον τρόπο ζωής) ή παραμένουν αμετάβλητοι σε όλη τη ζωή του ατόμου (π.χ. γονίδια). Οι πρώτοι, επειδή όταν αντιμετωπισθούν οδηγούν σε μείωση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου, αποτελούν βασικό στόχο των στρατηγικών πρόληψης (Kannel et al., 1976).

1.2.1 Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

1.2.1.1 Φύλο

Το άρρεν φύλο ιστορικά κατέχει υψηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με το θήλυ, ενώ αυτό αποδίδεται κυρίως στην προστασία που παρέχουν στις γυναίκες οι ορμόνες φύλου στην αναπαραγωγική ηλικία, μιας και η επιπτώσεις συγκλίνουν στις ηλικίες άνω των 55 ετών. Παρόλα αυτά οι νόσοι του καρδιαγγειακού συστήματος είναι η πρώτη αιτία θανάτου στις γυναίκες σε όλες τις ευρωπαϊκές χώρες. Σε ηλικία κάτω των 75 ετών 72% των γυναικών πεθαίνουν από καρδιαγγειακή νόσο, σε σύγκριση με τους άνδρες που αγγίζουν το 38%, αποδεικνύοντας ότι οι γυναίκες απλά αναβάλλουν τον κίνδυνο αντί να τον αποφύγουν εντελώς. (Perk et al 2012) Οι γυναίκες επίσης, αποτελούν μία υπο-ομάδα που τα τελευταία χρόνια παρουσιάζει αυξανόμενη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, επομένως, αποτελεί σημαντικό πεδίο ερευνητικού ενδιαφέροντος (Panagiotakos et al., 2014)

Στη μελέτη CARDIO 2000 μελετήθηκαν οι διαφορές που παρουσιάζουν τα 2 φύλα όσον αφορά την επίδραση των παραγόντων κινδύνου στην ανάπτυξη οξέος στεφανιαίου συνδρόμου σε έναν πληθυσμό της Μεσογείου. Βρέθηκε ένας, εξαρτώμενος από την ηλικία, υψηλότερος επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες (αναλογία συχνότητας 4:1 για άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα), επιβεβαιώνοντας τον υψηλότερο επιπολασμό της στεφανιαίας νόσου στους άνδρες ο οποίος έχει αναφερθεί και από άλλες μελέτες στο παρελθόν. Επιπλέον, η μελέτη επιβεβαιώνει την ευρέως αναγνωρισμένη καθυστέρηση των 5-15 ετών στη στεφανιαία θνησιμότητα και νοσηρότητας στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. Μεταξύ των συμβατικών παραγόντων κινδύνου, το οικογενειακό ιστορικό πρόωρης καρδιαγγειακής νόσου και υπερχοληστερολαιμίας, είχαν πιο σημαντική επίδραση στον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου στους άνδρες παρά στις γυναίκες. Αντιθέτως, η παρουσία αρτηριακής υπέρτασης και βραχυπρόθεσμων καταθλιπτικών

επεισοδίων (αρνητική επιρροή) και η υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής, καθώς και το επίπεδο τριτοβάθμιας εκπαίδευσης (θετική επιρροή), είχαν σημαντικά μεγαλύτερη συσχέτιση με το στεφανιαίο κίνδυνο στις γυναίκες (Chrysohoou et al. 2003)

Στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ διερευνώντας τα επίπεδα ομοκυστεΐνης, ενός νεότερου παράγοντα κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο, σε σχέση με τον τρόπο ζωής, ανευρέθηκαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Βέβαια, η μεγαλύτερη συσχέτιση αποδίδεται εν μέρη σε παράγοντες όπως το κάπνισμα και οι διαφορετικές διατροφικές συνήθειες. (Panagiotakos et al. 2005) Παρόλα αυτά δεν μπορούμε να αγνοήσουμε την παρουσία γενετικών παραγόντων που διαφοροποιούν τα επίπεδα ομοκυστεΐνης μεταξύ ανδρών και γυναικών (Ganji et al. 2003)

1.2.1.2 Ηλικία

Η αύξηση της ηλικίας προκαλεί αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, κυρίως λόγω του μεγαλύτερου χρονικού διαστήματος κατά το οποίο δρα τόσο η αθηροσκληρωτική διαδικασία, αλλά και γιατί αυξάνεται η επίπτωση και των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης. Τα τελευταία χρόνια όμως παρατηρείται μείωση στη μέση ηλικία εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου, γεγονός που θα μπορούσε να εκτοξεύσει το κόστος της νόσου αν δεν αναχαιτιστεί άμεσα (Panagiotakos et al., 2008).

1.2.1.3 Οικογενειακό ιστορικό

Γενετική προδιάθεση είναι το αποτέλεσμα γονιδιακών μεταλλάξεων, οι οποίες μεταβάλλουν τη βιολογική λειτουργία που αρχικά εκφράζεται από ένα συγκεκριμένο γονίδιο και αυξάνουν την προδιάθεση ενός ατόμου για μία συγκεκριμένη ασθένεια. Αυτές οι μεταλλάξεις είναι γνωστές ως γενετικοί πολυμορφισμοί. Υπάρχουν αρκετοί πολυμορφισμοί οι οποίοι έχουν συνδεθεί με την έναρξη της καρδιαγγειακής νόσου και όλο και περισσότεροι ανακαλύπτονται κάθε μέρα. Εκτός από τα γονίδια που προδιαθέτουν άμεσα για καρδιαγγειακή νόσο υπάρχουν και άλλα που προδιαθέτουν για τους αιτιολογικούς παράγοντες της νόσου π.χ. για σακχαρώδη διαβήτη, υπερλιπιδαιμία και αρτηριακή υπέρταση, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο για την εμφάνιση της. Στη μελέτη των Broeckel et al, μετά από ανάλυση ολόκληρου του γονιδιώματος σε 513 οικογένειες για την ανεύρεση των υπευθύνων γονιδίων της

στεφανιαίας νόσου καθώς και των γονιδίων για τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, φάνηκε ότι για τη στεφανιαία νόσο υπάρχουν ανεξάρτητα γονίδια από τα γονίδια της υπέρτασης, της υπερλιπιδαιμίας και του σακχαρώδους διαβήτη, επιβεβαιώνοντας την ύπαρξη του οικογενειακού ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου. (Broeckel et al, 2002). Αυτή η έμμεση προδιάθεση μπορεί επίσης να προδιαθέτει το άτομο προς μία μη υγιεινή συμπεριφορά, όπως η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ ή το κάπνισμα. Επίσης υπάρχουν γονίδια που προδιαθέτουν τα άτομα σε ψυχολογικές ή φυσικές συμπεριφορές που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο, π.χ. η κατάθλιψη.

Από τα παραπάνω διαπιστώνουμε ότι το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου είναι ισχυρός προδιαθεσιακός παράγοντας για την εκδήλωση καρδιαγγειακού συμβάντος κυρίως γιατί εσωκλείει τη γονιδιακή προδιάθεση του ατόμου να φέρει παράγοντες κινδύνου και να εκδηλώσει τη νόσο. (Woodward et al., 2007).

Η μελέτη CARDIO 2000, αποτελεί μία από τις λίγες μελέτες που έχουν διερευνήσει την επίδραση του οικογενειακού ιστορικού σε κάθε φύλο ξεχωριστά. Μεταξύ των συμβατικών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, το οικογενειακό ιστορικό πρόωρης καρδιαγγειακής νόσου και η υπερχοληστερολαιμία είχαν την πιο σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο ανάπτυξης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου στους άνδρες περισσότερο από τις γυναίκες. (Chrysoshoou et al, 2003)

Σε μία μεγάλη μετανάλυση 22 μελετών, προοπτικών, συγχρονικών και ασθενών μαρτύρων, το οικογενειακό ιστορικό του γονέα ήταν στατιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου ανεξάρτητα από το φύλο του γονέα. Όσον αφορά την ηλικία, περισσότερο επιβαρυντικός παράγοντας θεωρήθηκε εάν η ηλικία της μητέρας ήταν μικρότερη από 60 χρονών και του πατέρα μικρότερη από 55 χρονών. Όσον αφορά το φύλο του παιδιού, φάνηκε ότι ο γιοί είχαν παρόμοιο κίνδυνο ανεξάρτητα από το ποιος γονέας είχε το ιστορικό της νόσου, ενώ οι κόρες είχαν υψηλότερο κίνδυνο εάν είχαν ιστορικό από τη μητέρα τους (Weijmans et al, 2015).

Στη συγκεκριμένη μελέτη, χρησιμοποιήθηκε ο πληθυσμός της μελέτης Framingham με σκοπό να προσδιοριστεί εάν το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου του γονέα μπορεί να προβλέψει την πιθανότητα νόσου στους απογόνους, ανεξάρτητα από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου. Συμπεριλήφθηκαν και παρακολουθήθηκαν για 8 χρόνια, οι συμμετέχοντες από την Framingham Offspring Study ηλικίας 30 χρόνων

και άνω, οι οποίοι ήταν ελεύθεροι νόσου και για τους οποίους οι δύο γονείς συμμετείχαν στην αρχική ομάδα. Μεταξύ των 2302 ανδρών και γυναικών (μέση ηλικία, 44 έτη) που έλαβαν μέρος στη μελέτη, 164 άνδρες και 79 γυναίκες είχαν καρδιαγγειακό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που δεν είχαν γονείς με καρδιαγγειακή νόσο, άτομα με τουλάχιστον 1 γονέα και με πρόωρη καρδιαγγειακή νόσο (ηλικία έναρξης <55 ετών στον πατέρα, <65 ετών στη μητέρα) είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για εκδήλωση της νόσου. Γονείς χωρίς πρώιμη εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου και γονείς με στεφανιαία νόσο έχουν ασθενέστερη συσχέτιση με την εκδήλωση της νόσου στους απογόνους. (Lloyd-Jones et al,2004)

Σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων ηλικίας, 45-70 ετών, που ζουν στη Στοκχόλμη, Σουηδία διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ οικογενειακού ιστορικού στεφανιαίας νόσου και του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Στη μελέτη έλαβαν μέρος 1091 άνδρες και 531 γυναίκες ασθενείς που είχαν για πρώτη φορά οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και είχαν επιζήσει τουλάχιστον 28 ημέρες μετά το έμφραγμα τους. Η ομάδα ελέγχου επιλέχθηκε τυχαία από τον πληθυσμό από τον οποίο προήλθαν οι ασθενείς. Βρέθηκε συνεργιστική αλληλεπίδραση του καπνίσματος και του υψηλού λόγου λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) και υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) (> 4.0) με το οικογενειακό ιστορικό, σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου. Ομοίως, σε άνδρες βρήκαμε αποδείξεις για αλληλεπίδραση του οικογενειακού ιστορικού στεφανιαίας νόσου και σακχαρώδη διαβήτη. Η μελέτη μας δείχνει ότι το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου δεν είναι μόνο ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για το έμφραγμα του μυοκαρδίου και στα δύο φύλα, αλλά ότι η επίδρασή της είναι συνεργιστική και με άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. (Leander et al,2001)

Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει την ύπαρξη σύνδεσης ανάμεσα στην αντίληψη του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο των ατόμων με οικογενειακό ιστορικό για τη νόσο, καθώς και το βαθμό προσκόλλησης στα μέτρα που πρέπει να υιοθετήσουν προκειμένου να μειώσουν τον κίνδυνο για την καρδιαγγειακή νόσο. Στο άρθρο των Imes et al, αναφέρεται θετική συσχέτιση της καρδιαγγειακής νόσου και της αντίληψης του κινδύνου. Παρόλα αυτά, παρατηρήθηκε ασυνέπεια στην αλλαγή συμπεριφοράς των ατόμων με οικογενειακό ιστορικό, όσον αφορά την υγεία τους και τα μέτρα που πρέπει να υιοθετήσουν προκειμένου να μειώσουν τον κίνδυνο. Κατά συνέπεια η

ευαισθητοποίηση ενός ατόμου για τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακή νόσου λόγω του θετικού ιστορικού, δεν αποτελεί επαρκή ικανότητα πρόβλεψης των αλλαγών στην υγεία που σχετίζονται με τη συμπεριφορά του. Περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για να εξηγήσουν καλύτερα τις διαδικασίες με τις οποίες η αντίληψη του κινδύνου λόγω του οικογενειακού ιστορικού της καρδιαγγειακής νόσου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να επηρεάσουν τις αλλαγές συμπεριφοράς που αφορούν την υγεία. Φαίνεται ότι η ύπαρξη του οικογενειακού ιστορικού και η αντίληψη του προσωπικού κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα είναι αναγκαίες αλλά όχι επαρκείς προϋποθέσεις για να αλλάξει η συμπεριφορά που σχετίζεται με την υγεία σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. (Imes et al, 2014)

Η αυξημένη συγκέντρωση των εκδηλώσεων της καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα της ίδιας οικογένειας έχει όπως είδαμε αναγνωριστεί και τεκμηριωθεί με μεγάλες προοπτικές και ασθενών-μαρτύρων μελέτες, οι οποίες σε διδύμους έχουν υπολογίσει την κληρονομικότητα στο 50-60%. Η κατανόηση της γενετικής βάσης της καρδιαγγειακή νόσου θα παρέχει όχι μόνο γνώσεις σχετικά με την παθογένεια της νόσου, αλλά και μια βάση για την ανάπτυξη προληπτικών και θεραπευτικών στρατηγικών. Η διερεύνηση της γενετικής βάσης της νόσου έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα δύσκολο και δαπανηρό έργο, λόγω των ετερογένειας των κλινικών εκδηλώσεων και της πολύπλοκης παθοφυσιολογίας της, που περιλαμβάνουν τόσο τη γενετική, όσο και περιβαλλοντικούς παράγοντες και τις αλληλεπιδράσεις τους. Μαζί με την ταχεία πρόοδο της μοριακής τεχνολογίας και της γενετικής με τη συνεχή μελέτη του γονιδιώματος, η πρόσφατη δεκαετία έχει γνωρίσει τεράστια πρόοδο στον τομέα της κατανόησης της καρδιαγγειακής νόσου.

Μονογονιδιακά χαρακτηριστικά αλλά και μονήρεις νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) είναι υπεύθυνοι για την κληρονομικότητα της καρδιαγγειακής νόσου. Οι SNPs χρησιμεύουν ως υψηλής πυκνότητας γονιδιωματικοί δείκτες για ολόκληρο το γονιδίωμα. Οι εξελίξεις των μικροσίπ υψηλής πυκνότητας που περιέχουν τα εκατομμύρια των SNPs, η αναλυτική τεχνολογία υψηλής απόδοσης, και τα ισχυρά εργαλεία εξόρυξης δεδομένων βιοστατιστικής επέτρεψαν ευρείες μελέτες συσχέτισης γονιδιώματος (Gene Wide Association Studies-GWAS). Οι GWAS είναι εξετάσεις πολλών κοινών γενετικών παραλλαγών σε διάφορα άτομα για να δούμε αν υπάρχει κάποια παραλλαγή που να σχετίζεται με ένα χαρακτηριστικό. Οι GWAS συνήθως

επικεντρώνονται στην συσχέτισεις μεταξύ πολυμορφισμών μονού νουκλεοτιδίου (SNPs) και των χαρακτηριστικών μίας νόσου.

Οι νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί συνδέονται με την εκδήλωση της καρδιαγγειακής νόσου μέσω μηχανισμών όπως η ρύθμιση της ομοιοστασίας των λιπιδίων (αυξάνουν την υψηλής πυκνότητας χοληστερόλη –LDL, ή τα τριγλυκερίδια, μειώνουν τη χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλη-HDL), μεταβάλλουν τα επίπεδα φλεγμονωδών ή θρομβωτικών μορίων που λαμβάνουν μέρος στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας και καθορίζουν ακόμη και την ανταπόκριση στις θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Για να υπολογιστεί η πιθανότητα καρδιαγγειακού κινδύνου με βάση τους γνωστούς μέχρι τώρα γενετικούς πολυμορφισμούς, δημιουργήθηκαν τα σκορ γενετικού κινδύνου – Genetic Risk Scores (GRS) τα οποία συνοψίζουν τη συνολική επίδραση των διαφόρων πολυμορφισμών μονού νουκλεοτιδίου (SNPs) σε γονίδια που συνδέονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, είτε μέσω της ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου, είτε μέσω της εμφάνισης παραγόντων κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο.

Σε σύγκριση με τις παραδοσιακά μοντέλα αξιολόγησης του καρδιαγγειακού κινδύνου τα πλεονεκτήματα των GRS είναι εμφανή και περιλαμβάνουν τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: (1) το GRS είναι εξαιρετικά σταθερό σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Η πληροφορία αυτή επιτρέπει την έγκαιρη αναγνώριση των ατόμων που βρίσκονται σε κίνδυνο και την εφαρμογή παρέμβασης για έγκαιρη πρόληψη (2) Η σημερινή τεχνολογία επιτρέπει την ταυτόχρονη μέτρηση μεγάλων αριθμών γενετικών παραλλαγών (3) Η παρουσία συγκεκριμένων αλληλόμορφων γονιδίων μπορεί να παρέχει πληροφορίες σχετικά με στοχευμένες προληπτικές παρεμβάσεις και (4) Οι περισσότεροι από τους SNPs που προσδιορίζονται από ευρείες μελέτες συσχέτισης γονιδιώματος (GWAS) δεν συσχετίζονται με τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου. Οι SNPs με βάση το σκορ γενετικού κινδύνου (GRS), παρέχουν συμπληρωματικές πληροφορίες για την πρόβλεψη του κινδύνου. Παρόλα αυτά τα αποτελέσματα των μελετών για την προσθήκη των GRS στους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου είναι αντικρουόμενα (Dai et al, 2016)

Η σύνδεση του σκορ γενετικού κινδύνου με τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου διερευνήθηκε στη μελέτη EPIC. Η επίδραση των αλληλομόρφων γονιδίων υψηλού κινδύνου σε εννέα τεκμηριωμένους πολυμορφισμούς μονών νουκλεοτιδίων (SNPs) για στεφανιαία νόσο, προσδιορίστηκαν σε 494 ασθενείς με στεφανιαία νόσο

και σε 1345 μάρτυρες. Το GRS συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Η επίπτωση της στεφανιαίας νόσου ήταν κατά 1,74 φορές υψηλότερη στο άνω πεμπτημόριο του GRS σε σχέση με το χαμηλότερο πεμπτημόριο. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μια αλληλουχία 9 SNPs είναι στατιστικά σημαντικά προγνωστική για τη στεφανιαία νόσο. (Yiannakouris et al 2012)

Στη μελέτη Malmö Diet and Cancer, μία προοπτική μελέτη 23.595 ατόμων, διερευνήθηκε εάν ένα καθιερωμένο σκορ γενετικού κινδύνου (GRS27) και μία παραλλαγή (GRS50) μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της πρόβλεψης στεφανιαίας νόσου και κατά πόσον τα GRS είναι ανεξάρτητα της αναφοράς από τον ασθενή οικογενειακού ιστορικού στεφανιαίας νόσου. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης για 14,4 χρόνια κατά μέσο όρο, 2213 συμμετέχοντες εκδήλωσαν για πρώτη φορά στεφανιαία νόσο. Μετά από προσαρμογή για τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου, τόσο το GRS27 όσο και το GRS50 συνδέθηκαν με την παρουσία καρδιαγγειακής νόσου. Η προσθήκη 23 πολυμορφισμών μονών νουκλεοτιδίων (SNPs) στο GRS27 βελτίωσε στατιστικά σημαντικά την πρόβλεψη κινδύνου. Περαιτέρω προσαρμογή για το αναφερόμενο οικογενειακό ιστορικό δεν άλλαξε τις εκτιμήσεις κινδύνου είτε στο GRS27 ή στο GRS50. Η προσθήκη GRS50 στους ήδη υπάρχοντες παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένου και του οικογενειακού ιστορικού, βελτίωσε τη διάκριση των ατόμων σε υψηλού ή χαμηλού κινδύνου ($P < 0,0001$). Οι συμμετέχοντες κάτω από τη μέση ηλικία, με υψηλό GRS50 είχαν 2,4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο από ό, τι τα άτομα με χαμηλό GRS50. (Tada et al, 2015).

Το γονιδιακό υπόβαθρο της καρδιαγγειακής νόσου μέσω της ύπαρξης κληρονομικότητας στους επιμέρους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου, όπως αυτός της παχυσαρκίας, διερευνήθηκε μέσω μίας κλίμακας υγιεινής διατροφής και το πώς αυτή τροποποιεί τη σύνδεση μεταξύ γονιδίων και παχυσαρκίας. Συνολικά 32 γενετικοί πολυμορφισμοί μονών νουκλεοτιδίων (SNPs) που αφορούν το δείκτη μάζας σώματος (BMI) και την αναλογία μέσης-ισχίων (WHR) διερευνήθηκαν, και τα σκορ γενετικού κινδύνου (GRSs) υπολογίστηκαν από 18 μελέτες κοορτής, με 68.317 συμμετέχοντες. Το διατροφικό σκορ υπολογίστηκε με βάση την αυτο-αναφερόμενη πρόσληψη από δημητριακά ολικής αλέσεως, ψάρια, φρούτα, λαχανικά, ξηροί καρποί / σπόροι (ευνοϊκοί) και κόκκινο κρέας / επεξεργασμένα κρέατα, γλυκά, ζαχαρούχα ποτά και τηγανητές πατάτες (δυσμενείς). Η μετα-ανάλυση χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει τη συσχέτιση του κάθε GRS με το BMI και το WHR προσαρμοσμένο

για BMI, και την τροποποίηση μέσω της διατροφής των SNPs με BMI και WHR προσαρμοσμένο για BMI. Παρατηρήθηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις ($P = 0,006$ έως $0,04$) μεταξύ της βαθμολογίας στη διατροφή και WHR-GRS (αλλά όχι BMI-GRS), δύο γενετικούς τόπους WHR και δύο γενετικούς τόπους για BMI και την αντίστοιχη WHR προσαρμοσμένη για BMI. Παρά το γεγονός ότι τα μεγέθη αυτών των αλληλεπιδράσεων ήταν μικρά, τα δεδομένα μας έδειξαν ότι η σύνδεση μεταξύ γενετικής προδιάθεσης και παχυσαρκίας ήταν ισχυρότερη με μια πιο υγιεινή διατροφή.(Nettleton et al, 2015)

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί έναν από τους βασικούς παράγοντες κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο. Η κληρονομικότητα που εμφανίζει ο σακχαρώδης διαβήτης έχει αποδειχθεί μέσα από σημαντικές μελέτες, οι οποίες δείχνουν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔΤ2), ο οποίος εξαρτάται από γενετικούς αλλά και περιβαλλοντικούς παράγοντες, τείνει να συγκεντρώνεται στις οικογένειες. Έτσι, ο κίνδυνος για ΣΔΤ2 αυξάνεται, όταν υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό της νόσου. Περίπου 15-25% των συγγενών πρώτου βαθμού των ασθενών με ΣΔΤ2 αναπτύσσουν είτε μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη είτε σακχαρώδη διαβήτη. Όταν ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη και η δυσανεξία στη γλυκόζη μελετήθηκαν τόσο συγχρονικά όσο και διαχρονικά, σε μία ομάδα από 199 απογόνους της συζύγων διαβητικών γονέων, η εμφάνιση του ΣΔΤ2 πλησίασε το 60% μέχρι την ηλικία των 60 ετών. Το ποσοστό για το διαβήτη έχει δείχθει ότι διαφέρει μεταξύ μονοζυγωτικών και διζυγωτικών δίδυμων. Έτσι, κυμαίνεται μεταξύ 35% και 58% μεταξύ των μονοζυγωτικών διδύμων, με αύξηση στο 88% όταν περιλαμβάνεται η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, και 17% έως 20% μεταξύ των διζυγωτικών διδύμων.(Dedoussis et al, 2007)

1.2.2 Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Οι τροποποιήσιμοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι ο βασικός στόχος των στρατηγικών πρόληψης της νόσου, γιατί μέσα από τη διαχείρισή τους είναι εφικτή μία σημαντική μείωση του ατομικού καρδιαγγειακού κινδύνου.

1.2.2.1 Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης θεωρείται εξαιρετικά επιβαρυντικός παράγοντας για την εκδήλωση καρδιαγγειακή νόσου αφού σχεδόν τετραπλασιάζει τον κίνδυνο

εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου, ενώ ταυτόχρονα η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου των διαβητικών ατόμων (Pitsavos et al, 2002)

Μια μετανάλυση μελετών που περιελάμβαναν εντατική ρύθμιση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα, σε σύγκριση με συμβατική ρύθμιση σακχάρου, έδειξε μια σημαντική μείωση στα μη θανατηφόρα εμφράγματα και στα καρδιαγγειακά συμβάματα, αλλά κανένα αποτέλεσμα στα εγκεφαλικά ή στη συνολική θνητότητα. (Turnbull et al 2009).

1.2.2.2 Αρτηριακή Υπέρταση

Η μελέτη Framingham ήταν η πρώτη που επιβεβαίωσε την επιβαρυντική επίδραση της αρτηριακής υπέρτασης στον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Kannel et al, 2000). Οι υπερτασικοί ασθενείς έχουν σημαντικά αυξημένους δείκτες φλεγμονής (όπως C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και ινωδογόνο) που προάγουν την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου, ενώ ταυτόχρονα η υπέρταση προκαλεί μείωση της ελαστικότητας των αγγείων (Pitsavos et al., 2002).

Όσο αναφορά την επίδραση της υπέρτασης στην αθηρωματική πλάκα σε άνδρες με στεφανιαία νόσο, μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά 10mmHg μείωσε τον κίνδυνο της ανάπτυξης νέας βλάβης κατά 60%, σε άνδρες με μέσο όρο ηλικίας τα 54,5 χρόνια. (Wendy J et al. 1991)

Τέλος στη μελέτη INTERSTROKE μία μελέτη 3000 ασθενών-μαρτύρων από 22 χώρες , η παρουσία του ιστορικού υπέρτασης είχε την πιο στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. (O'Donnell et al 2010)

1.2.2.3 Υπερλιπιδαιμία

Τα λιπίδια όπως η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια δεσμεύονται σε διάφορες πρωτεΐνες που λέγονται αποπρωτεΐνες για να δημιουργήσουν τις λιποπρωτεΐνες. Σε αντίθεση με τις υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL) οι μικρές, πυκνές λιποπρωτεΐνες (LDL) έχουν ισχυρή αθηρογόνο δράση.

Η μελέτη των Επτά Χωρών, ήταν η πρώτη που παρατήρησε στο 25-ετές χρονικό διάστημα παρακολούθησης, ότι η στεφανιαία νόσος ήταν συχνότερη σε άτομα που έπασχαν από υπερλιπιδαιμία, καθιστώντας την σταδιακά το σημαντικότερο θεραπευτικό στόχο στη σύγχρονη καρδιολογία (Perk et al., 2012). Τα αυξημένα επίπεδα της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης προκαλούν αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και η υψηλής πυκνότητας χοληστερόλη είναι βασικό συμμετέχον μόριο στη αθηρωμάτωση.

1.2.2.4 Κάπνισμα

Το κάπνισμα είναι ένας από τους πρώτους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που αναγνωρίστηκε στη βιβλιογραφία, ενώ οι αρνητικές του δράσεις στον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι πολλαπλές (ανελαστικότητα των τοιχωμάτων των αγγείων, οξειδωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, αύξηση της φλεγμονής). Ο σχηματισμός της αθηρωματικής πλάκας δεν είναι ποτέ πλήρως αναστρέψιμος και ένας καπνιστής δε θα φτάσει ποτέ το επίπεδο κινδύνου του μη καπνιστή όσο αφορά τη καρδιαγγειακή νόσο. Τα οφέλη της διακοπής του καπνίσματος έχουν μελετηθεί ευρέως, κατατάσσοντας την στο πιο σημαντικό προληπτικό μέτρο μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η διακοπή του καπνίσματος είναι σε θέση να προκαλέσει άμεση μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στα άτομα, με σημαντική μείωση της νοσηρότητας μέσα στους πρώτους 6 μήνες. (Perk et al 2012). Μια μελέτη παρατήρησης 50 ετών σε Βρετανούς γιατρούς έδειξε ότι η ηλικία διακοπής του καπνίσματος έχει μεγάλη σημασία για την επιβίωση. Αυτοί που διέκοψαν μεταξύ 35 και 44 ετών είχαν την ίδια επιβίωση με αυτούς που δεν κάπνισαν ποτέ. (Doll et al 2004)

1.2.2.5 Καθιστική ζωή

Η καθιστική ζωή θεωρείται καθιερωμένος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου, μιας και 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).

Η τακτική φυσική δραστηριότητα και η αερόβια άσκηση έχουν συσχετισθεί με μειωμένο κίνδυνο για θανατηφόρο και μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου σε υγιή άτομα, σε άτομα υψηλού κινδύνου από το καρδιαγγειακό, και σε καρδιαγγειακούς ασθενείς, σε όλες τις ηλικίες, αποτελώντας έτσι ένα σημαντικό μη φαρμακευτικό εργαλείο για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. (Perk et al 2012)

Επιπλέον η φυσική άσκηση αποτελεί βασικό συστατικό για την αύξηση της ενεργειακής δαπάνης και κατά συνέπεια για τη ρύθμιση του σωματικού βάρους.

1.2.2.6 Παχυσαρκία

Πάνω από δύο 10-ετίες η παχυσαρκία έχει καταγραφεί ως μείζων παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου (Kannel et al., 2000) και μάλιστα τόσο ισχυρός που φαίνεται

να προάγει την αθηροσκλήρωση ήδη από νεαρές ηλικίες. Υπάρχει μια θετική γραμμική συσχέτιση του δείκτη μάζας σώματος με την θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, κατά συνέπεια παχύσαρκοι αλλά και υπέρβαροι έχουν αυξημένο κίνδυνο για θάνατο από καρδιαγγειακή νόσο. Μελέτες έχουν δείξει ότι ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός είναι ένα μεταβολικά ενεργό ενδοκρινές όργανο ικανό να συνθέτει και να απελευθερώνει στη κυκλοφορία ένα σημαντικό αριθμό ενώσεων πρωτεϊνικών και μη που παίζουν ρόλο στη καρδιαγγειακή ομοιοστασία, καθώς επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση την χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και την αντίσταση στην ινσουλίνη. (Perk et al. 2012)

1.2.2.7 Διατροφή

Μετά τη μελέτη των Επτά Χωρών που ανέδειξε το ρόλο της διατροφής, μία ακόμη κορυφαία

πολυκεντρική μελέτη θέλησε να εξετάσει τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Η μελέτη INTERHEART, που παρά την αναδρομική της μεθοδολογία κατέχει σημαντική θέση στη σύγχρονη καρδιολογική

Διατροφή και Υγεία: ιστορική αναδρομή

Η σχέση διατροφής και Υγείας είναι γνωστή από την αρχαιότητα. Ο Ιπποκράτης (460 π.Χ.) διέτύπωσε με τον ακόλουθο τρόπο τις προϋποθέσεις της καλής υγείας:

«Η θετική υγεία απαιτεί γνώση της πρωτογενούς σύστασης του ατόμου (...γενετική) και των δυνατοτήτων διαφόρων τροφίμων, τόσο εκείνων που ενυπάρχουν, όσο και εκείνων που προέρχονται από τη δεξιότητα του ανθρώπου (επεξεργασία)...»

Η επιδημιολογική έρευνα ανέδειξε το ρόλο της υγιεινής των τροφίμων στην «καλή» υγεία (συντήρηση τροφών, ασφάλεια στην παραγωγή κλπ)

Η επιδημιολογική μελέτη των Επτά Χωρών (Ance Keys) ανέδειξε το ρόλο της Μεσογειακής Διατροφής στην «καλή» υγεία.

Δεκάδες κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες ενίσχυσαν το ρόλο της Διατροφής στην «καλή» υγεία.

500 – 400 π.Χ.

1900

1960-70

1990-2010

επιδημιολογία, ανέδειξε το ρόλο της υγιεινής δίαιτας στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Η μελέτη περιλάμβανε 5,761 ασθενείς με πρώτη εκδήλωση Οξέος Εμφράγματος του Μυοκαρδίου (ΟΕΜ) από 52 χώρες και 10,646 υγιείς, εξομοιωμένους ως προς το φύλο, την ηλικία και τον τόπο διαμονής. Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης, ο αποδοτέος στην ανθυγιεινή διατροφή (δηλ. αραιή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ) κίνδυνος ήταν 30% (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης 26% - 35%) (Iqbal et al., 2008). Αυτό μεταφράζεται ως εξής: εάν ο πληθυσμός στο σύνολό του υιοθετούσε υγιεινές

διατροφικές συνήθειες, 30 από τους 100 καρδιολογικούς ασθενείς θα ήταν ελεύθεροι νόσου. Στο τελικό υπόδειγμα της μελέτης INTERHEART δεν αξιολογήθηκε η επίδραση των διατροφικών προτύπων, αλλά μόνο συγκεκριμένων ομάδων τροφίμων, γεγονός που μπορεί να οδηγεί σε υπο-εκτίμηση της συνολικής επίδρασης της δίαιτας, λόγω της πιθανής συνεργικής επίδρασης των τροφίμων που καταναλώνονται ταυτόχρονα (π.χ. όσπρια, ψάρια, δημητριακά κ.ά.).

Για την αποτύπωση του ρόλου της διατροφής στην πρόγνωση της καρδιαγγειακής νόσου, απαιτούνται προοπτικές μελέτες παρατήρησης στις οποίες το δείγμα αποτελούν άτομα ελεύθερα καρδιαγγειακής νόσου, στην αρχή της δειγματοληψίας. Η καταγραφή των διατροφικών συνηθειών θα πρέπει να έχει γίνει οπωσδήποτε από την αρχή του χρόνου παρακολούθησης, ώστε να συσχετισθεί στη συνέχεια με τον κίνδυνο εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου. Τα μέχρι τώρα δεδομένα στη βιβλιογραφία που προκύπτουν από προοπτικές μελέτες που εξέτασαν το ρόλο της διατροφής στον καρδιαγγειακό κίνδυνο δεν εστιάζει σε συγκεκριμένα τρόφιμα ή διατροφικά πρότυπα. Σε προοπτική μελέτη που εστίασε στον κίνδυνο εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (Fung et al., 2004), χρησιμοποιήθηκαν τα διατροφικά δεδομένα από 71,768 γυναίκες χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη, τα οποία μέσω παραγοντικής ανάλυσης ανέδειξαν δύο σημαντικούς παράγοντες: το "υγιεινό" και το "δυτικό" πρότυπο. Μετά από 14 έτη παρακολούθησης, ο κίνδυνος του ανώτερου σε σχέση με το κατώτερο πεμπτημόριο προσκόλλησης στη δυτικού τύπου δίαιτα ήταν 1.58 φορές μεγαλύτερος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1.15,2.15) για την εμφάνιση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και 1.56 φορές μεγαλύτερος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης: 1.05,2.33) για την εμφάνιση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Παρόλο που η χρήση της παραγοντικής ανάλυσης είναι κοινώς αποδεκτή στην ανάδειξη διατροφικών προτύπων, θεωρείται υποκειμενική και στερείται δυνατότητας γενίκευσης, ειδικά εάν το δείγμα δεν είναι αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού αναφοράς. Λαμβάνοντας υπόψη ότι το δείγμα είναι αποκλειστικά γυναίκες, η παρούσα μελέτη δεν μπορεί να γενικεύσει τα ενδιαφέροντα αποτελέσματα στους άνδρες.

Όσον αφορά στη Μεσογειακή διατροφή, 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). Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν το δείκτη MeDi που περιλαμβάνει ερωτήσεις για τα βασικά χαρακτηριστικά της Μεσογειακής Δίαιτας με σκοπό να αξιολογήσει την προσκόλληση στο πρότυπο. Επιπλέον, το ελληνικό τμήμα της μελέτης Prospective Investigation of Cancer (EPIC), παρουσίασε παρόμοια αποτελέσματα, με δείκτη που αποτιμούσε εννέα ομάδες τροφίμων. Συγκεκριμένα, μεγαλύτερος βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα συσχετίστηκε με 25% μείωση της θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο (Trichopoulou et al., 2003). Σε μελέτη με 4.9 έτη παρακολούθησης των 13,609 υγιών συμμετεχόντων, ένα σκορ με κλίμακα εννέα βαθμών, χρησιμοποιήθηκε για να αποτιμήσει την προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα. Για αύξηση δύο βαθμών στην κλίμακα, ο διορθωμένος σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου ήταν 0.80 (95%ΔΕ: 0.62 - 1.02) (27). Στη μελέτη Melbourne Collaborative Cohort, οι 40,653 συμμετέχοντες παρακολουθήθηκαν για 10.4 χρόνια και βρέθηκε πως ο μεγαλύτερος βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα (ανώτερο έναντι κατώτερου τεταρτημορίου) οδηγεί σε μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 0.51 φορές (95%Διάστημα Εμπιστοσύνης: 0.30 - 0.88) (Hariss et al., 2007).

Στη μελέτη Women's Health, διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ του καρδιαγγειακού κινδύνου και της υιοθέτησης των διατροφικών οδηγιών για τη διαχείριση της υπέρτασης (συχνή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής άλεσης, οσπρίων, ημι-αποβουτυρωμένων γαλακτοκομικών και αραιής κατανάλωσης κόκκινου κρέατος και νατρίου), της γνωστής δίαιτας DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Η υιοθέτηση της δίαιτας DASH μείωσε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Fitzgerald et al., 2012), καθώς οι γυναίκες που βρίσκονταν στα δύο ανώτερα πεμπτημόρια είχαν 12–23% μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ($P_{\text{trend}} = 0.04$) σε σχέση με τις γυναίκες στα δύο κατώτερα πεμπτημόρια.

Παράλληλα με την επίδραση διεθνών διατροφικών προτύπων στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, σταχυολογήθηκαν και μελέτες που διερεύνησαν τη συσχέτιση διατροφικών προτύπων βασισμένων σε εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες με την καρδιαγγειακή ομοιότητα. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές της μελέτης Whitehall II, συσχέτισαν το διατροφικό δείκτη Alternate Healthy Eating Index (AHEI) που δημιουργήθηκε για να αξιολογήσει την προσκόλληση στις διατροφικές οδηγίες των ΗΠΑ, με τον κίνδυνο

θανάτου από καρδιαγγειακή νόσο. Αφού έγινε διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, οι συμμετέχοντες που βρίσκονταν στο ανώτερο τριτημόριο του AHEI σκορ είχαν 0.58 φορές μικρότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με το κατώτερο τριτημόριο (Akbaraly et al., 2011). Σε δείγμα 62,284 υγιών γυναικών από τη μελέτη Nurses' Health και 42,382 υγιών ανδρών από τη μελέτη Health Professionals Follow-Up που παρακολουθήθηκαν από το 1986 έως το 2006, ο δείκτης Overall Nutritional Quality Index (ONQI) υπολογίστηκε για να αξιολογήσει την προσκόλληση σε ένα υγιεινοδαιτητικό πρότυπο. Το ONQI σκορ (μεγαλύτερο σκορ, μεγαλύτερη προσκόλληση) 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 (ΣΚ=0.77, 95%ΔΕ:0.70 - 0.85), έπειτα από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (Chiune et al., 2011). Ο δείκτης ONQI περιλαμβάνει μεγάλη ποικιλία τροφίμων αλλά αντανάκλα την προσκόλληση στις διατροφικές οδηγίες των ΗΠΑ, επομένως δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί εύκολα σε άλλους πληθυσμούς. Στα 18,062 άτομα που συμμετείχαν στην τέταρτη μελέτη TROMSØ, οι διατροφικές συνήθειες αποτιμήθηκαν με τη χρήση του δείκτη SmartDiet, που περιλάμβανε 13 ερωτήσεις για την πρόσληψη λίπους, διαιτητικών ινών, φρούτων και λαχανικών (Hansen-Krone et al., 2012) Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η προσκόλληση σε ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο (σκορ στο ανώτερο τριτημόριο) συσχετίστηκε με 17% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης Οξέος Εμφράγματος Μυοκαρδίου (ΣΚ: 0.83, 95%ΔΕ: 0.66 - 1.06 σε σύγκριση με το κατώτερο τριτημόριο). Μία πιθανή εξήγηση της ενδεικτικής συσχέτισης του διατροφικού προτύπου και του καρδιαγγειακού κινδύνου έγκειται στην απουσία ερωτήσεων του δείκτη SmartDiet για ομάδες τροφίμων που έχουν ξεκάθαρη συσχέτιση με την καρδιαγγειακή νόσο, όπως τα ψάρια, το κρέας και τα προϊόντα του. Τέλος, σε μελέτη που έλαβε χώρα στην Ιαπωνία, η διαιτητική πληροφορία συλλέχθηκε από 40,547 συμμετέχοντες με ελεύθερο ατομικό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Η Ανάλυση Κυρίων Συνιστωσών (πολυμεταβλητή στατιστική ανάλυση που εφαρμόζεται για να αναδείξει πρότυπα, χρησιμοποιώντας τη διακύμανση της διατροφικής πληροφορίας σε αντίθεση με την παραγοντική ανάλυση που



Εικόνα 1.11. Αναγνώριση του σημαντικού ρόλου της διατροφής στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. *Πηγή:* Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας 2014.

χρησιμοποιεί τη συνδιακύμανση) ανέδειξε μεταξύ άλλων το “Ιαπωνικό διατροφικό πρότυπο” (συχνή 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 (ΣΚ του ανώτερου τεταρτημορίου σε σχέση με το κατώτερο=0.73, 95%ΔΕ: 0.59-0.90) (Shimazu et al., 2007).

Σήμερα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει πάρει σαφή θέση ως προς τον προστατευτικό ρόλο της υγιεινής διατροφής στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 1.11 και έχει θέσει ως σημαντικό στόχο της τρέχουσας δεκαετίας τη βελτίωση των διατροφικών συνηθειών των ατόμων με απώτερο αποτέλεσμα τη μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και νοσηρότητας.

1.2.3 Νεότεροι παράγοντες κινδύνου

1.2.3.1 Κοινωνικοί και ψυχολογικοί παράγοντες κινδύνου

Η χαμηλή κοινωνικο-οικονομική κατάσταση, η έλλειψη κοινωνικής υποστήριξης, το άγχος στην εργασία και στην οικογενειακή ζωή, η κατάθλιψη, το άγχος, την εχθρότητα, και η προσωπικότητα τύπου D συμβάλλουν τόσο στον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, όσο και στην επιδείνωση της κλινικής πορείας και την πρόγνυσή της. Οι παράγοντες αυτοί δρουν ως εμπόδια αφενός στην τήρηση της θεραπείας αφετέρου στις προσπάθειες των ατόμων να βελτιώσουν τον τρόπο ζωής τους. Πολλαπλές προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι άνδρες και οι γυναίκες με χαμηλή κοινωνικο-οικονομική κατάσταση, που ορίζεται ως χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, χαμηλό εισόδημα, θέση εργασίας χαμηλού κύρους, ή διαβίωση σε μία φτωχή περιοχή, έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο καθώς και αυξημένη θνησιμότητα από αυτήν. Επιπλέον, τα άτομα και οι ασθενείς με κατάθλιψη ή και χρόνια αγχώδη διαταραχή, δείχνουν αλλαγές στην αυτόνομη λειτουργία (συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού) στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης και άλλους ενδοκρινείς δείκτες, οι οποίες επηρεάζουν αιμοστατικές και φλεγμονώδεις διεργασίες, την ενδοθηλιακή λειτουργία και την αιμάτωση του μυοκαρδίου. Ο αυξημένος κίνδυνος σε ασθενείς με κατάθλιψη μπορεί

επίσης να οφείλεται εν μέρει σε δυσμενείς επιπτώσεις των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών. Τέλος, οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες και ο αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου περιλαμβάνουν ανθυγιεινό τρόπο ζωής (συχνότερο κάπνισμα, ανθυγιεινές διατροφικές επιλογές, και λιγότερη σωματική άσκηση), αυξημένη χρήση υπηρεσιών υγείας και χαμηλή τήρηση των συστάσεων για αλλαγή συμπεριφοράς ή ακόμα και αλλαγή ή διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής.

Το 2002 μια μετανάλυση που περιελάμβανε 11 προοπτικές μελέτες σε υγιή άτομα, τα οποία έπασχαν από κλινική κατάθλιψη και καταθλιπτική διάθεση, μελέτησε τα αποτελέσματα της κατάθλιψης στην ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου. Παρά το γεγονός ότι τόσο κλινική κατάθλιψη, όσο και η καταθλιπτική διάθεση έδειξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, με σχετικό λόγο = 1.64 ($p < 0.001$), η κλινική κατάθλιψη έδειξε ισχυρότερη πρόβλεψη για στεφανιαία νόσο. (Ruguliers 2002) Σε μία μεγάλη έρευνα, 49.321 νέων σουηδών ανδρών, 18 έως 20 ετών, διερευνήθηκαν οι μακροχρόνιες επιδράσεις του άγχους και της κατάθλιψης στην καρδιαγγειακή νόσο. Οι άνδρες που συμμετείχαν έλαβαν μέρος σε ιατρική εξέταση για να υπηρετήσουν στο στρατό από το 1969 μέχρι το 1970 και είχαν εξεταστεί από ψυχολόγο μέσω συνέντευξης. Αναφορές που παρουσίαζαν κάποια ψυχιατρικά συμπτώματα κρίθηκαν από ψυχιάτρους. Η κατάθλιψη και το άγχος διαγνώστηκαν σύμφωνα με τα Διεθνή Ταξινόμηση των Νόσων (ICD) Επίσης συλλέχθηκαν στοιχεία σχετικά με καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου στεφανιαίας νόσου και πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή πίεση, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ, σωματική δραστηριότητα, κοινωνικοοικονομική θέση και οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου). Οι συμμετέχοντες παρακολουθήθηκαν για στεφανιαία νόσο και για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου για 37 χρόνια. Το άγχος, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο ενώ αντίθετα, δε βρέθηκε καμία συσχέτιση με την πρώιμης έναρξης κατάθλιψη στους άνδρες. (Janszky et al 2010)

Η Stockholm Female Coronary Risk Study μελέτησε την προγνωστική επίδραση της κατάθλιψης, και την έλλειψη της κοινωνική ένταξης καθώς και την αλληλεπίδρασή τους σε γυναίκες ασθενείς που έπασχαν ήδη από καρδιαγγειακή νόσο. Διακόσιες ενενήντα δύο γυναίκες ασθενείς ηλικίας 30 έως 65 ετών που εμφάνισαν οξύ στεφανιαίο συμβάν μεταξύ του 1991 και του 1994, παρακολουθήθηκαν

για 5 χρόνια από το αρχικό συμβάν . Η έλλειψη κοινωνικής ένταξης και η παρουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων κατά την εισαγωγή, εκτιμήθηκε με τυποποιημένα ερωτηματολόγια και συνδέθηκαν με υποτροπές της νόσου, συμπεριλαμβανομένων των θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο, του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου καθώς και με διαδικασίες επαναγγείωσης .Μάλιστα φάνηκε ότι η παρουσία δύο και πάνω καταθλιπτικών συμπτωμάτων και η έλλειψη κοινωνικής ένταξης, επηρεάζουν ανεξάρτητα την επανεμφάνιση στεφανιαίων επεισοδίων, (Horsten et al, 2002)

Η σχέση αγχώδους διαταραχής και καρδιαγγειακής νόσου διερευνήθηκε σε μία μετανάλυση 20 προοπτικών μελετών με καταληκτικά σημεία τον καρδιαγγειακό θάνατο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και τα καρδιακά επεισόδια. Οι συγγραφείς επέλεξαν προοπτικές μη ψυχιατρικές μελέτες με αρχικά υγιή άτομα στα οποία το άγχος είχε αξιολογηθεί στην αρχή της μελέτης. Συνολικά 249.846 άτομα με μέση περίοδο παρακολούθησης των 11,2 χρόνια έλαβαν μέρος στη μετανάλυση. Βρέθηκε μία στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στο άγχος και τα καρδιαγγειακά επεισόδια, καθώς και στο θάνατο από στεφανιαίο επεισόδιο, αλλά μία μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση του άγχους με μη θανατηφόρα στεφανιαία νόσο, ανεξάρτητα από τις δημογραφικές μεταβλητές ,φύλο, βιολογικούς παράγοντες κινδύνου, και συμπεριφορές. (Roest et al 2010)

Στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ διερευνήθηκε για πρώτη φορά η επίδραση του άγχους στα διατροφικά πρότυπα- και όχι μόνο σε συστατικά ή μεμονωμένες τροφές- υγιών ατόμων σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα πληθυσμού ελλήνων ενηλίκων. Το φύλο, η αυτοσυγκράτηση, το συναισθηματικό φαγητό και η παχυσαρκία έχουν αναφερθεί να επηρεάζουν τη σχέση μεταξύ άγχους και των διατροφικών προτύπων, αν και για την παχυσαρκία τα στοιχεία είναι αντικρουόμενα και μπορεί να συγχέονται με τα προηγούμενα στοιχεία. Οι γυναίκες, σε σύγκριση με τους άνδρες, είναι πιο πιθανό να αυξήσουν την κατανάλωση φαγητού, ιδιαίτερα των γλυκών ή την κατανάλωση λίπους, ως απάντηση στο στρες. Το άγχος έχει βρεθεί επίσης ότι προκαλεί υπερφαγία σε συγκρατημένους τρώγοντες, με εκείνους που θεωρούν ότι έχουν μεγαλύτερο άγχος να παρουσιάζουν μεγαλύτερη υπερφαγία, ενώ αυτοί που τρώνε ανεξέλεγκτα δεν έδειξαν καμία αλλαγή στην πρόσληψη τροφής. Η κατανάλωση των γλυκών και λιπαρών τροφίμων, αυξήθηκαν κατά την διάρκεια καταστάσεων στρες από τους συγκρατημένους, καθώς και από τους συναισθηματικά τρώγοντες.

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 453 άνδρες και 400 γυναίκες και η υποκειμενική και παροδική αντίληψη της αίσθησης έντασης, νευρικότητας η άγχους καταγράφηκε με τη χρησιμοποίηση του είκοσι σημείων δείκτη STAI (State-Trait Anxiety Inventory). Η διατροφική αξιολόγηση βασίστηκε στο ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο από την EPIC , το οποίο περιλαμβάνει όλες τις βασικές ομάδες τροφών. Οι περισσότεροι αγχωμένοι είχαν διαφορετικές διατροφικές συνήθειες σε σχέση με τους λιγότερο αγχωμένους. Οι λιγότερο αγχωμένοι είχαν πιο «light» διατροφικές συνήθειες που χαρακτηρίζονταν από χαμηλής περιεκτικότητας σε λίπος γαλακτοκομικά, ελαφριά αναψυκτικά και πουλερικά. Οι γυναίκες με «δυτικού τύπου» διατροφή είχαν 2 φορές μεγαλύτερη διακύμανση στην κατανάλωση τροφής, στο άνω τριτημόριο της κλίμακας άγχους, σε σχέση με αυτές που βρίσκονταν στο κάτω τριτημόριο. Μόνο οι λιγότερο αγχωμένες γυναίκες είχαν χορτοφαγική διαίτα και έτσι εξηγείται η χαμηλή κατανάλωση κρέατος και γλυκών που βρέθηκε σε αυτή την ομάδα. Η κατανάλωση γλυκών και κρέατος συσχετίστηκε με μεγαλύτερο σκορ στην κλίμακα άγχους στις γυναίκες ενώ στους άνδρες, βρέθηκε αρνητική συσχέτιση του άγχους με την κατανάλωση όσπριων και δημητριακών. Τα ευρήματα σε αυτή τη μελέτη δείχνουν μία θετική συσχέτιση στην κατανάλωση λιπαρών τροφών και γλυκών με το άγχος. Μελέτες έχουν δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ των trans λιπαρών οξέων και των επεξεργασμένων υδατανθράκων που βρίσκονται στα γλυκά και στο κρέας και την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Συμπερασματικά το άγχος μέσω των «λάθος» διατροφικών επιλογών μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη πιθανότητα καρδιαγγειακής νόσου. (Yannakoulia et al , 2008)

Η κατανομή του εισοδήματος και το επίπεδο της εκπαίδευσης αποτελούν κοινωνικούς καθοριστικούς παράγοντες που έμμεσα επηρεάζουν την καρδιαγγειακή υγεία. Οι καθοριστικοί αυτοί παράγοντες διαμορφώνουν την πρόσβαση σε παροχές υγείας με άμεση επίπτωση στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Η μελέτη INTERHEART είναι μία μεγάλη, διεθνής μελέτη ασθενών-μαρτύρων, σχεδιασμένη για την αξιολόγηση της σημασίας των παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο σε 52 ανεπτυγμένες χώρες. Συμπεριέλαβε 15.152 ασθενείς και 14.820 άτομα ελέγχου. Η μελέτη αυτή ανέδειξε τους κοινωνικούς και ψυχολογικούς παράγοντες που παίζουν σημαντικό ρόλο στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ανεξαρτήτως φύλου και καταγωγής. Οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, η κοιλιακή παχυσαρκία, ο

διαβήτη και η υπέρταση ήταν οι αμέσως πιο σημαντικοί παράγοντες μετά το κάπνισμα και την υπερλιπιδαιμία και στα δυο φύλα. (Yusuf et al 2004)

Το 2000 στη Βρετανική Women's Heart and Health Study , αξιολογήθηκε η συσχέτιση μεταξύ της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης στην παιδική ηλικία και της στεφανιαίας νόσου, σε 3.444 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 60 έως 79 ετών. Ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου μεταξύ των γυναικών κυμαίνονταν από 9,4% μεταξύ των γυναικών των οποίων ο πατέρας ήταν εξειδικευμένος επαγγελματίας(επίπεδο I) σε 16,5% μεταξύ εκείνων των οποίων ο πατέρας ήταν εν μέρει ειδικευμένος (επίπεδο IV) ή ανειδίκευτος 18,5% (επίπεδο V) .Κάθε αύξηση στο κοινωνικό επίπεδο συσχετίστηκε με αύξηση 15% σε στεφανιαία νόσο, δηλαδή υπήρχε μια ανεξάρτητη γραμμική συσχέτιση μεταξύ της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης στην παιδική ηλικία και της στεφανιαίας νόσου των ενηλίκων. Η συσχέτιση μεταξύ της παιδικής ηλικίας και της στεφανιαίας νόσου εξασθένησε όταν έγινε ρύθμιση για το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη, το κάπνισμα στην ενηλικίωση , τη σωματική δραστηριότητα, τους διατροφικούς δείκτες στην παιδική ηλικία, και το παθητικό κάπνισμα. Η αντίσταση στην ινσουλίνη επηρεάστηκε εν μέρει από την κακή διατροφή στην παιδική ηλικία, και εν μέρει μέσω της σύνδεσης μεταξύ χαμηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου στην παιδική ηλικία και συμπεριφορών υψηλού κινδύνου στην ενήλικη ζωή (Lawlor et al, 2004)

Στη μελέτη NHANES από το 1999-2002 ,μια διασταυρούμενη μελέτη 21.004 ατόμων από όλες τις ηλικίες, βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ των υψηλών επιπέδων της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) με το εισόδημα και την εκπαίδευση. Αυτή η σχέση συνεχίστηκε και μετά την εξομοίωση για γενετικούς παράγοντες, και παράγοντες όπως η ηλικία, η κατανάλωση αυξημένης ποσότητας λίπους, το κάπνισμα, η έκθεση σε παθητικό κάπνισμα, η άσκηση, ο δείκτης μάζας σώματος, η χώρα γέννησης, το φύλο, η φυλή, και το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Η συσχέτιση αυτή υφίσταται ακόμη και στην περίπτωση χρήσης υπολιπιδαιμικής αγωγής, γεγονός που υποδηλώνει ότι η σχέση εξακολουθεί να υφίσταται ακόμη και μεταξύ εκείνων που έχουν πρόσβαση σε ιατρική περίθαλψη.

Ομοίως, τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα παρέμειναν σε υψηλά επίπεδα μεταξύ των ατόμων με χαμηλά εισοδήματα, ακόμη και μετά τον έλεγχο για τα επίπεδα φυλλικού οξέος στο αίμα. Αυτό βοηθά να αποκλειστούν ο διατροφικός παράγοντας

ως ο μοναδικός συνεισφέρων στις διαφορές που παρατηρήθηκαν όσον αφορά το εισόδημα. Τα επίπεδα στο αίμα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης - μιας ένωσης που πιστεύεται ότι σχετίζεται με το στρες - ήταν επίσης αυξημένα μεταξύ των ατόμων με χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο ή εισόδημα (Muennig et al, 2007)

Τέλος στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ οι Panagiotakos et al. μελέτησαν τη σχέση μεταξύ του επιπέδου εκπαίδευσης και αρκετών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε 2271 τυχαία επιλεγμένους ενήλικες άνδρες και γυναίκες. Η επίσημη βαθμίδα εκπαίδευσης χρησιμοποιήθηκε ως αντίστοιχο-ανάλογο για την κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Η κατανομή των παραγόντων κινδύνου και η επίπτωση των συνθηκών κινδύνου, αναλύθηκαν στα διάφορα επίπεδα εκπαίδευσης ως "χαμηλό", "μέσο" και "υψηλό". Διακόσιοι είκοσι (19,8%) άνδρες και 292 (25,3%) γυναίκες είχαν ταξινομηθεί ως "χαμηλό", 471 (42,4%) άνδρες 476 (41,3%) γυναίκες ως "μέσο", και 421 (37,8%) άνδρες και 386 (33,4%) γυναίκες ως "υψηλό" επίπεδο μόρφωσης. Σε σύγκριση με τα άτομα με "χαμηλό" επίπεδο εκπαίδευσης, τα άτομα που ανέφεραν "υψηλό" επίπεδο εκπαίδευσης είχαν 8% χαμηλότερη συστολική ($p < 0,001$) και 4% χαμηλότερη διαστολική ($p < 0,001$) αρτηριακή πίεση, 6% χαμηλότερα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα ($p < 0,001$), 7% χαμηλότερη ολική χοληστερόλη ορού ($p < 0,001$), 6% υψηλότερη HDL χοληστερόλη ($p < 0,001$), 22% χαμηλότερη λιποπρωτεΐνη-α επίπεδα ($p < 0,001$), 11% χαμηλότερα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης-B ($p < 0,001$), 15% μειωμένα τριγλυκερίδια ($p < 0,001$), 45% χαμηλότερη hs-CRP ($p < 0,001$), 8% χαμηλότερα επίπεδα ινωδογόνου ($p < 0,01$), και 7% χαμηλότερη καταμέτρηση λευκοκυττάρων ($p < 0,001$). Η σχέση με τους δείκτες φλεγμονής παρέμεινε στατιστικά σημαντική, ακόμη και μετά την προσαρμογή για διάφορους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. (Panagiotakos et al, 2004)

Οι Panagiotakos et al στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ διερεύνησαν τη συσχέτιση μεταξύ της κατάστασης της εκπαίδευσης και της 10-ετους επίπτωσης της καρδιαγγειακής νόσου, μετά από έλεγχο παραγόντων όπως ο κοινωνικο-δημογραφικός τρόπος ζωής και άλλων κλινικών παραγόντων. Από το Μάιο 2001 έως το Δεκέμβριο του 2002 κατέγραψαν 1514 άνδρες και 1528 γυναίκες (> 18 ετών) χωρίς καμία κλινική ένδειξη καρδιαγγειακής νόσου ή οποιασδήποτε άλλης χρόνιας ασθένειας, κατά την έναρξη, που ζούσαν στην ευρύτερη περιοχή των Αθηνών. Την περίοδο 2011-2012 η δεκαετής επίπτωση της νόσου υπολογίσθηκε σε 2583 συμμετέχοντες (15% των

συμμετεχόντων είχαν χαθεί κατά την παρακολούθηση). Η επίπτωση των θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών νοσημάτων ορίστηκε σύμφωνα με την ICD-10 κατάταξη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Το μορφωτικό επίπεδο μετρήθηκε σε χρόνια της σχολικής εκπαίδευσης. Η συχνότητα εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου στα 10 χρόνια ήταν 15,7% στους άνδρες και 11,7% στις γυναίκες ($p < 0,001$). Σε ανάλυση με προσαρμογή για την ηλικία και το φύλο, φάνηκε ότι τα άτομα με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο (< 9 έτη φοίτησης) είχαν 1,52 φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν καρδιαγγειακά νοσήματα σε σύγκριση με εκείνους με υψηλή μόρφωση (> 12 έτη φοίτησης). Οι άνθρωποι της ομάδας με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο είχαν υψηλότερο επιπολασμό της υπέρτασης, του διαβήτη και των δυσλιπιδαιμιών, είχαν περισσότερες πιθανότητες να είναι καπνιστές και να έχουν καθιστική ζωή και είχαν λιγότερο υγιεινές διατροφικές συνήθειες, σε σύγκριση με εκείνους στην ομάδα υψηλής εκπαίδευσης. Κατά τον έλεγχο για το ιατρικό ιστορικό των συμμετεχόντων, το κάπνισμα, τις διατροφικές συνήθειες και τον τρόπο ζωής, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο δεν είχε πλέον στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την καρδιαγγειακή νόσο, το οποίο αποδεικνύει ότι η εκπαίδευση και η νόσος συνδέονται μέσω κλινικών και συμπεριφορικών παραγόντων. Ήταν ενδιαφέρον το γεγονός ότι το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο σχετίζεται με την κατανάλωση αλκοόλ, ενισχύοντας την δυσμενή επίδραση της χαμηλής εκπαίδευσης στις καρδιαγγειακού κινδύνου (σχετικός κίνδυνος 1,44, 95% CI 0,94% -2,20%), μετά από διάφορες προσαρμογές. Η μελέτη αυτή ανέδειξε τη σύνδεση του χαμηλού μορφωτικού επιπέδου με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Αυτό εξηγείται κυρίως από τη σχέση της χαμηλής εκπαίδευσης με ανθυγιεινές επιλογές που, κατά συνέπεια επιδεινώνουν την κλινική κατάσταση. (Panagiotakos et al, 2015)

1.2.3.2 Νεότεροι βιοδείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου

Οι υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη-hCRP και το ινωδογόνο (φλεγμονώδεις παράγοντες) και η ομοκυστεΐνη και Λιποπρωτεΐνη φωσφολιπάση A2-LpPLA2 (θρομβωτικοί παράγοντες) αποτελούν νεότερους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η υψηλής ευαισθησίας CRP ενσωματώνει πολλαπλούς μεταβολικούς και χαμηλής ποιότητας φλεγμονώδεις παράγοντες που ευθύνονται για την ανάπτυξη της

αστάθειας της αθηρωματικής πλάκας με επίδραση αναλογική των κλασσικών παραγόντων κινδύνου. Χρησιμοποιείται κυρίως σε άτομα με μέτριο επίπεδο κινδύνου. (Perk et al, 2012)

Παρόλη την ακρίβεια της ομοκυστεΐνης όσον αφορά τις μετρήσεις ως ανεξάρτητος παράγων καρδιαγγειακού κινδύνου η επιρροή της στον κίνδυνο είναι μέτρια, καθώς επηρεάζεται από τη διατροφή, το μεταβολισμό, πχ νεφροπάθεια, και τον τρόπο ζωής. Επίσης, η χορήγηση βιταμίνης Β για τη μείωση της ομοκυστεΐνης πλάσματος έχει αποδειχθεί αναποτελεσματική για την αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου, με το κόστος της μέτρησης να είναι άλλος ένας ανασταλτικός παράγοντας. Η Λιποπρωτεΐνη φωσφολιπάση Α2 (Lp PLA2) έχει πρόσφατα αναδειχθεί ως ένας δείκτης με μεγάλη συνοχή και ακρίβεια ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ρήξη της αθηρωματικής πλάκας και των θρομβωτικών επεισοδίων. Το μέγεθος της επίδρασης στον κίνδυνο είναι μέτριο στο επίπεδο του γενικού πληθυσμού και υπάρχουν περιορισμοί στις μελέτες. Μαζί με το κόστος της δοκιμής, η LpPLA2 όπως και η ομοκυστεΐνη παραμένουν «δεύτερης γραμμής», δείκτες για την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. (Perk et al, 2012)

Οι παραπάνω παράγοντες έχουν συσχετιστεί με την καρδιαγγειακή νόσο και μέσω της σύνδεσής τους με του κλασσικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου, όπως το κάπνισμα, το φύλο, η παχυσαρκία, η καθιστική ζωή και η ψυχολογία-κατάθλιψη. Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ έχει αναδείξει τη στατιστικά σημαντική σύνδεση του σακχαρώδους διαβήτη με την ύπαρξη δεικτών φλεγμονής όπως η υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hCRP) , η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο νεκρωτικός παράγοντας όγκων-α (TNF-α). Η ομοκυστεΐνη δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς. (Pitsavos et al, 2007). Επίσης στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ φύλου, φυσικής άσκησης, καπνίσματος, δίαιτας και ψυχολογίας με τα επίπεδα ομοκυστεΐνης. Αυξημένα επίπεδα συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με το ανδρικό φύλο και τον αυξημένο αριθμό των τσιγάρων , ενώ αντίθετα, μειωμένα επίπεδα ομοκυστεΐνης συνδέθηκαν στατιστικά σημαντικά με τη μειωμένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, και την αερόβια άσκηση σε σύγκριση με την αναερόβια και την καθιστική ζωή. Δεν παρατηρήθηκε καμία σύνδεση με το δείκτη MedDiet. (Panagiotakos et al, 2003). Η επίδραση της άσκησης συγκριτικά με το γνωστό παράγοντα κινδύνου όπως

η καθιστική ζωή, επιπλέον διερευνήθηκε σε συνάρτηση με παράγοντες όπως C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) το αμυλοειδές Α, η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) το ινωδογόνο, ο παράγοντα νέκρωσης όγκων - άλφα (TNF-α) και ο αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων σε 1524 ενήλικους άνδρες και 1518 ενήλικες γυναίκες από τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, αφού συνυπολογίστηκε η επίδραση πολλών συγχυτικών παραγόντων. 874 άνδρες, (57%) των ανδρών και 903 γυναίκες, (59%) των γυναικών είχαν ταξινομηθεί ως έχοντες καθιστική ζωή. Πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση μετά την προσαρμογή για το φύλο, την ηλικία, το κάπνισμα, το δείκτη μάζας σώματος, την ολική χοληστερόλη, τη γλυκόζη του αίματος, και τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση έδειξαν ότι οι συμμετέχοντες που είχαν υψηλή φυσική δραστηριότητα ($> 7 \text{ kcal / min}$ ενεργειακή δαπάνη) είχαν 29% χαμηλότερα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, 19% χαμηλότερα λευκά αιμοσφαίρια, 22% χαμηλότερες συγκεντρώσεις αμυλοειδούς Α, 20% χαμηλότερα επίπεδα παράγοντα νέκρωσης όγκου-άλφα, 32% της ιντερλευκίνης-6, και 11% του ινωδογόνου (όλα τα $P < 0,05$) σε σύγκριση με εκείνους που είχαν καθιστική ζωή. (Panagiotakos et al, 2004)

Παράγοντες όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) ο νεκρωτικός παράγοντας όγκων-α (TNF-α) και ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων που συσχετίζονται άμεσα με τη δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας αλλά και με την παχυσαρκία, η οποία αποτελεί βασικό παράγοντα κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου, αποδεικνύουν ότι υπάρχουν κοινά μονοπάτια στην παθογένεια και αιτιολογία της καρδιαγγειακής νόσου. Οι Dedoussis et al απέδειξαν ότι τα επίπεδα λεπτίνης που παράγονται από το λιπώδη ιστό παχύσαρκων παιδιών συσχετίζονται με τα επίπεδα της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και του νεκρωτικού παράγοντα όγκων-α (TNF-α) στον ορό. (Dedoussis et al 2010).

1.3 Δείκτες εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου

Η σύνδεση μέσα από μελέτες, συγκεκριμένων χαρακτηριστικών ως παραγόντων κινδύνου για την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου, οδήγησε στην ανάγκη δημιουργίας εύχρηστων στατιστικών μοντέλων, για την εύρεση των ατόμων υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, προκειμένου να επιτευχθεί έγκαιρη πρόληψη κυρίως στην καθημερινή κλινική πράξη.

Από τους πρώτους γνωστούς δείκτες εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου είναι ο δείκτης Framingham, ο οποίος εμφανίζει τον δεκαετή κίνδυνο για οποιοδήποτε, θανατηφόρο ή μη-θανατηφόρο στεφανιαίο επεισόδιο, με βάση την ηλικία, το φύλο, το

κάπνισμα, την ολική χοληστερόλη και τη συστολική πίεση του αίματος. Είναι βασισμένο στην πρωτοποριακή εργασία του Jackson και των συναδέλφων του, ο οποίος εισήγαγε απλό γραφικό σχεδιασμό των κινδύνων ως βάση για τις θεραπευτικές αποφάσεις. Αυθαίρετα, το 20% και πάνω ως δεκαετής καρδιαγγειακός κίνδυνος, θεωρήθηκε ως κατώφλι για την εντατικοποίηση της θεραπευτικής παρέμβασης.

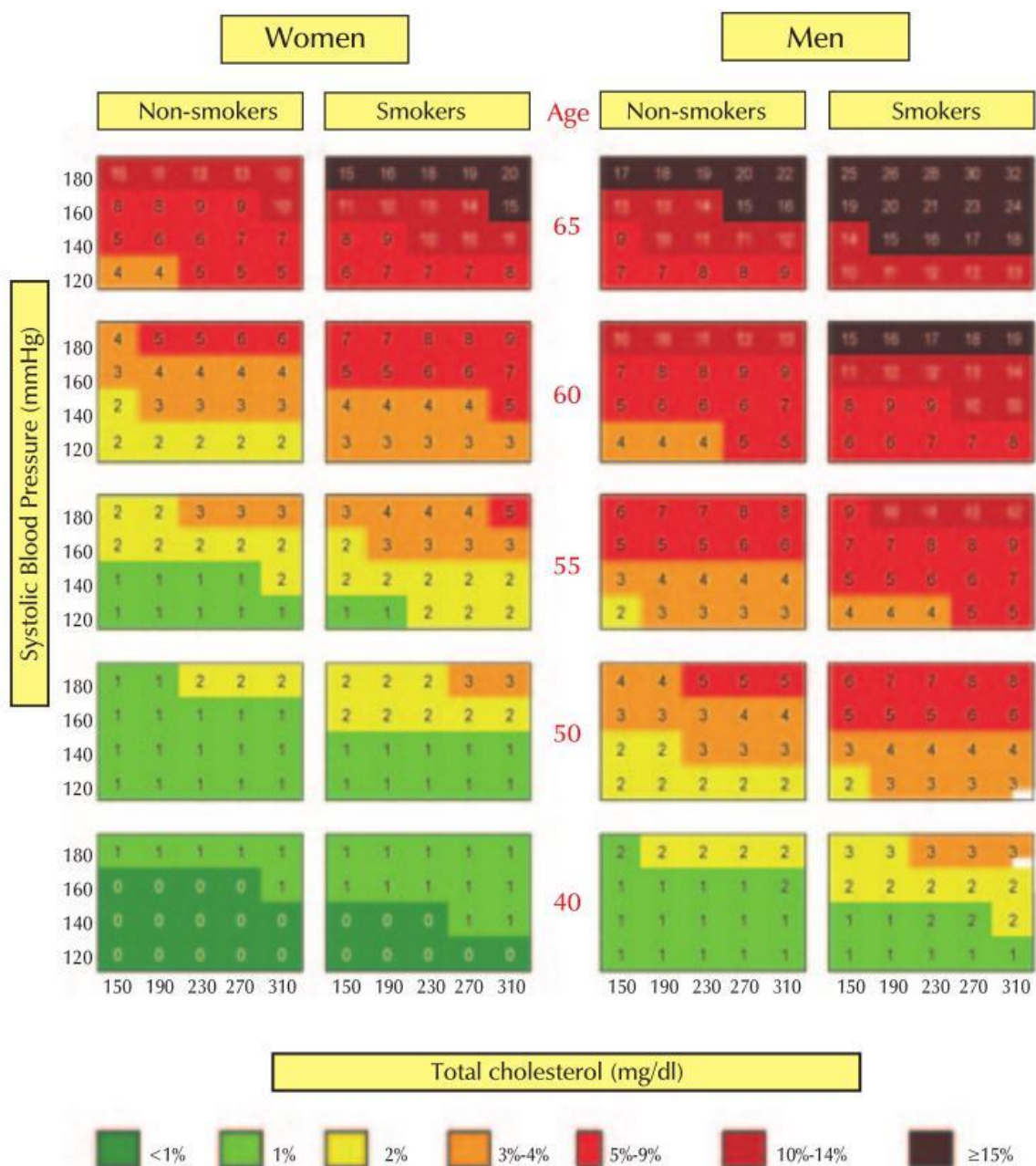
Ο δείκτης Framingham είχε εφαρμοστεί σε αμερικανικό πληθυσμό, με αποτέλεσμα να κριθεί απαραίτητο να εφαρμοσθεί ένας παρόμοιος δείκτης και για τον ευρωπαϊκό πληθυσμό καθώς οι εκτιμήσεις του απόλυτου κινδύνου μπορεί να δείξουν σημαντικές διακυμάνσεις μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών, λόγω γεωγραφικών, πολιτιστικών, κοινωνικών, συμπεριφορικών και γενετικών διαφορών, καθώς και διάφορων μεθοδολογικών ζητημάτων που σχετίζονται με τα μοντέλα πρόβλεψης που χρησιμοποιούνται. Για τους παραπάνω λόγους, στο SCORE project (Systemic Coronary Risk Estimation) συγκεντρώθηκαν δεδομένα από 12 ευρωπαϊκές μελέτες σε συνολικό πληθυσμό 205.178 άτομα (88.080 γυναίκες και 117.098 άνδρες), που αντιπροσωπεύουν 2,7 εκατομμύρια άτομα/ χρόνο. Από τους 7934 καρδιαγγειακούς θανάτους, οι 5652 ήταν θάνατοι από στεφανιαία νόσο. Υπολογίστηκε ο δεκαετής κίνδυνος για θανατηφόρο καρδιαγγειακή νόσο, στο οποίο η ηλικία χρησιμοποιήθηκε σαν ένα χρονικό μέτρο έκθεσης στον κίνδυνο, παρά ως παράγοντας κινδύνου. Η στεφανιαία νόσος και η μη στεφανιαία νόσος υπολογίστηκαν ξεχωριστά, για υψηλού και για χαμηλού κινδύνου περιοχές της Ευρώπης. Δύο παράλληλα μοντέλα εκτίμησης αναπτύχθηκαν, το ένα με κριτήριο την ολική χοληστερόλη και η άλλη με κριτήριο το κλάσμα ολική χοληστερόλη προς υψηλής πυκνότητας χοληστερόλη (HDL). Οι εκτιμήσεις κινδύνου απεικονίζονται γραφικά με απλά διαγράμματα κινδύνου σε άτομα ηλικίας 45-64 ετών και υπολογίζουν το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο για θανατηφόρο συμβάν στα επόμενα 10 χρόνια. (Conroy et al 2003).

Κατ'αναλογία με το ESC SCORE δημιουργήθηκε το 2007 το ελληνικό SCORE (Hellenic SCORE) από τους Panagiotakos et al. για τον ελληνικό πληθυσμό. Είναι ένα στατιστικό μοντέλο που προβλέπει το δεκαετή κίνδυνο για θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια στον ελληνικό πληθυσμό, με βάση το φύλο, την ηλικία, τις συνήθειες καπνίσματος, τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης και τη συστολική αρτηριακή πίεση. Αυτό το μοντέλο είναι μια μαθηματική βαθμονόμηση του ESC

SCORE project, με βάση τα τοπικά δεδομένα θνησιμότητας και τον επιπολασμό της καρδιαγγειακής νόσου, σύμφωνα με στοιχεία από την Εθνική Στατιστική Υπηρεσία και την επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, η οποία διεξήχθη στην περιοχή της Αθήνας κατά τη διάρκεια του 2001- 2002. (Panagiotakos et al 2007)

Το 2015, οι Georgousopoulou et al. διερεύνησαν τη δυνατότητα βελτίωσης της ακρίβειας του Hellenic SCORE για την πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, με την προσθήκη του MedDietScore που αξιολογεί την προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή. Το δείγμα εργασίας αποτελούνταν από τους συμμετέχοντες στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ του 2009 (ηλικίας 18 έως 89 ετών). Η συχνότητα εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου (δηλαδή, ανάπτυξη των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, εγκεφαλικό επεισόδιο ή άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα, σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας-ΠΟΥ, ICD-10 κριτήρια) θανατηφόρων και μη, υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τα δεδομένα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ μετά από 10-ετη παρακολούθηση των συμμετεχόντων.

Το MedDietScore και το HELLENIC SCORE είναι σημαντικοί παράγοντες πρόβλεψης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ($p < 0,05$). Τα λάθη εκτίμησης του μοντέλου που περιλάμβανει μόνο το HellenicSCORE μειώθηκαν σημαντικά με την ένταξη των MedDietScore στο μοντέλο κινδύνου (C Harrell είναι = 0,027, $p = 0,012$) βελτιώνοντας την ικανότητα ταξινόμησης του μοντέλου κινδύνου κατά 56% και μεγαλώνοντας την ακρίβειά του. (Georgousopoulou et al, 2015)



Εικόνα 1.12. 10ετής κίνδυνος για θανατηφόρο καρδιαγγειακή νόσο στην Ελλάδα
(Panagiotakos DB et al 2007, Hellenic J Cardiol)

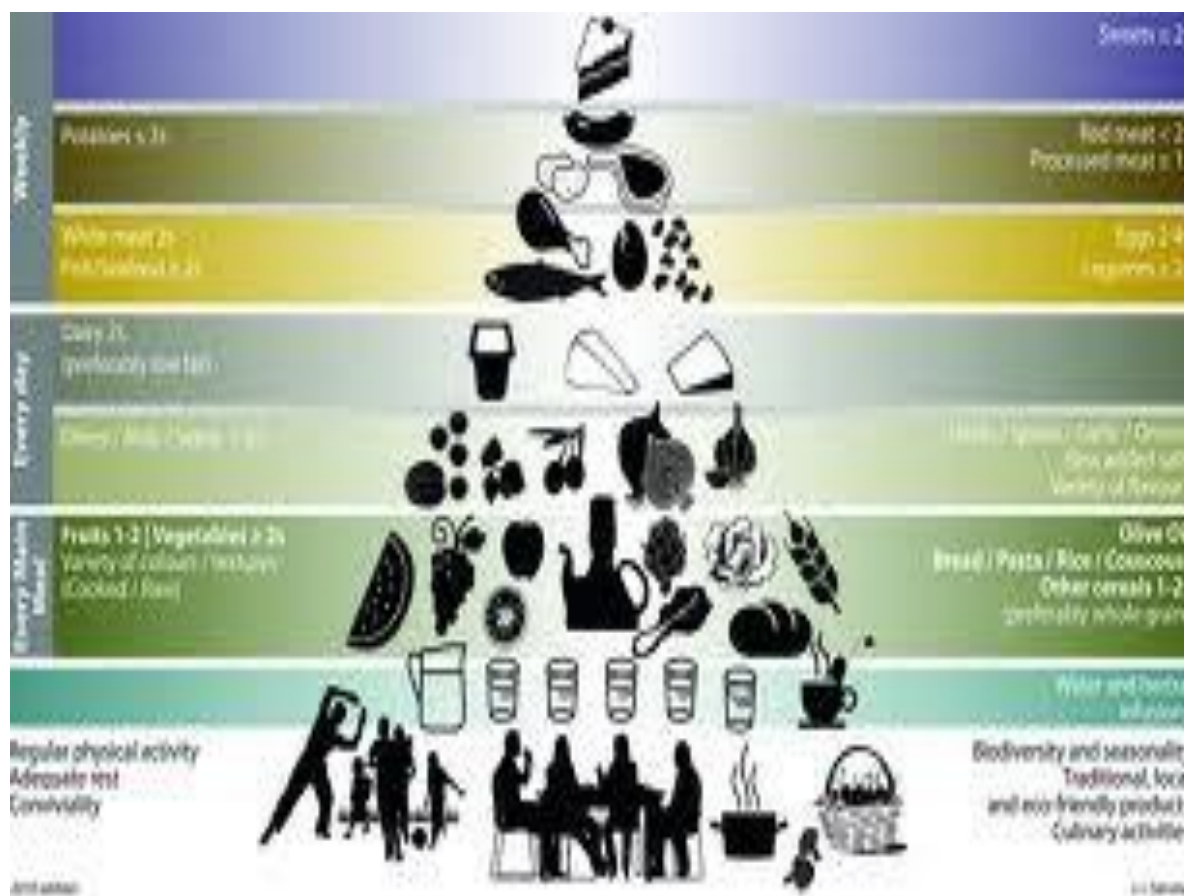
1.4 Η Μεσογειακή διατροφή

Σύμφωνα με πολλούς, ο όρος Μεσογειακή διατροφή επινοήθηκε από τον Καθηγητή φυσιολογίας Ancel Keys (1904-2004) για να περιγράψει το μοντέλο διατροφής, το οποίο ακολουθούσαν οι λαοί των μεσογειακών χωρών που συμπεριλαμβάνονταν στη Μελέτη των Επτά Χωρών (Ιταλία, Ελλάδα, Γιουγκοσλαβία). Στη Διεθνή Διάσκεψη για τις Μεσογειακές Διατροφές το 1993 αποφασίστηκε τι θα θεωρείται υγιεινή, παραδοσιακή Μεσογειακή διατροφή και το 1995 μια ομάδα επιστημόνων δημιούργησε την "Πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής".

Η παραδοσιακή Μεσογειακή διατροφή έχει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- ❖ Άφθονες φυτικές ίνες (φρούτα, λαχανικά, ψωμί/δημητριακά, πατάτες, όσπρια, καρποί).
- ❖ Ελάχιστα επεξεργασμένα προϊόντα
- ❖ Γαλακτοκομικά προϊόντα (κυρίως τυρί και γιαούρτι) καθημερινά σε μικρές έως μέτριες ποσότητες
- ❖ Ψάρια και πουλερικά σε μικρές έως μέτριες ποσότητες
- ❖ Κόκκινο κρέας σε μικρές ποσότητες
- ❖ Ελαιόλαδο ως κύρια πηγή λιπαρών που περιέχουν μονοακόρεστα λιπαρά οξέα
- ❖ Μέτρια ποσότητα κρασιού

Πρόσφατα η UNESCO κατέταξε της Μεσογειακή Δίαιτα στα μνημεία άυλου πολιτισμού (UNESCO, 2012), και στον ορισμό συμπεριέλαβε τον τρόπο ζωής και την κοινωνικοποίηση, οπότε προέκυψε και η αναθεωρημένη πυραμίδα που παρουσιάζεται στην Εικόνα 1.13.



Εικόνα 1.13. Η πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής που περιλαμβάνει και το γενικότερο τρόπο ζωής στη βάση της. Πηγή: European Federation Associations Dietetics, 2013.

1.4.1 Αποτίμηση διατροφικών συνηθειών στις επιδημιολογικές μελέτες

Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών στηρίζεται σε δύσκολη μεθοδολογία, λόγω της τεράστιας μεταβλητότητας στην πρόσληψη τροφίμων ακόμα και στο ίδιο άτομο, αλλά και μεταξύ των εποχών του χρόνου. Μία από τις επικρατέστερες μεθόδους που χρησιμοποιούνται γι' αυτό το σκοπό είναι οι διατροφικοί δείκτες.

1.4.2 Διατροφικοί δείκτες

Οι διατροφικοί δείκτες αξιολογούν την ποιότητα της διατροφής των ανθρώπων καθώς και την ποικιλία των τροφών και των διατροφικών συνηθειών (Trichopoulos et al., 2001). Αρκετές μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση της ποιότητας της διατροφής, ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες. Οι διατροφικοί δείκτες θεωρούνται χρήσιμα εργαλεία για την αξιολόγηση της ποιότητας της δίαιτας και της σχέσης

μεταξύ διατροφικών συνηθειών και της υγείας (Kourilaba et al., 2009). Τις πρώτες δεκαετίες, οι δείκτες αναπτύχθηκαν για το γενικό ενήλικο πληθυσμό και βασίστηκαν στις Αμερικάνικες διατροφικές οδηγίες και στη Μεσογειακή Διατροφή. Στα νεότερα χρόνια, οι περισσότεροι διατροφικοί δείκτες βασίστηκαν στις εθνικές διατροφικές τοπικές οδηγίες. Πολλοί ερευνητές στο πεδίο της διατροφικής έρευνας έχουν ορίσει ποικίλα διατροφικά πρότυπα, καθένα από τα οποία περιέχει συνιστώμενο αριθμό μερίδων και μέγεθος μερίδων από κάθε ομάδα τροφίμων τα οποία μπορούν να καταναλώνονται σε εβδομαδιαία ή σε μηνιαία βάση. Ωστόσο, οι άνθρωποι δεν καταναλώνουν μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά. Αντίθετα, καταναλώνουν γεύματα αποτελούμενα από ποικιλία τροφίμων με πολύπλοκους συνδυασμούς μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών. Σε μια πρόσφατη ανάλυση από τη Nurse's Health Study, οι επιστήμονες πρότειναν ότι οι άνθρωποι πρέπει να εστιάζουν σε ολοκληρωμένα διατροφικά πρότυπα παρά να διαχωρίζουν τα τρόφιμα σε «καλά» και «κακά». Έχουν προταθεί δύο κύριες μέθοδοι 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 έχουν τη βάση τους στην ήδη υπάρχουσα γνώση για τη σχέση μεταξύ τροφής, συστατικών και ασθένειας. Γενικά, σύμφωνα με τις οδηγίες για συνιστώμενη κατανάλωση ποικίλων τροφίμων και θρεπτικών συστατικών από διάφορους Οργανισμούς για τη διατροφή ή άλλα μοντέλα περί διατροφής (όπως τη Μεσογειακή πυραμίδα), έχουν προταθεί πολλά διατροφικά σκορ ή δείκτες με σκοπό την αξιολόγηση της προσκόλλησης σε ένα συγκεκριμένο πρότυπο ή σύσταση. Αυτά τα διατροφικά σκορ, και κατά συνέπεια και τα διατροφικά πρότυπα που σχετίζονται με αυτά, ελέγχονται ως προς τη σχέση τους με την έκβαση της υγείας, δηλαδή έχουν τη δυνατότητα πρόβλεψης νέων περιστατικών χρόνιων νοσημάτων, όπως είναι ο καρκίνος και τα καρδιαγγειακά νοσήματα κ.α. Ουσιαστικά, η εκ των προτέρων προσέγγιση, αξιολογεί την ποιότητα των διατροφικών συνηθειών που ήδη έχουν προταθεί ως υγιεινές επιλογές (Panagiotakos 2008).

Ο γενικότερος σκοπός ενός δείκτη είναι να συγχωνεύσει και να συνδυάσει ένα μεγάλο πλήθος πληροφοριών

σε ένα μοναδικό

εργαλείο. Παρόλα

αυτά, η πλειοψηφία

των δεικτών

αποτυγχάνει να

αναγνωρίσει τις

ποικίλες

αλληλοσυσχετίσεις

μεταξύ των

συστατικών τους,

καθώς επίσης και την

ακρίβεια τους στην

εκτίμηση των

εκβάσεων της υγείας

(Arvaniti et al., 2007).

Table 3. Predicting 10-year CHD risk (%) in men and women from the ATTICA study (2001-02, in Athens metropolitan area), by group of the Mediterranean Diet Score.

Men		Mediterranean Diet Score									
Age	0 - 5	6 -- 10	11 -- 15	16 -- 20	21 -- 25	26 -- 30	31 -- 35	36 -- 40	41 -- 45	> 45	
< 30	4%	3%	3%	3%	3%	3%	2%	2%	1%	0%	
30 - 35	5%	5%	4%	4%	4%	3%	3%	3%	2%	1%	
36 - 40	6%	5%	5%	5%	5%	5%	4%	3%	3%	2%	
41 - 50	7%	7%	6%	6%	6%	5%	5%	4%	4%	3%	
51 - 55	8%	8%	7%	7%	7%	6%	6%	5%	5%	4%	
56 - 60	10%	9%	8%	7%	7%	7%	7%	6%	6%	5%	
61 - 65	12%	12%	9%	9%	8%	7%	7%	6%	6%	6%	
66 - 70	14%	14%	11%	10%	9%	9%	9%	8%	7%	7%	
71 - 75	17%	16%	12%	11%	11%	10%	9%	9%	8%	8%	
> 75	19%	16%	14%	13%	12%	11%	11%	10%	9%	9%	
Women		Mediterranean Diet Score									
Age	0 - 5	6 -- 10	11 -- 15	16 -- 20	21 -- 25	26 -- 30	31 -- 35	36 -- 40	41 -- 45	> 45	
< 30	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	
30 - 35	1%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	
36 - 40	2%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	
41 - 50	3%	3%	2%	2%	2%	2%	2%	1%	1%	1%	
51 - 55	4%	4%	3%	3%	3%	3%	2%	2%	2%	2%	
56 - 60	5%	5%	4%	4%	3%	3%	3%	2%	2%	2%	
61 - 65	6%	6%	5%	5%	4%	4%	4%	4%	3%	2%	
66 - 70	7%	7%	6%	6%	5%	5%	5%	5%	4%	3%	
71 - 75	8%	8%	7%	7%	7%	6%	6%	6%	5%	4%	
> 75	9%	8%	7%	7%	7%	6%	6%	6%	5%	4%	

The probabilities were estimated using the Framingham equations that incorporated age, blood cholesterol, HDL cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and diabetes mellitus, and classified by the dietary score categories. The 10-year risk estimates (%) are presented smoothed, using linear interpolation of the logit of the Framingham probabilities, and rounded.

1.4.3. Ο διατροφικός δείκτης MedDietScore

Προτάθηκε το 2005 σαν ένας εκ-των-προτέρων δείκτης ο οποίος μπορεί να αξιολογήσει την προσκόλληση στο παραδοσιακό Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο. Ο σχεδιασμός του βασίστηκε στη Μεσογειακή διατροφική πυραμίδα και συνολική του βαθμολογία κυμάνθηκε στο εύρος 0-55. Όπως είναι γνωστό, τα

χαρακτηριστικά του Μεσογειακού προτύπου χωρίζονται κάποια σε ημερήσια κατανάλωση, κάποια σε εβδομαδιαία και κάποια με πιο αραιή κατανάλωση. Συγκεκριμένα, τα μη επεξεργασμένα δημητριακά και τα προϊόντα τους, τα φρούτα και τα λαχανικά, τα ελαιόλαδο καθώς και τα γαλακτοκομικά προϊόντα με λίγα ή καθόλου

The Mediterranean Diet Score (MedDietScore)						
How often do you consume:		Frequency of consumption (regular servings per week or otherwise stated)				
Non-refined cereals (whole grain bread, pasta, rice, etc)	Never	1-6	7-12	13-18	19-31	>32
Potatoes	Never	0	1	2	3	4
Fruits	Never	0	1	2	3	4
Vegetables (raw or cooked)	Never	0	1	2	3	4
Legumes	Never	0	1	2	3	4
Fish (and fisheries)	Never	0	1	2	3	4
Red meat and products	≤1	2-3	4-5	6-7	8-10	>10
Poultry	≤3	4	5	6	7	8
Full fat dairy products (cheese, yoghurt, milk)	≤10	11-15	16-20	21-28	29-30	>30
Use of olive oil in cooking (times / week)	Never	Rare	<1	1-3	3-5	Daily
Alcoholic beverages (ml / day, 100 ml = 12 g ethanol)	<300	300	400	500	600	>700 or 0
	5	4	3	2	1	0

λιπαρά, καταναλώνονται σε καθημερινή βάση. Αντίστοιχα, το ψάρι, τα πουλερικά, οι πατάτες, οι ελιές, τα μαυρομάτικα φασόλια και τα καρύδια, και πιο σπάνια τα αυγά και τα γλυκά, καταναλώνονται με εβδομαδιαία συχνότητα. Τέλος, μηνιαία κατανάλωση προτείνεται για το κόκκινο κρέας και τα προϊόντα του. Ένα ακόμη χαρακτηριστικό της Μεσογειακής δίαιτας είναι η κατανάλωση κρασιού με μέτρο. Σύμφωνα λοιπόν με το σκορ αυτό, καταγράφεται η πρόσληψη των καταναλωθέντων τροφίμων από κάθε ομάδα σε μηνιαία βάση και αξιολογείται για κάθε συμμετέχοντα η προσκόλληση του στη Μεσογειακή διατροφή με βάση τα τρόφιμα που θεωρούνται στο πιο κοντά στο Μεσογειακό πρότυπο (αυτά είναι της ομάδας που προτείνεται η κατανάλωση τους ημερησίως ή αυτά που καταναλώνονται σε ποσότητα περισσότερο από τέσσερις μερίδες την εβδομάδα. Σκορ 0 δίνεται στους συμμετέχοντες που δηλώνουν μηδενική κατανάλωση, σκορ 1 σε αυτούς που αναφέρουν μηνιαία κατανάλωση 1-4 φορές, σκορ 2 για μηνιαία κατανάλωση 5-8 φορές, σκορ 3 για 9-12 φορές το μήνα, 4 για 3-18 φορές το μήνα, και τέλος, σκορ 5 δίνεται σε αυτούς που αναφέρουν μηνιαία κατανάλωση των παραπάνω πάνω από 18 φορές. Αντίθετα, για την κατανάλωση των τροφίμων που δεν θεωρούνται τυπικά μιας Μεσογειακής διατροφής (κρέας και προϊόντα του), οι συμμετέχοντες βαθμολογούνται με αντίστροφο τρόπο (δηλαδή στην περίπτωση αυτή, σκορ 5 δίνεται σε αυτούς που αναφέρουν σπάνια ή μηδενική κατανάλωση, ενώ το σκορ 5 αντιπροσωπεύει αυτούς που τα καταναλώνουν σχεδόν σε ημερήσια βάση). Για την κατανάλωση του κρασιού ισχύει ένας διαφορετικός τρόπος βαθμολόγησης. Συγκεκριμένα, κατανάλωση 1-2 ποτήρια κρασιού την ημέρα βαθμολογείται με 5, με 0 βαθμολογείται είτε η μηδενική κατανάλωση είτε η κατανάλωση πάνω από επτά ποτήρια κρασιού την ημέρα. Τέλος, ενδιάμεσα σκορ, από 4 μέχρι 1 δίνονται για κατανάλωση τριών, τεσσάρων, πέντε, έξι ή επτά ποτηριών κρασιού την ημέρα. Υψηλότερες τιμές στο MedDietScore δηλώνουν καλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή δίαιτα και έχουν συσχετιστεί με τη μειωμένη παρουσία καρδιαγγειακών νοσημάτων και των σχετιζόμενων παραγόντων κινδύνου (Panagiotakos et al., 2009). Τα αποτελέσματα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ για τα έτη 2001-2002, που πραγματοποιήθηκε στην περιοχή της Αττικής σε άτομα ηλικίας 18- 89 ετών, έδειξαν ότι ο δείκτης αυτός είναι χρήσιμο εργαλείο για την ανίχνευση ατόμων που είναι επιρρεπή στην ανάπτυξη παθήσεων (πχ υπερλιπιδαιμία και υπέρταση που είναι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα) και καρδιαγγειακής νόσου (Panagiotakos et al., 2007).

Όπως προκύπτει από όλα τα παραπάνω, οι πληροφορίες για τον προστατευτικό ρόλο της υγιεινής διατροφής ενάντια στον καρδιαγγειακό κίνδυνο συγκλίνουν μεν, αλλά οι μελέτες είναι περιορισμένες σε αριθμό, ελάχιστες έχουν μεγάλο χρόνο παρακολούθησης και το κυριότερο, όλες οι μελέτες χρησιμοποιούν είτε ομάδες τροφίμων, είτε δείκτες αμφιβόλου εγκυρότητας. Συνεπώς, μελέτη με μεγάλο χρονικό παράθυρο παρακολούθησης, χρήση αξιόπιστου διατροφικού δείκτη και η συμπερίληψη σημαντικών συγχυτικών παραγόντων στα μοντέλα εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου κρίνεται απαραίτητη για την αποσαφήνιση του ρόλου της διατροφής.

2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση της σχέσης της Μεσογειακής διατροφής ως διατροφικό πρότυπο (όπως αυτή αποτιμήθηκε με τον εκ των προτέρων δείκτη MedDietScore που εκτιμά το βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα) στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, υπό την παρουσία ή όχι οικογενειακού ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου, σε επαρκές, αντιπροσωπευτικό και τυχαία επιλεγμένο δείγμα του ενήλικου αστικού ελληνικού πληθυσμού.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 Το δείγμα της μελέτης

Το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε για το σκοπό της παρούσας εργασίας είναι οι συμμετέχοντες της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ που συμμετείχαν στο 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 στη ευρύτερη

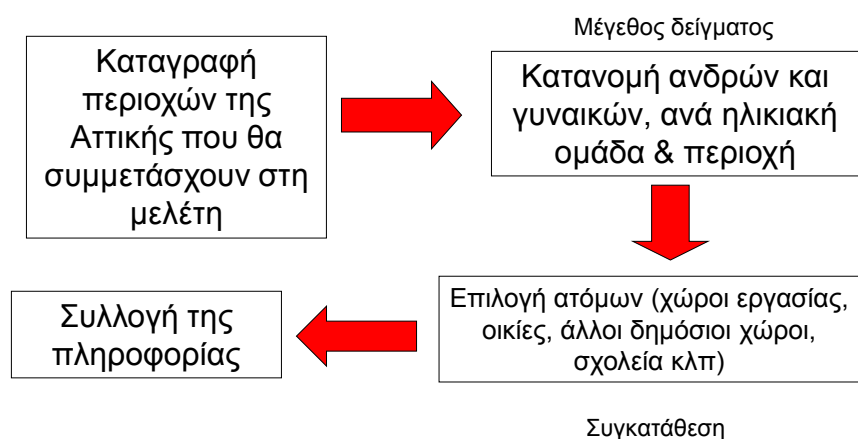
περιοχή του νομού Αττικής (78% αστικές και 22% αγροτικές περιοχές) τα έτη 2001-2002. Βασικοί στόχοι ήταν η καταγραφή της κατανομής των διάφορων κλινικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε δείγμα ενήλικων ανδρών και γυναικών, η εξέταση των συσχετίσεων αυτών των παραγόντων με κοινωνικο-οικονομικές και ψυχολογικές

παραμέτρους, καθώς και με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής και τέλος, η αξιολόγηση της προγνωστικής τους αξίας στην επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου μέσα από περιοδικές επαναξιολογήσεις της κατάστασης υγείας του δείγματος 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%).

ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑ

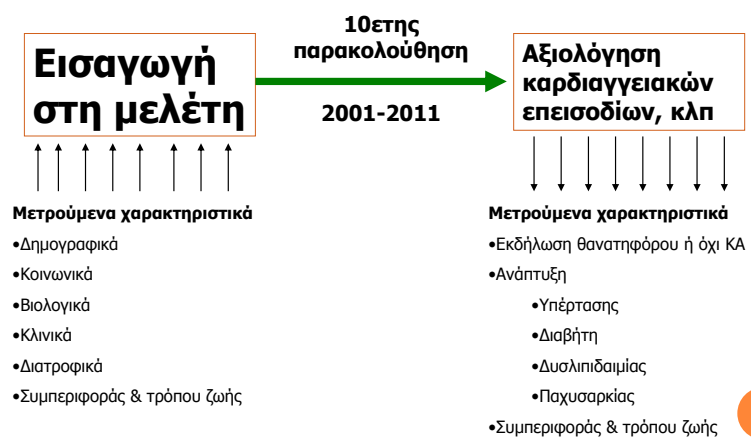


Pitsavos C, et al., BMC Public Health 2002

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 -και με δεδομένη την αντιπροσώπευση στο δείγμα και ημιαστικών και αγροτικών περιοχών- δύνανται να θεωρούνται γενικεύσιμα για όλη την ηπειρωτική Ελλάδα, το δε δείγμα αντιπροσωπευτικό, αφού παρατηρήθηκαν ελάχιστονες μόνο, μη στατιστικά σημαντικές διαφορές, ως προς την κατανομή του φύλου και της ηλικίας ανάμεσα στο δείγμα και στον ελληνικό πληθυσμό.

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

ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟ 2012



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 ελάχιστο 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). Από τους 3,042, 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 μελέτης 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). Στο 10-ετή επανέλεγχο 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 στη ηλικία και στην αναλογία των φύλων μεταξύ όσων συμμετείχαν και όσων δεν συμμετείχαν στους επανελέγχους.

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

3.2 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).

3.3 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά

Επιστημονικό προσωπικό της μελέτης (ιατροί, νοσηλεύτες, διαιτολόγοι) με κατάλληλη εκπαίδευση πραγματοποίησαν τις συνεντεύξεις με τους συμμετέχοντες στους χώρους εργασίας ή διαμονής τους. Η συνέντευξη οργανώθηκε με βάση τα έγκυρα

ερωτηματολόγιο που επιλέχθηκαν για να αποτιμήσουν τα χαρακτηριστικά των ατόμων.

Η αρχική αξιολόγηση των ατόμων περιλάμβανε την αξιολόγηση: κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών (φύλο, ηλικία, έτη σπουδών) ατομικό ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη και υπερλιπιδαιμίας, οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, διατροφικές συνήθειες, συνήθειες τρόπου ζωής (κάπνισμα, σωματική δραστηριότητα), ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά (βάρος, ύψος, περιφέρεια μέσης) καθώς και λήψη αίματος για τον ποσοτικό προσδιορισμό των βιοχημικών παραμέτρων (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, γλυκόζη, χοληστερόλη).

3.3.1 Αξιολόγηση κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών.

Το φύλο των ατόμων καταγράφηκε από τους ερευνητές πεδίου στο ερωτηματολόγιο που συμπλήρωναν οι εθελοντές, ενώ καταγράφηκε και η ακριβής ημερομηνία γέννησής τους, από την οποία υπολογίστηκε η τρέχουσα ηλικία των εθελοντών. Τα άτομα ερωτήθηκαν 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).

3.3.2 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 απαιτείτο για την καταγραφή της προηγούμενης μέτρησης και το πλήρες ξεφούσκωμα της περιχειρίδας. Προ της μέτρησης της αρτηριακής πίεσεως ελεγχόταν ότι η στήλη υδραργύρου ήταν στο 0 mmHg της κλίμακας, όταν η περιχειρίδα ήταν εντελώς

ξεφουσκωμένη. Το επίπεδο της συστολικής αρτηριακής πίεσης καθοριζόταν από τον πρώτο ήχο καλής ακουστικής ποιότητας, ενώ η διαστολική πίεση από την πλήρη εξαφάνιση των επαναλαμβανόμενων ήχων (φάση V). Αλλαγές στην ένταση των ήχων δεν αξιολογήθηκαν. Τα άτομα με μέσα επίπεδα αρτηριακής πίεσεως ίσα ή μεγαλύτερα των 140/90 mmHg καθώς και εκείνοι υπό φαρμακευτική αγωγή για υπέρταση, 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 υπο-λιπιδαιμικών 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 –διαιτητικής ή φαρμακευτικής- αγωγής καθόρισε την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης προσδιορίστηκαν με νεφελομετρία στον ίδιο ορό.

3.3.3 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 -χωρίς υποδήματα, με ελαφρά ένδυση- μετρήθηκε μια φορά, με ράβδο εξισορρόπησης. Η ζυγαριά ρυθμιζόταν και ελεγχόταν πριν και μετά από κάθε ζύγιση. Οι μετρήσεις στρογγυλοποιήθηκαν στην πλησιέστερη εκατοντάδα γραμμαρίων. Στη συνέχεια, ο Δείκτης Μάζας Σώματος 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 Kg/m² ενώ υπέρβαρο χαρακτηρίζεται το άτομο με δείκτη μάζας σώματος 25-29,9 Kg/m² (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.

3.3.4 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 κάπνισαν 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 (Papathanasiou et al., 2009).

3.3.5 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 την 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 καταναλώναν 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 που περιέχονταν στο

ερωτηματολόγιο ορισμένα από τα οποία είναι τα ακόλουθα: ψωμί (λευκό ή ολικής άλεσης), δημητριακά, ρύζι, πατάτες, ζυμαρικά μαγειρεμένα με διάφορους τρόπους (με κιμά, με σάλτσα ντομάτας άλλες σάλτσες), φρούτα (μπανάνα, μήλο, πορτοκάλι, αχλάδι, καρπούζι, πεπόνι, μανταρίνια, φράουλες σύκα, ανανάς, φρούτα αποξηραμένα ή κομπόστα και άλλα), λαχανικά τόσο ωμά (ντομάτα, αγγούρι, καρότα, μαρούλι και άλλα) όσο και μαγειρεμένα (κολοκυθάκια, αγκινάρα, πράσινα χόρτα, σπανάκι και άλλα), διάφορα είδη σαλάτας (ταραμοσαλάτα, ρώσικη, μελιτζανοσαλάτα, χωριάτικη και άλλες), όσπρια (φακές, ρεβίθια, φασόλια και άλλα), μυρωδικά, γαλακτοκομικά (γάλα, γιαούρτι, τυρί, κρέμες) με κατηγοριοποίηση ως προς τη περιεκτικότητα σε λίπος, κρεατικά (κοτόπουλο, χοιρινό, βοδινό, αρνί, κεφτεδάκια, σουβλάκια, συκώτι και άλλα), ψάρια, αβγά, διάφορα είδη πιτών (τυρόπιτα, σπανακόπιτα, κρεατόπιτα και άλλα) γλυκά (κέικ, μπισκότα, σοκολάτες, παγωτά, γλυκίσματα, μπακλαβάς, κανταΐφι, γαλακτομπούρεκο, χαλβάς, ραβανί και άλλα), διάφορα λίπη (διάφοροι τύποι λαδιού, βούτυρο, μαργαρίνη) αφεψήματα (καφές, τσάι, χαμομήλι, αναψυκτικά) και αλκοολούχα ποτά (μπύρα, 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 κρασοπότιστα 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) .

3.3.6. 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 έγινε με βάση με τα πιο πρόσφατα κριτήρια του ICD-10 (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.-)).

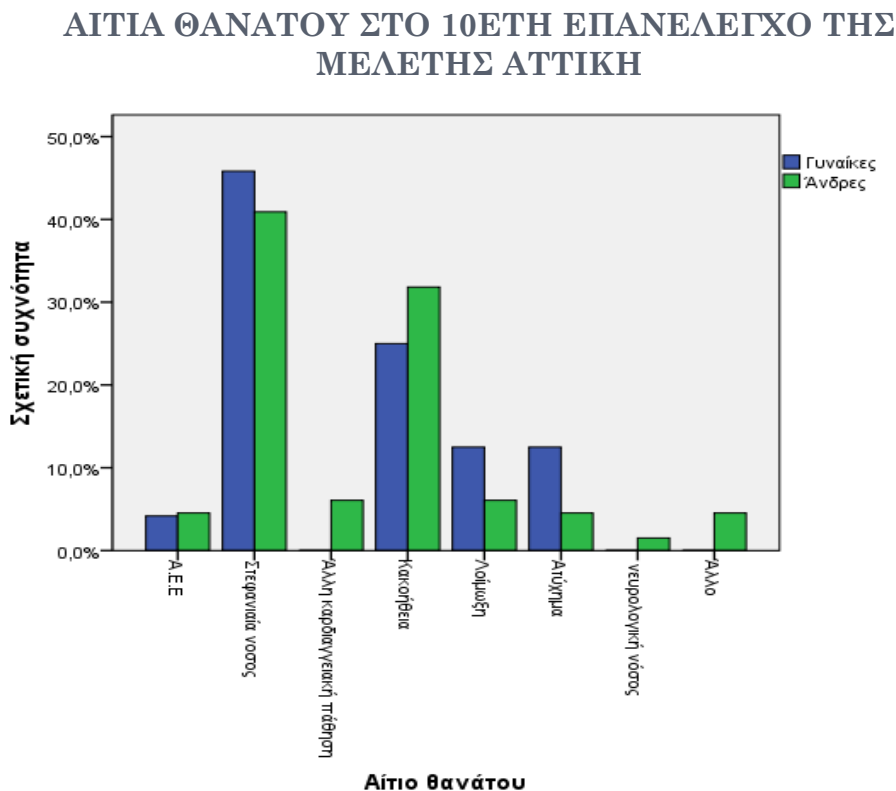
3.4 Στατιστική Ανάλυση

Οι επιπτώσεις των θανατηφόρων καθώς και των συνολικών καρδιαγγειακών συμβάντων υπολογίστηκε ως ο λόγος των νέων περιστατικών της 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 κατανοημένες παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως σχετικές συχνότητες. Οι συσχετίσεις μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών αξιολογήθηκαν 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 μοντέλα λογαριθμιστικής παλινδρόμησης. Οι αλληλεπιδράσεις που ελέγχθηκαν δεν παρέμεναν στο μοντέλο εάν ήταν σημαντικές. Γνωστοί συγχυτικοί παράγοντες (π.χ. ηλικία, καπνιστικές συνήθειες, σωματική δραστηριότητα, ατομικό ιστορικό υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας και διαβήτη, καθώς και οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου) συμπεριλήφθηκαν στα μοντέλα. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε ανάλυση διαστρωματοποιημένη ανά παρουσία οικογενειακού ιστορικού ώστε να διερευνηθεί ο ρόλος της Μεσογειακής δίαιτας ξεχωριστά στις δύο ομάδες. 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).

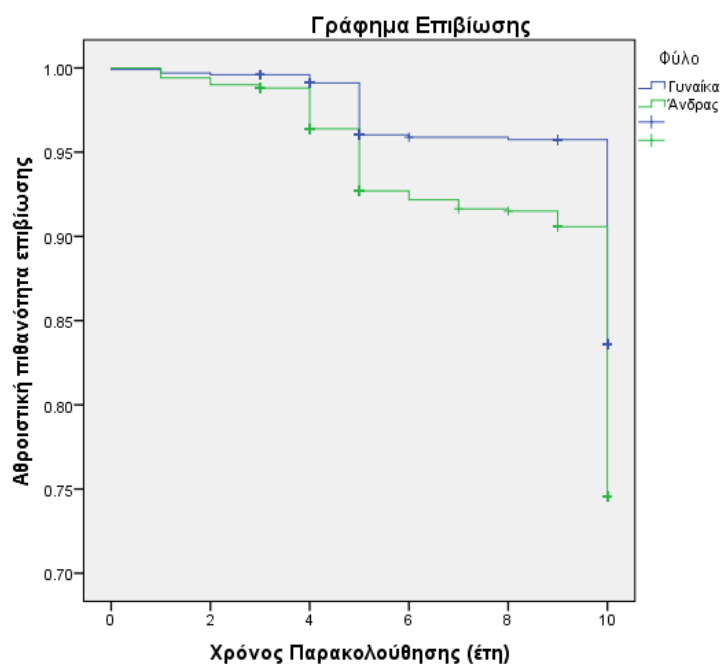
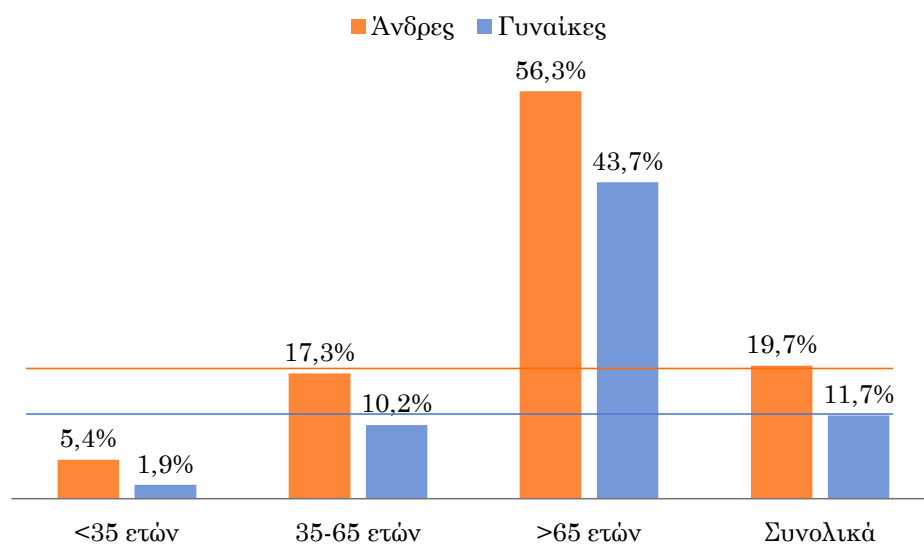
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

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.



Από τα 317 καρδιαγγειακά συμβάντα, 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% οφείλεται σε καρδιαγγειακή νόσο, συγκεκριμένα, το 42.2% σε στεφανιαία νόσο, το 4.4% σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και το 4.4% σε λοιπά καρδιολογικά αίτια).

10ΕΤΗΣ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ, ΑΝΑ ΦΥΛΟ & ΗΛΙΚΙΑ



Γράφημα 4.1. Πιθανότητα μη εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου στη δεκαετία παρακολούθησης ξεχωριστά για άνδρες και γυναίκες (2002-12).

Όπως φαίνεται στο *Γράφημα 4.1*, 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 $p < 0.05$).

Τα κοινωνικο-δημογραφικά και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των εθελοντών συμμετεχόντων της μελέτης παρουσιάζονται στον *Πίνακα 4. 1*.

Πίνακας 4.1. Κοινωνικο-δημογραφικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι καρδιαγγειακής νόσου ($n=2,020$).				
		Καρδιαγγειακή νόσος στη 10-ετία		
	Σύνολο	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
Οικογενειακό ιστορικό (ναι), %	42	39	52	0.024

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

Σύμφωνα με τον *Πίνακα 4.1*, τα άτομα που εκδήλωσαν καρδιαγγειακή νόσο στη 10-ετία 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 $p < 0.05$). Όσον αφορά στο οικογενειακό ιστορικό ήταν πολύ πιο συχνό στα άτομα που εκδήλωσαν τη νόσο, σε σχέση με αυτούς που δεν εκδήλωσαν τη νόσο. ($p = 0.024$).

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.2.

Πίνακας 4.2. Κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι καρδιαγγειακής νόσου ($n=2,020$).				
		Καρδιαγγειακή Νόσος στη 10-ετία		
	Σύνολο	Όχι ($n=1703$)	Ναι ($n=317$)	<i>P</i>
Οικογενειακό ιστορικό ΚΑΝ (ναι), %	28	28	32	0.297
Αρτηριακή υπέρταση (ναι), %	30	28	51	<0.001
Υπερλιπιδαιμία (ναι), %	39	40	57	<0.001
Σακχαρώδης Διαβήτης (ναι), %	7	5	22	<0.001
MedDietScore (0-55)	26 ± 7	26 ± 6	23 ± 7	<0.001

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως σχετικές συχνότητες. Για τις συγκρίσεις μεταξύ όσων εκδήλωσαν τη νόσο με τα άτομα που παρέμεινα 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

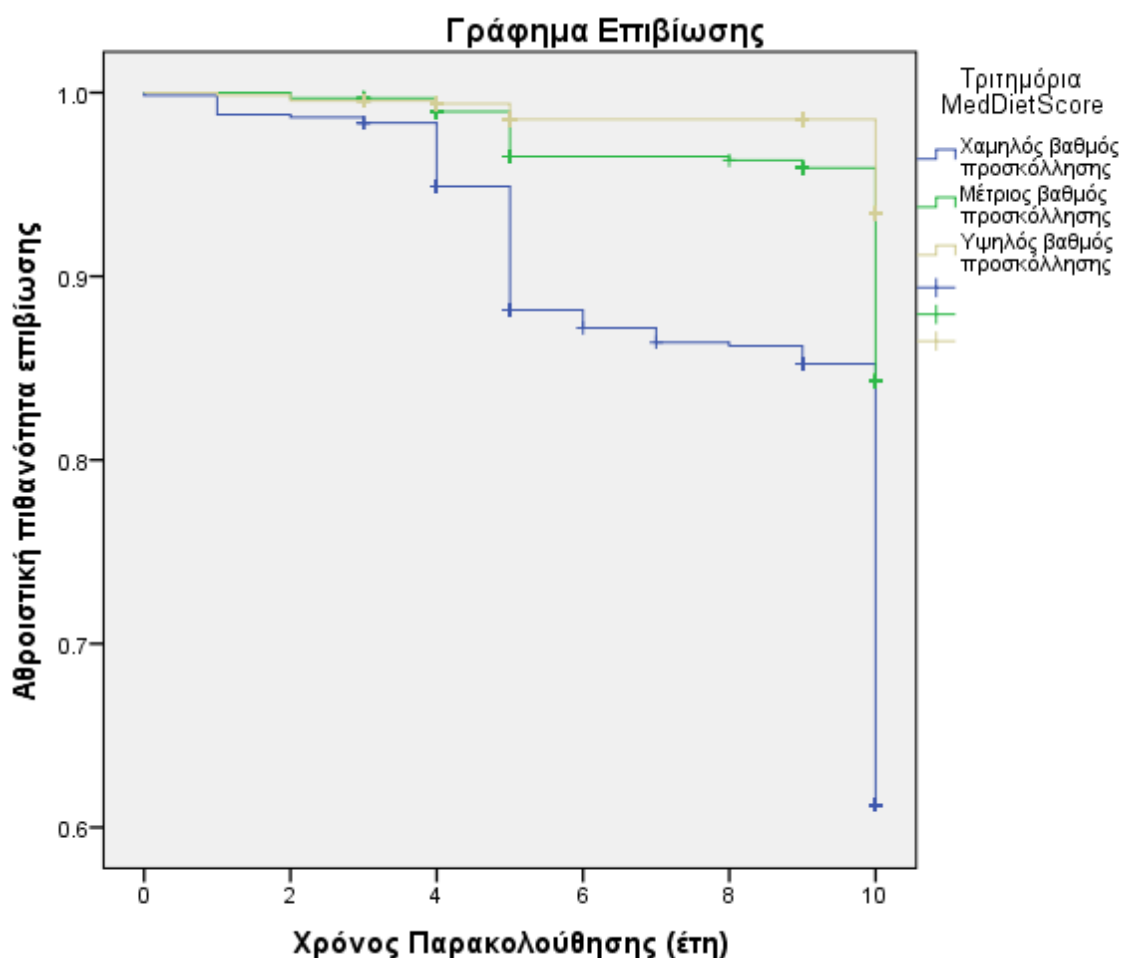
Τα άτομα που είχαν αρτηριακή υπέρταση, εκδήλωσαν τη νόσο με μεγαλύτερη συχνότητα, όπως και τα άτομα που είχαν υπερλιπιδαιμία και σακχαρώδη διαβήτη. (όλα τα $p < 0.001$)

Πίνακας 4.3. Κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, ανάλογα με την εμφάνιση ή όχι καρδιαγγειακής νόσου ($n=2,020$).

		Οικογενειακό Ιστορικό ΚΑΝ		
	Σύνολο	Όχι ($n=479$)	Ναι ($n=353$)	<i>P</i>
Εκδήλωση ΚΑΝ (ναι), %	16	12	19	0.024
Αρτηριακή υπέρταση (ναι), %	30	30	33	0.459
Υπερλιπιδαιμία (ναι), %	39	39	45	0.086
Σακχαρώδης Διαβήτης (ναι), %	7	4.4	3.4	0.696
Παχυσαρκία (ναι), %	18	17	20	0.561
Κάπνισμα (ναι), %	43	58	53	0.145
Ηλικία (έτη)	45±14	43±12	44±11	0.404
Άνδρες, %	50	53	47	0.208
Σωματική Δραστηριότητα (ναι), %	36	41	34	0.417
MedDietScore (0-55)	26±7	26±6	26±6	0.550

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

Στο *Γράφημα 4.2*, 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 ($p=0.021$).



Γράφημα 4.2. Πιθανότητα μη εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στη δεκαετία παρακολούθησης (2002-12) ξεχωριστά για τα τριτημόρια προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα (MedDietScore).

Πίνακας 4.4. Επίδραση του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα ποσότητας (MedDietScore) των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, στο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο ($n=2,020$).

	Σχετικός Λόγος	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης
MedDietScore (ανά 1/55) (Μοντέλο 1)	0.910	0.892-0.929
Μοντέλο 1 + Φύλο, Ηλικία (Μοντέλο 2)	0.982	0.959-1.006
Μοντέλο 2 + Οικογενειακό ιστορικό (Μοντέλο 3)	0.947	0.908-0.988
Μοντέλο 3 + Διαβήτης, Υπερλιπιδαιμία, Υπέρταση (Μοντέλο 4)	0.945	0.905-0.988
Μοντέλο 4 + Κάπνισμα, Σωματική Δραστηριότητα (Μοντέλο 5)	0.945	0.904-0.988

Ο Σχετικός Κίνδυνος εκτιμήθηκε με τη χρήση μοντέλων λογαριθμιστικής παλινδρόμησης.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.4, η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα έχει ανεξάρτητη προστατευτική επίδραση στο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, η οποία εξασθένησε όταν στο μοντέλο λήφθηκαν υπόψη συγχυτικοί παράγοντες.

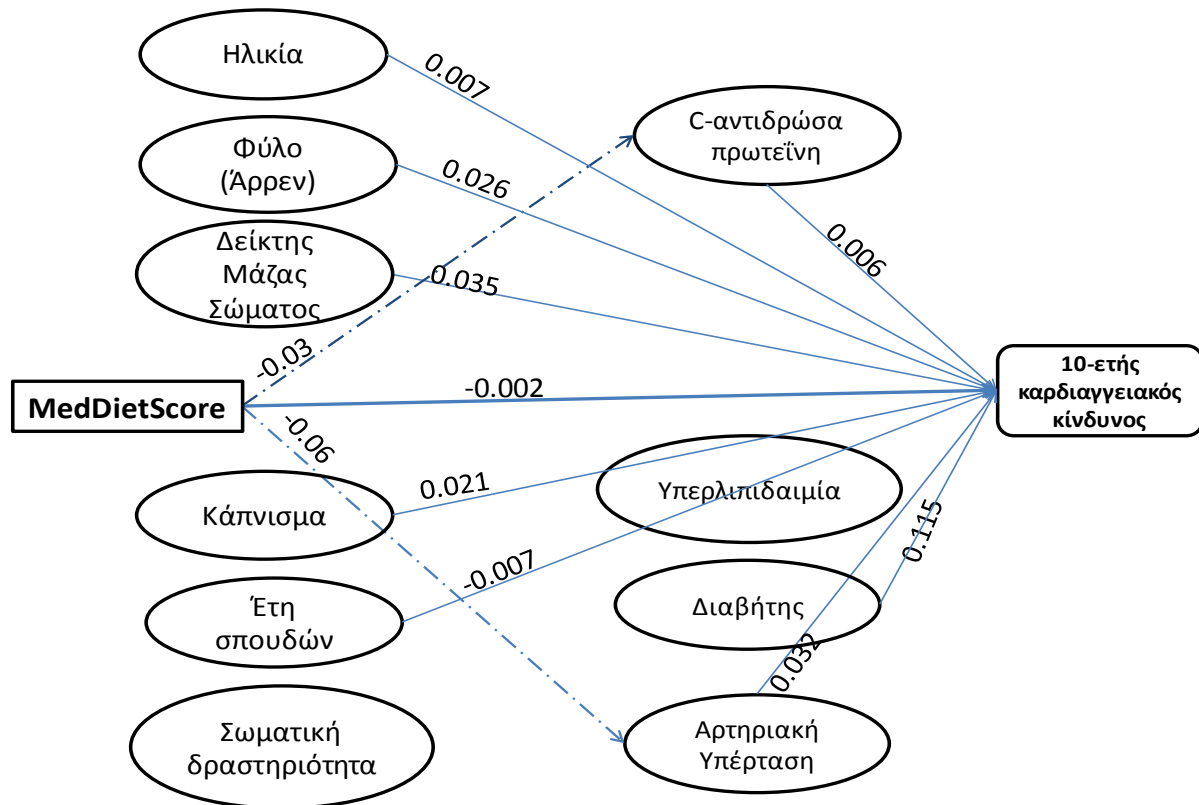
Πίνακας 4.5 Επίδραση του οικογενειακού ιστορικού σε συνάρτηση με το βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα ποσότητας (MedDietScore) των συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, στο 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο ($n=2,020$).

	Όχι Οικογενειακό Ιστορικό		Ναι Οικογενειακό Ιστορικό	
	Σχετικός λόγος	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης	Σχετικός λόγος	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης
MedDietScore (0-55)	0.929	0.872-0.990	0.978	0.912-1.048
Φύλο (Άρρεν/Θήλυ)	1.299	0.600-2.813	1.092	0.549-2.175
Ηλικία (έτη)	1.050	1.016-1.085	1.101	1.059-1.146
Σακχαρώδης Διαβήτης (ναι/όχι)	2.508	0.663-9.486	1.630	0.363-7.328
Αρτηριακή Υπέρταση (ναι/όχι)	1.228	0.590-2.554	0.899	0.428-1.887
Υπερλιπιδαιμία (ναι/όχι)	1.305	0.664-2.644	0.681	0.338-1.371
Κάπνισμα (ναι/όχι)	1.655	0.759-3.607	1.789	0.899-3.560
Σωματική Δραστηριότητα (ναι/όχι)	1.140	0.738-1.759	1.216	0.810-1.825

Ο Σχετικός Κίνδυνος εκτιμήθηκε με τη χρήση μοντέλων λογαριθμιστικής παλινδρόμησης.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 4.5, για κάθε μία μονάδα αύξηση στο MedDiet Score, υπάρχει μείωση του σχετικού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο κατά 7.1 % σε άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό ,ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, την αρτηριακή υπέρταση, την υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα και τη σωματική δραστηριότητα. Αντίθετα, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή και κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό, παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας ,καπνίσματος και σωματικής δραστηριότητας. Επίσης από τον πίνακα φαίνεται ότι η ηλικία έχει επιβαρυντική

στατιστικά σημαντική σχέση για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου ανεξάρτητα με το οικογενειακό ιστορικό, παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας, καπνίσματος και σωματικής δραστηριότητας.



Γράφημα 4.3. Γραφική απεικόνιση των Δομημένων μοντέλων (Structure Equation Models) που εξετάσει τη 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). (Panagiotakos et al,2015.Nutrition, Metabolism & Cardiovascular diseases)

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα εργασία προέκυψε πως η 10-ετής επίπτωση (2002-12) της καρδιαγγειακής νόσου στον ελληνικό πληθυσμό ήταν 15.7%. Επιπλέον, τα άτομα που εμφάνισαν τη νόσο είχαν συχνότερα διαβήτη, υπέρταση, ήταν καπνιστές, άνδρες, και οι διατροφικές τους συνήθειες ήταν μακριά από το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο, σε σχέση με τους συμμετέχοντες που δεν εκδήλωσαν τη νόσο. Άλλοι παράγοντες που λήφθηκαν υπόψη δε συσχετίστηκαν με το 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Για κάθε μία μονάδα αύξηση στο MedDietScore, υπάρχει μείωση του σχετικού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο κατά 7.1 % σε άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, την αρτηριακή υπέρταση, την υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα και τη σωματική δραστηριότητα. Αντίθετα δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή και κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό, παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας, καπνίσματος και σωματικής δραστηριότητας. Επίσης η ηλικία έχει επιβαρυντική στατιστικά σημαντική σχέση για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου ανεξάρτητα με το οικογενειακό ιστορικό, παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας, καπνίσματος και σωματικής δραστηριότητας.

Η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου την τελευταία 10-ετία στην Ελλάδα, θεωρείται αυξημένη αν ληφθεί υπόψη πως το δείγμα που είχε συλλεχθεί ήταν άτομα μεγαλύτερα από 18 ετών, αλλά και πως η χώρα θεωρείται χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Είναι γεγονός ότι στο πρώτο μισό του προηγούμενου αιώνα εκτοξεύθηκε η επιδημία της καρδιαγγειακής νόσου, γεγονός που αποδίδεται στη βιομηχανοποίηση, την αστικοποίηση, την καθιστική ζωή και τη διατροφική μετάβαση των ατόμων σε δυτικά ανθυγιεινά διατροφικά πρότυπα. Στο δεύτερο μισό του αιώνα η επιστήμη της καρδιολογίας έφερε επανάσταση με νέες τεχνικές και αποτελεσματικές θεραπείες, μειώνοντας σημαντικά την καρδιαγγειακή θνησιμότητα (Gersh et al., 2007). Σήμερα, χώρες που παραδοσιακά θεωρούνται χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (Ελλάδα,

Ισπανία) έρχονται αντιμέτωπες με αύξηση στην επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας. Αυτή η τάση υποδεικνύει την ύπαρξη χαρακτηριστικών του τρόπου ζωής που θα πρέπει να εξετασθούν πιο αναλυτικά στα πλαίσια της πρόληψης της νόσου (Nichols et al., 2014). Στην παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε ότι η 10-ετής (2002-12) επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα ήταν 15.7%, θανατηφόρα και μη περιστατικά. Αυτοί οι δείκτες αποδεικνύουν πως η Ελλάδα δεν μπορεί να θεωρείται πλέον χώρα χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, ειδικά όταν αυτά τα στοιχεία συγκριθούν με τον επιπολασμό της νόσου κατά τα έτη 2001-2002 που ξεκίνησε η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ. Τότε, από τα άτομα που κλήθηκαν τυχαία να συμμετάσχουν στο δείγμα, μόνο 5% των ανδρών και 3% των γυναικών, χωρίς όμως να συμπεριληφθεί σε αυτό το ποσοστό ο επιπολασμός αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (Pitsavos et al., 2003).

Επιπλέον, φαίνεται να υπάρχει σύγκλιση των επιπτώσεων στα δύο φύλα (19.7% για τους άνδρες και 11.7% για τις γυναίκες). Η παρούσα μελέτη αποκάλυψε πως σήμερα στην Ελλάδα η αναλογία των επιπτώσεων είναι σχεδόν 2 άνδρες προς 1 γυναίκες σε ηλικίες κάτω των 55 ετών, ενώ γίνεται 1 προς 1 σε μεγαλύτερες ηλικίες. Το εύρημα αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στη μετ-εμμηνοπαυσιακή αλλαγή του ορμονικού προφίλ των γυναικών που προάγει την αθηροσκλήρυνση αλλά και στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Συνεπώς, το μήνυμα που προκύπτει είναι πως όλα τα άτομα μεγαλύτερα των 65 ετών θα πρέπει να αντιμετωπίζονται το ίδιο ως προς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ανεξαρτήτως φύλου.

Το οικογενειακό ιστορικό αποτελεί έναν από τους πλέον σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο, γεγονός που ανέδειξε η μελέτη μας καθώς η θετική συσχέτιση του MedDietScore εξασθένησε παρουσία του οικογενειακού ιστορικού. Στην κλινική πράξη το οικογενειακό ιστορικό είναι βασικό μέρος της λήψης του ιατρικού ιστορικού και μας δίνει πολύτιμες πληροφορίες για το καρδιαγγειακό ιστορικό του ασθενούς. Μελέτες έχουν δείξει ότι το ιστορικό από πλευράς μητέρα ή πατέρα δεν έχει στατιστικά σημαντική επιρροή στη νόσο του απογόνου. (Weijmans et al, 2015) ενώ αντίθετα άλλες καταλήγουν ότι το οικογενειακό ιστορικό από την πλευρά της μητέρας προσδίδει υψηλότερο ρίσκο στον απόγονο συγκριτικά με τον πατέρα. Παρόλα αυτά οι ηλικίες των γονέων κατά τις οποίες απέκτησαν τη νόσο διαφέρουν στις μελέτες. Στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ δεν γνωρίζουμε το όριο ηλικίας των

γονέων, το οποίο θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σαν βάση για να θεωρηθεί ότι ο ασθενής έχει ή όχι θετικό οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, καθώς και εάν το ιστορικό αφορά τον έναν ή και τους δύο γονείς, αλλά και το φύλο του γονέα. Σύμφωνα με τους Lloyd-Jones et al, γονείς χωρίς πρώιμη εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου είχαν ασθενέστερη συσχέτιση με την εκδήλωση νόσου στους απογόνους. Θα μπορούσε κατά συνέπεια να έχει υπερεκτιμηθεί ο αριθμός των απόμων με οικογενειακό ιστορικό αλλά και η βαρύτητα του καρδιαγγειακού κινδύνου ανάλογα με την ηλικία και το φύλο του γονέα. Επίσης δεν υπάρχουν κατά τη γνώση μας μελέτες που να έχουν συγκρίνει τη συσχέτιση του οικογενειακού ιστορικού από έναν ή και από τους 2 γονείς, με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στον απόγονο. Τα παραπάνω θα μπορούσαν να έχουν επηρεάσει την απουσία συσχέτισης της καρδιαγγειακής νόσου με την προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή, σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό.

Στη μελέτη CARDIO αξιολογήθηκε η επίδραση του οικογενειακού ιστορικού σε ασθενείς από διαφορετικές καρδιολογικές κλινικές στην Ελληνική επικράτεια. (Panagiotakos et al, 2008). Η συσχέτιση του οικογενειακού ιστορικού με την καρδιαγγειακή νόσο ήταν πιο ισχυρή στις βόρειες περιοχές της Ελλάδας συγκριτικά με τις νότιες, γεγονός που θα μπορούσε να αποδοθεί στο διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο των ασθενών από τις περιοχές αυτές. Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ είναι μία προοπτική μελέτη που χρησιμοποίησε δείγμα αντιπροσωπευτικό για τον πληθυσμό, χωρίς να γνωρίζει όμως το γενετικό υπόβαθρο των ασθενών, δηλαδή την καταγωγή τους. Η διαφορά που προέκυψε στην πιθανότητα εμφάνισης του καρδιαγγειακού ιστορικού, με βάση το βαθμό προσκόλλησης στη μεσογειακή δίαιτα σε ασθενείς παρουσία ή όχι ιστορικού θα μπορούσε να οφείλεται στην άγνωστη κατανομή του πληθυσμού της μελέτης όσον αφορά την καταγωγή τους.

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Ανάλογα με τον ορισμό που χρησιμοποιείται, το οικογενειακό ιστορικό προσδίδει ένα σχετικό κίνδυνο για τη νόσο που κυμαίνεται από 2 έως 12 φορές απ' ότι στον γενικό πληθυσμό. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην καρδιαγγειακή νόσο με την εκτιμώμενη κληρονομικότητα της νόσου να είναι 50% έως 60%. Το φαινόμενο της οικογενειακής συγκέντρωσης της νόσου, έχει επανειλημμένα αναφερθεί στις δεκαετίες του 1950 και

του 1960. Έχει αποδειχθεί ότι η παρουσία ιστορικού πρώιμης εμφάνισης ισχαιμικής καρδιακής νόσου στους συγγενείς πρώτου βαθμού συσχετίστηκε σημαντικά με την εμφάνιση νόσου στους απογόνους. Πρώιμη καρδιαγγειακή νόσος θεωρείται η νόσος με έναρξη <55 ετών στους άνδρες και <65 στις γυναίκες. Κατανοούμε λοιπόν ότι η μελέτη των τα γονιδίων και τα προϊόντα τους που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της νόσου, και η κατανόηση της μοριακής και κυτταρικής παθοφυσιολογίας είναι απαραίτητα για την καλύτερη πρόληψη και αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου (Dai et al, 2016)

Το οικογενειακό ιστορικό αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο γιατί εσωκλείει τη γονιδιακή προδιάθεση του ατόμου να φέρει παράγοντες κινδύνου και να εκδηλώσει τη νόσο. Γενετικοί πολυμορφισμοί οι οποίοι έχουν συνδεθεί με την έναρξη της καρδιαγγειακής νόσου ανακαλύπτονται όλο και περισσότεροι κάθε μέρα. Σε μία μεγάλη προοπτική μελέτη οι Zdravkovic et al, απέδειξαν το γενετικό υπόβαθρο της καρδιαγγειακής νόσου μελετώντας 20.966 δίδυμα από τη Σουηδία. Εκτός από τα γονίδια που προδιαθέτουν άμεσα για καρδιαγγειακή νόσο υπάρχουν και γονίδια που προδιαθέτουν για τους αιτιολογικούς παράγοντες της νόσου π.χ. για σακχαρώδη διαβήτη και αρτηριακή υπέρταση, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο για την εμφάνιση της. Αυτή η έμμεση προδιάθεση μπορεί να ωθεί το άτομο προς μία μη υγιεινή συμπεριφορά, όπως η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ ή το κάπνισμα. Επίσης υπάρχουν γονίδια που προδιαθέτουν τα άτομα σε ψυχολογικές ή φυσικές συμπεριφορές που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο, π.χ. η κατάθλιψη. Στη μελέτη μας επιβεβαιώθηκε η μεγάλη σημασία του οικογενειακού ιστορικού, καθώς για κάθε μία μονάδα αύξηση στο MedDiet Score, υπήρχε μείωση του σχετικού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο ανεξάρτητα από την ύπαρξη και άλλων παραγόντων κινδύνου, και μόνο για άτομα **χωρίς** οικογενειακό ιστορικό για καρδιαγγειακή νόσο. Το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιώνει τη μεγάλη σπουδαιότητα της ταυτοποίησης των ατόμων με οικογενειακό ιστορικό, καθώς αποτελούν ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Αρκετά προγνωστικά μοντέλα καρδιαγγειακού κινδύνου όπως τα PROCAM, QRISK και Reynolds, έχουν ενσωματώσει το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου ενώ το σκορ ASSIGN περιλαμβάνει το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Είναι ενδιαφέρον ότι, το συχνά χρησιμοποιούμενο σκορ κινδύνου Framingham (FRS) δεν λαμβάνει

υπόψη του το οικογενειακό ιστορικό. Παρόλα αυτά, μια ανάλυση της μελέτης των απογόνων της ομάδας Framingham κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου σε αδέρφια και γονείς ,θα πρέπει να ενσωματωθεί στους αλγόριθμους πρόβλεψης κινδύνου. Στη μελέτη EPIC- Norfolk διερευνήθηκε το αν η προσθήκη του οικογενειακού ιστορικού από συγγενή πρώτου βαθμού στο σκορ Framingham θα βελτίωνε τη δυνατότητα πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου, γεγονός που δεν επιτεύχθηκε. Υπήρξε μόνο μία οριακή αύξηση στην ευαισθησία και μείωση στην ειδικότητα. Στην ομάδα των ατόμων που είχαν ενδιάμεσο κίνδυνο χρησιμοποιώντας τα σκορ Framingham, η προσθήκη οικογενειακού ιστορικού πρώιμης στεφανιαίας νόσου οδήγησε σε μια ελαφρά βελτίωση στην κατάταξη του κινδύνου για καρδιαγγειακό συμβάν κατά 2%. (Sivapalaratnam et al,2010). Παρόλα αυτά, στην παρούσα μελέτη, για κάθε μία μονάδα αύξησης στο MedDietScore, υπάρχει μείωση του σχετικού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο κατά 7.1 % σε άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό ,ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, την αρτηριακή υπέρταση, την υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα και τη σωματική δραστηριότητα. Αντίθετα δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή και κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό. Το παραπάνω εύρημα αναδεικνύει τη σοβαρότητα του οικογενειακού ιστορικού ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου και οδηγεί στη διαπίστωση ότι περαιτέρω διερεύνηση απαιτείται για την αναγκαιότητα της ένταξης του οικογενειακού ιστορικού στα μοντέλα αξιολόγησης κινδύνου , προκειμένου να βελτιωθεί η ακρίβεια τους στην εύρεση ατόμων υψηλού κινδύνου και επαγωγικά στην αποτελεσματική αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου.

Η γνώση ότι η προσκόλληση στη μεσογειακή δίαιτα δεν έχει στατιστικά σημαντική μείωση στην πιθανότητα καρδιαγγειακής νόσου παρουσία οικογενειακού ιστορικού , θα μπορούσε να βοηθήσει στην καθημερινή κλινική πράξη στο διαχωρισμό των στόχων για την πρόληψη της νόσου ,όσον αφορά τη διατροφή των ατόμων με ή χωρίς οικογενειακό ιστορικό. Στα άτομα με οικογενειακό ιστορικό, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να επικεντρωθούν στην εξάλειψη των υπόλοιπων παραγόντων κινδύνου, όπως το κάπνισμα και η έλλειψη φυσικής άσκησης, και στη σωστή ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη, της υπερλιπιδαιμίας και της υπέρτασης. Αντίθετα ,στα άτομα

χωρίς οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, θα πρέπει να υπογραμμιστεί η σημασία της καλύτερης προσκόλλησης στη Μεσογειακή διαίτα, καθώς σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τη μείωση καρδιαγγειακού κινδύνου.

Μονογονιδιακά χαρακτηριστικά αλλά και μονήρεις νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNPs) είναι υπεύθυνοι για την κληρονομικότητα της καρδιαγγειακής νόσου. Οι SNPs χρησιμεύουν ως υψηλής πυκνότητας γονιδιωματικοί δείκτες για ολόκληρο το γονιδίωμα. . Οι εξελίξεις των μικροτσιπ υψηλής πυκνότητας που περιέχουν τα εκατομμύρια των SNPs, της αναλυτικής τεχνολογίας υψηλής απόδοσης, και ισχυρά εργαλεία εξόρυξης δεδομένων βιοστατιστικής επέτρεψαν ευρείες μελέτες συσχέτισης γονιδιώματος (GWAS). Οι GWAS είναι εξέταση πολλών κοινών γενετικών παραλλαγών σε διάφορα άτομα για να δούμε αν υπάρχει κάποια παραλλαγή που να σχετίζεται με ένα χαρακτηριστικό. Για να υπολογιστεί η πιθανότητα καρδιαγγειακού κινδύνου με βάση τους γνωστούς μέχρι τώρα γενετικούς πολυμορφισμούς, δημιουργήθηκαν τα σκορ γενετικού κινδύνου – Genetic Risk Scores (GRS) τα οποία συνοψίζουν τη συνολική επίδραση των διαφόρων πολυμορφισμών μονού νουκλεοτιδίου (SNPs) σε γονίδια που συνδέονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, είτε μέσω της ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου, είτε μέσω της εμφάνισης παραγόντων κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο. Σε μία μελέτη φάνηκε ότι προσθέτοντας γενετικές πληροφορίες στους συμβατικούς παράγοντες κινδύνου και το οικογενειακό ιστορικό, βελτιώθηκε η διάκριση κινδύνου για στεφανιαία νόσο, καρδιαγγειακή νόσο και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Σε ένα πληθυσμό η προσθήκη γενετικών πληροφοριών μπορεί να οδηγήσει σε ανακατάταξη του 12% των ατόμων από την κατηγορία του ενδιάμεσου στην κατηγορία του υψηλού κινδύνου. Τα σκορ γενετικού κινδύνου βελτιώνουν την πρόβλεψη του κινδύνου για στεφανιαία νόσο και βοηθούν στον εντοπισμό των ατόμων υψηλού κινδύνου για την πρώτη εκδήλωση της νόσου. (Tikkanen et al,2013)

Ο 21^{ος} αιώνας είναι αντιμέτωπος με την πρόκληση των gene wide association studies (GWAS) στις οποίες πάνω από 50 παραλλαγές γενετικού κινδύνου έχουν ανακαλυφθεί και αναπαραχθεί σε πάνω από 200.000 περιπτώσεις ασθενών και μαρτύρων. 157 γενετικές παραλλαγές έχουν ανακαλυφθεί για τη ρύθμιση των λιπιδίων στο πλάσμα. Μόνο 15 από τις 50 παραλλαγές αντιστοιχούν σε γνωστούς παράγοντες κινδύνου και η ανακάλυψη νέων γενετικών παραλλαγών κινδύνου παρέχει νέους

στόχους για την ανάπτυξη νέων θεραπειών. Μεγάλες σε δείγμα μελέτες και εφαρμοσμένες σε διαφορετικούς πληθυσμούς είναι απαραίτητες για τη συσχέτιση γονιδίων με τη νόσο.

Η καλύτερη κατανόηση της αλληλεπίδρασης του γονιδιώματος με τους περιβαλλοντικούς παράγοντες θα οδηγήσουν σε μία ορθότερη εξατομικευμένη προληπτική παρέμβαση για την αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου.

Ο δρόμος είναι μακρύς...

5.1 Περιορισμοί

Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της μεγαλύτερης επιδημιολογικής μελέτης για την καρδιαγγειακή νόσο στην Ελλάδα, τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ. Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ είναι η 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 μία μεγάλη περίοδο παρακολούθησης. Παρά τον προσεχτικό 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 συχνός 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 το κάπνισμα, η σωματική δραστηριότητα και η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα είναι μεταβλητές που εξαρτώνται από την αξιοπιστία του ατόμου που απαντά, όμως

χρησιμοποιήθηκαν για όλα τα παραπάνω έγκυρα εργαλεία αποτίμησης των χαρακτηριστικών, με αποτέλεσμα τη μείωση του παραπάνω μεθοδολογικού ζητήματος.

5.2 Συμπέρασμα

Το διατροφικό πρότυπο της Μεσογειακής Δίαιτας ως σύνολο, συσχετίστηκε με μείωση του σχετικού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, μόνο σε άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό. Η υιοθέτηση του Μεσογειακού προτύπου διατροφής αποτελεί μία ανέξοδη και αποτελεσματική στρατηγική στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου στα άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό . Περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη αφενός για τους μηχανισμούς επίδρασης του οικογενειακού ιστορικού και αφετέρου για την αναγκαιότητα της ένταξής του στα μοντέλα πρόβλεψης κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Akbaraly TN, Ferrie JE, Berr C, Brunner EJ, Head J, Marmot MG, Singh-Manoux A, Ritchie K, Shipley MJ, Kivimaki M. Alternative Healthy Eating Index and mortality over 18 y of follow-up: results from the Whitehall II cohort. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94: 247-53.
- Arvaniti F, Panagiotakos DB. Healthy indexes in public health practice and research: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2008; 48: 317-27.
- Botkin JR, Teutsch SM, Kaye CI, Hayes M, Haddow JE, Bradley LA, Szegda K, Dotson WD; EGAPP Working Group. Outcomes of interest in evidence-based evaluations of genetic tests. *Genet Med.* 2010 Apr;12(4):228-35.
- Broeckel Ulrich , Christian Hengstenberg, Björn Mayer, Stephan Holmer, Lisa J. Martin, Anthony G. Comuzzie, John Blangero, Peter Nürnberg, André Reis, Günter A.J. Riegger, Howard J. Jacob & Heribert Schunkert . A comprehensive linkage analysis for myocardial infarction and its related risk factors. *Nature Genetics* 30, 210 - 214 (2002)
- Chiuve SE, Sampson L, Willett WC. The association between a nutritional quality index and risk of chronic disease. *Am J Prev Med.* 2011; 40: 505-13.
- Chrysochoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Kokkinos P, Marinakis N, Stefanadis, Toutouzias P. Gender Differences on the Risk Evaluation of Acute Coronary Syndromes. *The CARDIO2000 Study* *Prev Cardiol.* 2003 Spring;6(2):71-7.
- Chrysochoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: the ATTICA study. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:152-8.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003 Jun;24(11):987-1003.

Dai Xuming i , Szymon Wiernek, James P Evans, and Marschall S Runge

Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction. World J Cardiol. 2016 Jan 26; 8(1): 1–23.

George V.Z , Andriana C. Kaliora, and Demosthenes B. Panagiotakos

Genes, Diet and Type 2 Diabetes Mellitus: A Review Rev Diabet Stud. 2007 Spring; 4(1): 13–24.

Dedoussis GV¹, Kapiri A, Samara A, Dimitriadis D, Lambert D, Pfister M, Siest G, Visvikis-Siest S. Expression of inflammatory molecules and associations with BMI in children. Eur J Clin Invest. 2010 May;40(5):388-92.

Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ. 2004 Jun 26;328(7455):1519. Epub 2004 Jun 22.

Fitzgerald KC, Chiuve SE, Buring JE, Ridker PM, Glynn RJ. 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. 2012; 10:189-98.

Fung TT, Stampfer MJ, Manson JE, Rexrode KM, Willett WC, Hu FB. Prospective study of major dietary patterns and stroke risk in women. Stroke. 2004; 35:2014-9.

Ganji V, Kafai MR; Third National Health and Nutrition Examination Survey. Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Am J Clin Nutr. 2003 Apr;77(4):826-33.

Gardener H, Wright CB, Gu Y, Demmer RT, Boden-Albala B, Elkind MS, Sacco RL, Scarmeas N. Mediterranean-style diet and risk of ischemic stroke, myocardial infarction, and vascular death: the Northern Manhattan Study. Am J Clin Nutr. 2011; 94:1458-64.

- Gersh BJ, Sliwa K, Mayosi BM, Yusuf S. Novel therapeutic concepts: the epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *Eur Heart J*. 2010; 31:642-8.
- Georgousopoulou EN, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C, ATTICA study group. Assessment of diet quality improves the classification ability of cardiovascular risk score in predicting future events: The 10-year follow-up of the ATTICA study (2002-2012). *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Nov;22(11):1488-98. Epub 2014 Oct 14.
- Gonçalves I, Andersson Georgiadou E, Mattsson S, Skog G, Pedro L, Fernandes JF, Dias N, Engström G, Nilsson J, Stenström K. Direct association between diet and the stability of human atherosclerotic plaque. *Sci Rep*. 2015; 5: 15524.
- Hansen-Krone IJ, Enga KF, Njølstad I, Hansen JB, Braekkan SK. Heart healthy diet and risk of myocardial infarction and venous thromboembolism. The Tromsø Study. *Thromb Haemost*. 2012; 108:554-60.
- Harriss LR, English DR, Powles J, Giles GG, Tonkin AM, Hodge AM, Brazionis L, O'Dea K. Dietary patterns and cardiovascular mortality in the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86:221-9.
- Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 6:CD001059.
- Horsten M, Mittleman MA, Wamala SP, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomér K. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women. The Stockholm Female Coronary Risk Study. *Eur Heart J*. 2000 Jul;21(13):1072-80.
- Imes CC, Lewis FM. Family history of cardiovascular disease, perceived cardiovascular disease risk, and health-related behavior: a review of the literature. *J Cardiovasc Nurs*. 2014 Mar-Apr;29(2):108-29.
- Iqbal R, Anand S, Ounpuu S, Islam S, Zhang X, Rangarajan S, Chifamba J, Al-Hinai A, Keltai M, Yusuf S; INTERHEART Study Investigators. (2008). Dietary

- Patterns and the Risk of Acute Myocardial Infarction in 52 Countries: Results of the INTERHEART Study. *Circulation* 118:1929-37.
- Janszky I, Ahnve S, Lundberg I, Hemmingsson T. Early-onset depression, anxiety, and risk of subsequent coronary heart disease: 37-year follow-up of 49,321 young Swedish men. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 29;56(1):31-7.
- Kannel W.B., McGee D.L., Gordon T. A general cardiovascular risk profile: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976, 38:46-51.
- Katsiki N, Tziomalos K, Mikhailidis DP. Alcohol and the cardiovascular system: a double-edged sword. *Curr Pharm Des*. 2014; 20:6276-88.
- Katsouyanni K, Rimm EB, Gnardellis C, Trichopoulos D, Polychronopoulos E, Trichopoulou A. Reproducibility and relative validity of an extensive semi-quantitative food frequency questionnaire using dietary records and biochemical markers among Greek schoolteachers. *Int J Epidemiol*. 1997; 26:S118-27.
- Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. *Am J Clin Nutr*. 1995; 61:1321S-1323S.
- Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, Fidanza F, Keys MH, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol*. 1986; 124:903-15.
- Kourlaba G, Panagiotakos DB. Dietary quality indices and human health: a review. *Maturitas*. 2009; 62:1-8.
- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Basic Pathology. 6th Edition. WB Saunders. Philadelphia, 1997.
- Ladeiras-Lopes R, Agewall S, Tawakol A, Staels B, Stein E, Mentz RJ, Leite-Moreira A, Zannad F, Koenig W. Atherosclerosis: Recent trials, new targets and future directions. *Int J Cardiol*. 2015 Aug 1;192:72-81. Epub 2015 May 8.
- Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Association between childhood socioeconomic status and coronary heart disease risk among postmenopausal women: findings

from the British Women's Heart and Health Study. Am J Public Health. 2004
AuJAMA. 2004 May 12;291(18):2204-11.

Leander K¹, Hallqvist J, Reuterwall C, Ahlbom A, de Faire U. Family history of coronary heart disease, a strong risk factor for myocardial infarction interacting with other cardiovascular risk factors: results from the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP). Epidemiology. 2001 Mar;12(2):215-21.

Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB Sr, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, Wilson PW, O'Donnell CJ. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. g;94(8):1386-92.

Mallaina P, Lionis C, Rol H, Imperiali R, Burgess A, Nixon M, Malvestiti FM. 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. 2013; 13:362.

Mariotti S, Capocaccia R, Farchi G, Menotti A, Verdecchia A, Keys A. Differences in the incidence rate of coronary heart disease between north and south European cohorts of the Seven Countries Study as partially explained by risk factors. Eur Heart J. 1982; 3:481-7.

Menotti A, Keys A, Blackburn H, Kromhout D, Karvonen M, Nissinen A, Pekkanen J, Punsar S, Fidanza F, Giampaoli S, Seccareccia F, Buzina R, Mohacek I, Nedeljkovic S, Aravanis C, Dontas A, Toshima H, Lanti M. Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart diseases in different countries: results from eight nations of the Seven Countries Study, 25-year follow-up. J Cardiovasc Risk. 1996 Feb;3(1):69-75. PubMed PMID: 8783033.

Menotti A, Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Dontas A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kromhout D, Nedeljkovic S, Nissinen A, et al. Seven Countries Study. First 20-year mortality data in 12 cohorts of six countries. Ann Med. 1989; 21:175-9.

- Muennig P, Sohler N, Mahato B. Socioeconomic status as an independent predictor of physiological biomarkers of cardiovascular disease: evidence from NHANES. *Prev Med.* 2007 Jul;45(1):35-40. Epub 2007 Apr 24.
- Nettleton JA et al. Gene × dietary pattern interactions in obesity: analysis of up to 68 317 adults of European ancestry. *Hum Mol Genet.* 2015 Aug 15;24(16):4728-38.
- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M, Leal J, Luego-Fernandez R, Gray A. *European Cardiovascular Disease Statistics*. 4th edition. European Society of Cardiology, 2012.
- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2014 Nov 7;35(42):2950-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehu299. Epub 2014 Aug 19.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf S, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010 Jul 10;376(9735):112-23. Epub 2010 Jun 17.
- Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Chryschoou C, Metaxa V, Georgiopoulos GA, Kalogeropoulou K, Tousoulis D, Stefanadis C; ATTICA Study group. Ten-year (2002-2012) cardiovascular disease incidence and all-cause mortality, in urban Greek population: The ATTICA Study. *Int J Cardiol.* 2015; 180:178-84.
- Panagiotakos D, Kalogeropoulos N, Pitsavos C, Roussinou G, Palliou K, Chryschoou C, Stefanadis C. Validation of the MedDietScore via the determination of plasma fatty acids. *Int J Food Sci Nutr.* 2009; 60:168-80.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chryschoou C, Skoumas I, Stefanadis C. Prevalence and five-year incidence (2001-2006) of cardiovascular disease risk factors in a Greek sample: the ATTICA study. *Hellenic J Cardiol.* 2009; 50:388-95.

- Panagiotakos D, Pitsavos C, Chryschoou C, Palliou K, Lentzas I, Skoumas I, Stefanadis C. Dietary patterns and 5-year incidence of cardiovascular disease: a multivariate analysis of the ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009; 19:253-63.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chryschoou C, Skoumas I, Stefanadis C; ATTICA Study. Five-year incidence of cardiovascular disease and its predictors in Greece: the ATTICA study. *Vasc Med.* 2008; 13:113-21.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006; 16:559-68.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chryschoou C, Stefanadis C, Toutouzas P. Risk stratification of coronary heart disease in Greece: final results from the CARDIO2000 Epidemiological Study. *Prev Med.* 2002; 35:548-56.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Zeimbekis A, Chryschoou C, Stefanadis C. The association between lifestyle-related factors and plasma homocysteine levels in healthy individuals from the "ATTICA" Study. *Int J Cardiol.* 2005 Feb 28;98(3):471-7.
- Panagiotakos DB, Fitzgerald AP, Pitsavos C, Pipilis A, Graham I, Stefanadis C. Statistical modelling of 10-year fatal cardiovascular disease risk in Greece: the HellenicSCORE (a calibration of the ESC SCORE project). *Hellenic J Cardiol.* 2007 Mar-Apr;48(2):55-63.
- Panagiotakos DB, Pitsavos CE, Chryschoou CA, Skoumas J, Toutouza M, Belegirinos D, Toutouzas PK, Stefanadis C. The association between educational status and risk factors related to cardiovascular disease in healthy individuals: The ATTICA study. *Ann Epidemiol.* 2004 Mar;14(3):188-94.
- Panagiotakos DB, Georgousopoulou E, Notara V, Pitaraki E, Kokkou E, Chryschoou C, Skoumas Y, Metaxa V, Pitsavos C, Stefanadis C; the ATTICA study group. Education status determines 10-year (2002-2012) survival from cardiovascular

- disease in Athens metropolitan area: the ATTICA study, Greece. Health Soc Care Community. 2015 Mar 9. doi: 10.1111/hsc.12216. [Epub ahead of print]
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Kavouras S, Stefanadis C; ATTICA Study. The associations between leisure-time physical activity and inflammatory and coagulation markers related to cardiovascular disease: the ATTICA Study. Prev Med. 2005 Apr;40(4):432-7.
- Papathanasiou G, Georgoudis G, Papandreou M, Spyropoulos P, Georgakopoulos D, Kalfakakou V, Evangelou A. Reliability measures of the short International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Greek young adults. Hellenic J Cardiol. 2009; 50:283-294.
- Perk J, G De Backer, H Gohlke, I Graham, Z Reiner, M.W.M. Verschuren, C Albus, P Benlian, G Boysen, et.al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J. 2012; 33: 1635-701.
- Pitsavos C, Panagiotakos DB, Antonoulas A, Zombolos S, Kogias Y, Mantas Y, Stravopodis P, Kourlaba G, Stefanadis C; Greek study of acute Coronary Syndromes study investigators. 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 2005; 5:23.
- Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Stefanadis C. Epidemiology of Cardiovascular risk factors in Greece; aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. BMC Public Health 2003; 3:32:1-9.
- Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Skoumas J, Papaioannou I, Stefanadis C, Toutouzas PK. 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. 2002; 13:295-300.
- Pitsavos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB, Skoumas Y, Chrysohoou C, Nomikos T, Stefanadis C. Association Between Low-Grade Systemic Inflammation and Type 2 Diabetes Mellitus Among Men and Women from the ATTICA Study. Rev Diabet Stud. 2007 Summer; 4(2): 98–104.

- Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2002 Jul;23(1):51-61.
- Roest AM, Martens EJ, de Jonge P, Denollet J. Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun 29;56(1):38-46.
- Shimazu T, Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori K, Sato Y, Nakaya N, Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I. Dietary patterns and cardiovascular disease mortality in Japan: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol.* 2007; 36:600-9.
- S. Sivapalaratnam, S.M. Boekholdt, M.D. Trip, M.S. Sandhu, R. Luben, J.J.P. Kastelein, N.J. Wareham, and K. Khaw. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart.* 2010 Dec; 96(24): 1985–1989.
- Stehbens W, Lie J. *Vascular Pathology.* 1st Edition. Chapman & Hall, London, 1995.
- Tada H¹, Melander O, Louie JZ, Catanese JJ, Rowland CM, Devlin JJ, Kathiresan S, Shiffman D Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *Eur Heart J.* 2015 Sep 20.
- Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, Salomaa V, Ripatti S. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013 Sep;33(9):2261-6.
- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003; 348:2599-608.
- Trichopoulos D, Lagiou P. Dietary patterns and mortality. *Br J Nutr.* 2001; 85:133-4. PubMed PMID: 11242479.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009 Nov;52(11):2288-98. Epub 2009 Aug 5.

- UNESCO. Intangible Heritage Lists [Internet]. 2010 [cited at 14 February 2012]. Available from www.unesco.org/culture/ich/en/RL/00394.
- Yannakoulia M, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Tsetsekou E, Fappa E, Papageorgiou C, Stefanadis C. Eating habits in relations to anxiety symptoms among apparently healthy adults. A pattern analysis from the ATTICA Study. *Appetite*. 2008 Nov;51(3):519-25. doi: 10.1016/j.appet.2008.04.002. Epub 2008 Apr 8.
- Yiannakouris N, Katsoulis M, Dilis V, Parnell LD, Trichopoulos D, Ordovas JM, Trichopoulou A. Genetic predisposition to coronary heart disease and stroke using an additive genetic risk score: a population-based study in Greece. *Atherosclerosis*. 2012 May;222(1):175-9.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
- Weijmans M, van der Graaf Y, Reitsma JB, Visseren FL. Paternal or maternal history of cardiovascular disease and the risk of cardiovascular disease in offspring. A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015 Jan 20;179:409-16. Epub 2014 Nov 5.
- Wenger NK, Hayes SN, Pepine CJ, Roberts WC. Cardiovascular care for women: the 10-Q Report and beyond. *Am J Cardiol*. 2013; 112:S2.
- WHO. World health statistics. Geneva: World Health Organization; fact sheet No 317 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>, accessed, October 7, 2014).
- Wong BW, Meredith A, Lin D, McManus BM. The biological role of inflammation in atherosclerosis. *Can J Cardiol*. 2012 Nov-Dec;28(6):631-41. Epub 2012 Sep 15.
- 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.

Zdravkovic S, Wienke A, Pedersen NL, Marenberg ME, Yashin AI, De Faire U.
Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20 966
Swedish twins. J Intern Med. 2002 Sep;252(3):247-54.