

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ & ΑΓΩΓΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Εφαρμοσμένη Διαιτολογία – Διατροφή »

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ, ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ 10ΕΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΞΥ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ: ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ GREECS

Μεταπτυχιακή Διατριβή

ΤΖΑΝΟΓΛΟΥ ΔΕΣΠΟΙΝΑ

ΑΘΗΝΑ 2015

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Δημοσθένης Παναγιωτάκος: Καθηγητής Βιοστατιστικής – Επιδημιολογίας της Διατροφής

Πίτσας Χρήστος: Καθηγητής Καρδιολογίας ΕΚΠΑ

Πολυχρονόπουλος Ευάγγελος: Αναπληρωτής Καθηγητής Προληπτικής Ιατρικής - Διαιτολογίας & Διατροφής

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον κ. Παναγιωτάκο Δημοσθένη, Καθηγητή Βιοστατιστικής – Επιδημιολογίας της Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών, ο οποίος είχε την άμεση επίβλεψη αυτής της εργασίας, για την εξαιρετική συνεργασία, την καθοδήγηση, τη συνεχή υποστήριξη και τις χρήσιμες συμβουλές, καθώς επίσης για το αμείωτο ενδιαφέρον και το χρόνο που αφιέρωσε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της μελέτης αυτής. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Πίτσαβο Χρήστο, Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών, για τη συνεργασία, τη διόρθωση και αξιολόγηση της παρούσας εργασίας. Θα ήθελα ακόμα να ευχαριστήσω τον κ. Πολυχρονόπουλο Ευάγγελο, Αναπληρωτή Καθηγητή Προληπτικής Ιατρικής - Διαιτολογίας & Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών για τη διόρθωση και αξιολόγηση της παρούσας εργασίας.

Τις θερμές μου ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω σε όλο το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό των εξωτερικών ιατρείων της Καρδιολογικής Κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών για τη φιλοξενία, συμπαράσταση και ιδιαίτερα τον Διευθυντή της κλινικής κ. Σκούμα.

Ευχαριστώ πολύ κ. Νοταρά Βενετία, Καθηγήτρια Εφαρμογών στο Τμήμα Δημόσιας Υγείας και Κοινωνικής Υγείας, Τ.Ε.Ι. Αθήνας και υποψήφια διδάκτορα για την εξαιρετική συνεργασία, την καθοδήγηση και τη συνεχή υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης αυτής.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω το σύζυγο μου, κ. Ταραρά Αλέξανδρο για τη συμπαράσταση του, την υποστήριξη του και την προτροπή του να πραγματοποιώ κάθε όνειρο μου.

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

Τζανόγλου Δέσποινα

Let food be the medicine and medicine be the food

Hippocrates

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξετασθεί ο ρόλος της διατροφής, και πιο συγκεκριμένα ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή (ΜΔ), όσον αφορά στην επανεμφάνιση θανατηφόρου ή μη Οξέος Στεφανιαίου Συνδρόμου (ΟΣΣ), ανάλογα με το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) των ασθενών της μελέτης.

Μεθοδολογία: Κατά τη διάρκεια των ετών 2003-2004 εντάχθηκαν στη μελέτη GREECS όλοι οι διαδοχικοί ασθενείς ($n=2172$) που εισήχθησαν στις καρδιολογικές κλινικές ή στις μονάδες επειγόντων περιστατικών έξι μεγάλων Γενικών Νοσοκομείων της Ελλάδας (π.χ. το Ιπποκράτειο Νοσοκομείο στην Αθήνα και τα Γενικά Νοσοκομεία σε Λαμία, Καρδίτσα, Χαλκίδα, Καλαμάτα και Ζακύνθου). Έγινε λεπτομερής καταγραφή των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, ανθρωπομετρικά στοιχεία, κοινωνικοοικονομική κατάσταση, φυσική δραστηριότητα, καπνιστικές και διατροφικές συνήθειες. Οι διατροφικές συνήθειες αξιολογήθηκαν με το δείκτη προσκόλλησης στη ΜΔ, MedDietScore (εύρος 0-55). Το χρονικό διάστημα 2013 - 2014 έγινε ο 10ετής επανέλεγχος της μελέτης GREECS, που πραγματοποιήθηκε με προσωπικές συνεντεύξεις και περιελάμβανε στοιχεία ιατρικού ιστορικού και τρόπου ζωής των ασθενών. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι ιστορικού ΣΔ τύπου II.

Αποτελέσματα: Το ιστορικό ΣΔ φάνηκε να αυξάνει στατιστικά σημαντικά την πιθανότητα θανατηφόρου ή μη καρδιαγγειακού συμβάματος στη δεκαετία, συγκριτικά με τους ασθενείς με ελεύθερο ιστορικό ΣΔ (39,3% έναντι 30.3% αντίστοιχα, $p=0.001$). Οι ασθενείς που επανεμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο στη δεκαετία είχαν χαμηλότερο σκορ συμμόρφωσης στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο (MedDietScore, $28.1 \pm 5,4$) σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν κάποιο καρδιαγγειακό σύμβαμα (MedDietScore, $28.5 \pm 5,4$), χωρίς να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,113$). Η πολυπαραγοντική ανάλυση μετά από έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (φύλο, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα και φυσική δραστηριότητα) έδειξε ότι, σε διαβητικούς ασθενείς, η αύξηση της ηλικίας κατά ένα έτος αυξάνει την πιθανότητα θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος κατά μέσο όρο 4% ($p=0.007$). **Συμπέρασμα:** Η παρουσία ΣΔ σε συνδυασμό με τον χαμηλό βαθμό υιοθέτησης του μεσογειακού τρόπου διατροφής φαίνεται να έχει καταλυτικό ρόλο στην πρόγνωση και βαρύτητα του ΟΣΣ.

SUMMARY

Aim: The aim of the present study was to evaluate the role of nutrition and specifically the rate of adherence to Mediterranean diet (MD) as concern the reappearance of fatal or non-fatal Acute Coronary Syndrome (ACS), depending on the record of diabetes mellitus of the patients of the study. **Methodology:** During 2003-2004, within the study GREECS, all consecutive patients who were admitted to the cardiology or emergency departments of 6 general hospitals of Greece (i.e. Hippokration hospital in Athens and the general prefectural hospitals in Lamia, Karditsa, Halkida, Kalamata and Zakynthos island) were included in the study. Detailed information regarding their medical records, anthropometric data, socio-economic state, physical activity, smoking and dietary habits were recorded. Dietary habits were evaluated with the index of adherence of MD, MedDietScore (range 0-55). During 2013-14, the 10-year follow-up of GREECS study was performed through personal interviews and included elements of medical history and lifestyle of patients. Patients were categorized according to whether or not a history of type II diabetes. **Results:** The history of diabetes appeared to increase significantly the statistical probability of fatal or non-fatal cardiovascular event in the decade, compared with patients with free history of diabetes (39.3% versus 30.3% respectively, $p = 0.001$). Patients with cardiovascular disease recurrence in the decade had scored lower adherence to the Mediterranean dietary pattern (MedDietScore, 28.1/55) compared with patients who did not develop a cardiovascular event (MedDietScore, 28.5/55), with no statistically significant difference ($p=0,113$). After adjusting for sex, hypertension, hypercholesterolemia, obesity, smoking habits and physical activity multi-adjusted analysis revealed that, among diabetic patients, per one year increase in age the risk of fatal ACS event was increased by 4% ($p=0.007$). **Conclusions:** The presence of diabetes in combination with the low degree of adherence of Mediterranean eating habits seem to have a catalytic role in the prognosis and severity of ACS.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1 Εισαγωγή	
1.1 Επιδημιολογία των καρδιαγγειακών νοσημάτων	12
1.2 Παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών νοσημάτων	13
1.2.1 Η διαδικασία της αθηροσκλήρωσης	13
1.2.2 Οξύ και χρόνιο στεφανιαίο σύνδρομο	15
1.3 Παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων	15
1.3.1 Το μοντέλο της μελέτης Framingham Heart Study	15
1.3.2 Πρωτογενής πρόληψη -Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο	16
1.3.2.1 Κάπνισμα και καρδιαγγειακή νόσος	17
1.3.2.2 Διατροφή και καρδιαγγειακή νόσος -Θρεπτικά συστατικά	19
1.3.2.2.1 Κορεσμένα λιπαρά οξέα	19
1.3.2.2.2 Trans λιπαρά οξέα	19
1.3.2.2.3 Ιχνοστοχεία: Νάτριο- Κάλιο	19
1.3.2.3 Διατροφή και καρδιαγγειακή νόσος –Τρόφιμα	20
1.3.2.3.1 Φρούτα και λαχανικά	20
1.3.2.3.2 Ψάρια	21
1.3.2.3.3 Κόκκινο κρέας	21
1.3.2.3.4 Δημητριακά ολικής άλεσης	22
1.3.2.3.5 Όσπρια	22
1.3.2.3.6 Ελαιόλαδο	22

1.3.2.3.7 Αλκοόλ	22
1.3.2.4 Παχυσαρκία και καρδιαγγειακή νόσος	23
1.3.2.5 Φυσική δραστηριότητα και καρδιαγγειακή νόσος	24
1.3.2.6 Ρύθμιση αρτηριακής πίεσης και καρδιαγγειακή νόσος	24
1.3.2.7 Ρύθμιση λιπιδίων του αίματος και καρδιαγγειακή νόσος	27
1.3.2.8 Ρύθμιση γλυκόζης του αίματος και καρδιαγγειακή νόσος	29
1.3.2.9 Θρόμβωση και καρδιαγγειακή νόσος	30
1.3.2.10 Ψυχοκοινωνικό στρες	31
1.3.3 Πρωτογενής πρόληψη - Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο	31
1.3.3.1 Κληρονομικότητα – οικογενειακό ιστορικό και καρδιαγγειακή νόσος	31
1.3.3.2 Φύλο, ηλικία και καρδιαγγειακή νόσος	32
1.3.3.3 Χαμηλή κοινωνικο-οικονομική κατάσταση	32
1.4 Δευτερογενής και τριτογενής πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων	32
1.4.1 Μελέτη JELIS δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων	32
1.4.3 Συμπληρώματα ω-3 λιπαρών οξέων	33
1.4.4 Συμπληρώματα φυλλικού οξέος	33
1.4.5 Συμπληρώματα αντιοξειδωτικών	34
1.4.6 Συμπλήρωμα βιταμίνης D	34
1.5 Μεσογειακή διατροφή (ΜΔ)	35
1.5.1 Μεσογειακή διατροφή στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων	
1.5.1.2 Μελέτη EPIC	40

1.5.1.3 Επίδραση της ΜΔ στην υγεία - μετα-ανάλυση	41
1.5.1.4 Επίδραση της ΜΔ στο μεταβολικό σύνδρομο- μετα-ανάλυση	41
1.5.1.5. Μεσογειακή διατροφή και καρδιαγγειακά νοσήματα	42
1.5.1.6 Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου. Μελέτη ΑΤΤΙΚΗ	42
1.5.2 Μεσογειακή διατροφή στη δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων	
1.5.2.1 Μελέτη Lyon Heart Study	43
1.4.2 Μελέτη GISSI-Prevenzione	44
1.5.2.3 Μελέτη PREDIMED	44
1.6 Σακχαρώδης Διαβήτης	45
1.6.1 Επιδημιολογία Σακχαρώδη Διαβήτη	45
1.6.1.1 Ταξινόμηση	46
1.6.1.2 Διάγνωση	46
1.6.1.3 Θεραπευτική προσέγγιση ΣΔ τύπου II	47
1.6.2 Σακχαρώδης Διαβήτης και καρδιαγγειακή νόσος	48
1.6.3 Φαρμακευτική παρέμβαση σε ασθενείς με ΣΔ και στεφανιαία νόσο	49
1.6.3.1 Φαρμακευτική θεραπεία της Υπέρτασης σε διαβητικούς ασθενείς	49
1.6.3.2 Φαρμακευτική θεραπεία Δυσλιπιδαιμίας σε διαβητικούς ασθενείς	50
1.6.3.3 Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε διαβητικούς ασθενείς	51
1.6.4 Σακχαρώδης διαβήτης και πρώτη εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου	51
1.6.4.1 Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και καρδιαγγειακά συμβάματα	51
1.6.5 Σακχαρώδης διαβήτης και δεύτερη εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου	52

1.6.5.1 Μελέτη GREECS : ενδο-νοσοκομειακή θνητότητα των διαβητικών και μη διαβητικών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο	52
1.6.5.2 Μελέτη Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA)	52
1.6.5.3 Ο σακχαρώδης διαβήτης και η θνησιμότητα μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ως πρώτο ή υποτροπιάζον καρδιαγγειακό σύμβαμα	53
1.6.5.4 Μελέτη Framingham Heart Study	53
1.6.5.5 Βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη θνησιμότητα μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ασθενείς με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη: 1985-2008	53
1.6.5.6 Κίνδυνος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη	54
1.6.6 Μεσογειακή διατροφή στη πρωτογενή πρόληψη σακχαρώδη διαβήτη	54
1.6.6.1 Μελέτη PREDIMED-Reus	54
1.6.6.2 Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στην εκδήλωση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II : μετα-ανάλυση	55
1.6.6.3 Υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής και κίνδυνος εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη: συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	55
1.6.7 Μεσογειακή διατροφή στη δευτερογενή πρόληψη σακχαρώδη διαβήτη	55
1.6.7.1 Διαφορετική διαιτητική προσέγγιση στη διαχείριση του ΣΔ τύπου II : συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	55
2 Σκοπός	56
3 Μεθοδολογία	57
3.1 Δείγμα της μελέτης	58
3.2 Διάγνωση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου	58
3.3 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά	59

3.3.1 Ιατρικό ιστορικό - κληρονομικότητα	59
3.3.2 Αιματολογικός έλεγχος	59
3.3.3 Ανθρωπομετρικά στοιχεία	60
3.3.4 Δημογραφικά χαρακτηριστικά	60
3.3.5 Φυσική δραστηριότητα	60
3.3.6 Κάπνισμα	61
3.3.7 Διατροφικές συνήθειες	61
3.3.7.1 Δείκτης υιοθέτησης της ΜΔ	61
3.4 10ετές follow-up της μελέτης CREECS	63
3.5 Βιοηθική	64
3.6 Στατιστική ανάλυση	64
4 Αποτελέσματα	65
4.1 Όλες οι αιτίες θνησιμότητας και 10ετής συχνότητα εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου	66
4.2 Περιγραφικά χαρακτηριστικά	66
4.3 Πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση	70
5 Συζήτηση	74
5.1 Περιορισμοί	80
6 Συμπεράσματα	80
7 Βιβλιογραφία	81

1 Εισαγωγή

1.1 Επιδημιολογία των καρδιαγγειακών νοσημάτων

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κυριότερη αιτία θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) περίπου 17,3 εκατομμύρια άνθρωποι απεβίωσαν από καρδιαγγειακή νόσο το έτος 2008 (περίπου 7,3 εκατομμύρια θάνατοι προέρχονταν από στεφανιαία νόσο και 6,2 εκατομμύρια από εγκεφαλικό επεισόδιο), ενώ ο αριθμός αυτός αναμένεται να αυξηθεί σε 23,3 εκατομμύρια το έτος 2030. Επίσης πάνω από 80% των θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο συμβαίνουν σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος και αφορούν τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες (WHO, Fact Sheet N 317).

Όσον αφορά στον πληθυσμό της Ευρώπης κάθε χρόνο τα καρδιαγγειακά νοσήματα προκαλούν περισσότερους από 4 εκατομμύρια θανάτους, γεγονός που ευθύνεται για το 47% των συνολικών θανάτων. Επίσης η θνησιμότητα από νοσήματα του καρδιαγγειακού συστήματος είναι υψηλότερη στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη σε σχέση με τη Βόρεια, Νότια και Δυτική Ευρώπη (European Cardiovascular Disease Statistics 2012). Στην Ελλάδα τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρωταρχική αιτία θανάτου προκαλώντας το 49% των συνολικών θανάτων (WHO, Highlights on health in Greece 2004).

Επειδή έχει αποδειχθεί ότι η καρδιαγγειακή νόσος έχει άμεση σχέση με τον τρόπο ζωής, ιδιαίτερα με το κάπνισμα, τις μη υγιεινές διατροφικές συνήθειες, την καθιστική συμπεριφορά και το ψυχοκοινωνικό στρες, πάνω από τα τρία τέταρτα των συνολικών θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο θα μπορούσαν να αποτραπούν με κατάλληλες αλλαγές στον τρόπο ζωής των ασθενών. Η ανάγκη πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων με ιδιαίτερη έμφαση στους τροποποιήσιμους παράγοντες είναι απαραίτητη, αφού πάνω από 50% της μείωσης που παρατηρείται στη θνησιμότητα των ασθενών με στεφανιαία νόσο οφείλεται σε αλλαγές στους παράγοντες κινδύνου, ενώ το 40% στη βελτίωση των θεραπειών. Βέβαια οι προσπάθειες πρόληψης πρέπει να ξεκινούν από τη γέννηση και να διαρκούν καθόλη τη διάρκεια της ζωής (Perk et al, 2012).

1.2 Παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών νοσημάτων

Τα τελευταία χρόνια η χρόνια φλεγμονώδη κατάσταση έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός παράγοντας στην ανάπτυξη διαφόρων χρόνιων παθήσεων, συμπεριλαμβανομένης και της καρδιαγγειακής νόσου. Ανοσολογικοί και φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές παίζουν σημαντικό ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, που είναι η υποκείμενη αιτία της πλειοψηφίας των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Η αθηροσκλήρωση είναι μια προοδευτική πολυπαραγοντική διαδικασία, που αρχίζει από νεαρή ηλικία και καταλήγει σε ένα φάσμα σοβαρών αγγειακών παθήσεων, που αποτελούν μια από τις κυριότερες αιτίες θανάτου και αναπηρίας στον κόσμο. Με τον όρο αθηροσκλήρωση ονομάζεται ένας ποικίλος συνδυασμός αλλαγών στον έσω χιτώνα των αρτηριών, που συνίσταται στην εστιακή συσσώρευση λιπιδίων, άλλων συστατικών του αίματος και του ινώδους ιστού, συνοδευόμενος από αλλαγές στον μέσο χιτώνα του τοιχώματος του αγγείου. Η ανάπτυξη ινώδους συνδετικού ιστού και η απόθεση αλάτων ασβεστίου στις αθηρωματικές πλάκες είναι ένας σημαντικός μηχανισμός που μπορεί να οδηγήσει σε αρτηριοσκλήρωση (Beltrame J. et al, 2012) (Γιαννόγλου Γ, 2004).

1.2.1 Η διαδικασία της αθηροσκλήρωσης

Το ενδοθήλιο μιας φυσιολογικής αρτηρίας αποτελεί έναν υψηλής εκλεκτικότητας διαπερατό φραγμό, ο οποίος επιτρέπει την ανταλλαγή ουσιών μεταξύ του αίματος και του αρτηριακού τοιχώματος. Παράλληλα λειτουργεί και ως ενδοκρινής αδένας με σκοπό τη διατήρηση της αρτηριακής ομοιόστασης (Γιαννόγλου Γ, 2004).

Όταν διάφοροι παράγοντες κινδύνου (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, κάπνισμα κ.α.) δρουν για μεγάλο χρονικό διάστημα προκαλούν τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Δημιουργούνται συνθήκες αυξημένης διαπερατότητας αθηρογόνων λιποπρωτεϊνών (LDL, κατάλοιπα χυλομικρών και των VLDL) στη θεμέλιο ουσία του έσω χιτώνα (υπενδοθηλιακά). Ιδιαίτερα αθηρογόνες θεωρούνται οι μικρές πυκνές LDL, οι οποίες κυρίως συναντώνται σε άτομα με ινσουλινοαντίσταση, και συνοδεύονται συνήθως από υψηλά TG και χαμηλή HDL (Lamon BD et al, 2008).

Όταν η LDL εισέρχεται στο υπενδοθηλιακό χώρο υφίσταται περαιτέρω οξείδωση από τα μακροφάγα και γενικά τροποποίηση του μορίου της. Στη συνέχεια η τροποποιημένη LDL

προσλαμβάνεται από τους «scavenger-εκκαθαριστικοί» υποδοχείς των μακροφάγων, με αποτέλεσμα την ενσωμάτωση των εστέρων χοληστερόλης που περιέχει και τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων. Η υπενδοθηλιακή συγκέντρωση αφρωδών κυττάρων αποτελεί το πρώτο μακροσκοπικό εύρημα της αθηροσκλήρωσης: τις λιπώδεις γραμμώσεις ή ραβδώσεις (Lamon BD et al, 2008).

Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και τα αφρώδη κύτταρα προάγουν τις φλεγμονώδεις διαδικασίες παράγοντας κυττοκίνες IL-6, οι οποίες διεγείρουν την έκκριση IL-1 και TNFa και αυξητικούς παράγοντες (Platelet-derived Growth Factor, Insulin-like Growth Factor) που βοηθούν στον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων του μέσου χιτώνα και τη μεταφορά τους στην περιοχή της βλάβης, όπου μετατρέπονται κι αυτά με τη σειρά τους σε αφρώδη κύτταρα. Η βλάβη αυτή ονομάζεται πλέον αθήρωμα ή αθηρωματική πλάκα και αποτελείται από έναν πυρήνα πλούσιο σε λιπίδια που περιβάλλεται από την ινώδη κάψα (Libby P et al, 2010) (Wong BW et al, 2012) (Lamon BD et al, 2008).

Εφόσον υπάρχουν οι παράγοντες κινδύνου που οδηγούν σε αθηροσκλήρωση, το αθήρωμα μεγαλώνει σε μέγεθος και προκαλεί στένωση του αυλού του αγγείου με συνέπεια συμπτώματα ασταθούς στηθάγχης ή διαλείπουσας χωλότητας, ανάλογα με το αγγείο που έχει υποστεί τη βλάβη. Όμως τα τελευταία χρόνια έχει διαπιστωθεί ότι πολλά από τα καρδιαγγειακά συμβάματα (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο: ασταθής στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αιφνίδιος θάνατος) οφείλονται σε ρήξη και θρόμβωση της αθηρωματικής πλάκας και όχι στην πλήρη απόφραξη του αυλού (Libby P and Theroux P, 2005) (Beltrame J et al, 2012).

Πιο επικίνδυνες για ρήξη θεωρούνται οι αθηρωματικές πλάκες που χαρακτηρίζονται ιστολογικά από μεγάλο πυρήνα λιπιδίων, λεπτή ινώδη κάψα με πολλά φλεγμονώδη στοιχεία και οι αθηρωματικές πλάκες που παρουσιάζουν διαβρώσεις και θρομβώσεις ή αιμορραγία. Τέλος σημαντικό ρόλο παίζουν και παράγοντες όπως το μηχανικό στρες, ο τόνος των αγγείων, η πηκτικότητα του αίματος κ.α. (Νούτσου Μ, 2007).

1.2.2 Οξύ και χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο

Η στεφανιαία κυκλοφορία αποτελείται από τα στεφανιαία αγγεία, τη μικροκυκλοφορία και τις στεφανιαίες φλέβες. Η λειτουργία του είναι να παρέχει οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά στο μυοκάρδιο και να απομακρύνει διοξείδιο του άνθρακα και τοξικά προϊόντα. Η σημασία αυτής της λειτουργίας φαίνεται από το γεγονός ότι 50% ή μεγαλύτερη μείωση της παροχής αίματος στο μυοκάρδιο είναι ασυμβίβαστη με τη ζωή. Γι' αυτό η δυσλειτουργία της στεφανιαίας κυκλοφορίας μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η στεφανιαία αθηροσκληρωτική νόσος μπορεί να εκδηλωθεί είτε ως οξύ ή χρόνια στεφανιαίο σύνδρομο. Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα συνήθως προκύπτουν από ρήξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας με επακόλουθη θρόμβωση ή/και σπασμό. Η απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας προκαλεί έντονη ισχαιμία του μυοκαρδίου ή ακόμη και νέκρωσή του που εκδηλώνεται ως ασταθής στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σε κάποιες περιπτώσεις η ισχαιμία ή το έμφραγμα μπορούν να εκδηλωθούν ως αιφνίδιος θάνατος από αρρυθμία ή οξύ πνευμονικό οίδημα. Τα χρόνια στεφανιαία σύνδρομα προκύπτουν και αυτά από την αθηροσκληρωτική νόσο. Αυτό συνήθως εκδηλώνεται ως στηθάγχη που προκύπτει από στεφανιαία αθηροσκληρωτική βλάβη που έχει προχωρήσει στο βαθμό που θέτει σε κίνδυνο τη στεφανιαία ροή του αίματος προς το μυοκάρδιο κατά την αυξημένη ζήτηση οξυγόνου που σχετίζεται με την άσκηση. Εάν δεν υπάρχει απόφραξη, η παροχή οξυγόνου επανέρχεται με τη διακοπή της άσκησης και υποχωρεί ο πόνος στο στήθος του ασθενή. Ως εκ τούτου, η κύρια εκδήλωση του χρόνιου στεφανιαίου συνδρόμου είναι η ασταθής στηθάγχη (Beltrame et al, 2012).

1.3 Παράγοντες κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων

1.3.1 Το μοντέλο της μελέτης Framingham Heart Study

Η μελέτη Framingham Heart Study αποτελεί την πρωτοπόρο επιδημιολογική μελέτη αναφορικά με την καρδιαγγειακή νόσο και συνεισέφερε στην αποτίμηση και κατανόηση των παραγόντων κινδύνου εκδήλωσης της νόσου. Συγκεκριμένα οι μελετητές στις αρχές της δεκαετίας του 1950 μέτρησαν μια σειρά από χαρακτηριστικά του πληθυσμού

(κάπνισμα, υπέρταση, επίπεδα λιπιδίων αίματος κ.α.), τα οποία στη συνέχεια αναδείχθηκαν οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Από τη συγκεκριμένη μελέτη προέκυψε το Framingham Sheet που μπορούσε να υπολογίσει το 10ετή απόλυτο κίνδυνο που έχει ένα άτομο να εμφανίσει καρδιαγγειακή νόσο, λαμβάνοντας υπόψη το μέσο κίνδυνο του πληθυσμού καθώς και τον κίνδυνο του πληθυσμού που έχει ρυθμίσει τους παράγοντες κινδύνου και είναι ίδιου φύλου και ηλικίας. Επίσης σημαντικό πλεονέκτημα του συγκεκριμένου μοντέλου κινδύνου ήταν ότι εκτιμά συνολικά τον κίνδυνο και όχι μεμονωμένα κάθε παράγοντα κινδύνου. Αυτό το χαρακτηριστικό του ανέδειξε τη χρησιμότητα των μοντέλων κινδύνου, αφού άτομα που φαινομενικά δεν αποτελούσαν στόχο παρέμβασης για την καθημερινή κλινική πράξη, στην πραγματικότητα είχαν τον ίδιο κίνδυνο να εμφανίσουν καρδιαγγειακή νόσο με άτομα που ήδη ήταν στόχος παρέμβασης (Παναγιωτάκος Δ, 2011).

Η εφαρμογή όμως του Framingham Sheet σε άλλους πληθυσμούς έγειρε το ερώτημα της εγκυρότητας του μοντέλου (Pyorala K, 2000) (Menotti A et al, 2000) (Menotti A et al, 2002) (Menotti A et al, 2003). Παρόλο που η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία είχε υιοθετήσει το μοντέλο του Framingham, ένα νέο μοντέλο κινδύνου το ESCC SCORE λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά του ευρωπαϊκού πληθυσμού μπορούσε να εκτιμήσει με μεγαλύτερη ακρίβεια το δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο στις ευρωπαϊκές χώρες (Conroya RM et al, 2003).

Η παραπάνω όμως μελέτη δεν έλαβε υπόψη της τα χαρακτηριστικά του ελληνικού πληθυσμού γι' αυτό κρίθηκε σκόπιμη η δημιουργία ενός μοντέλου κινδύνου με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της Ελλάδας. Έτσι υπολογίστηκε το μοντέλο Hellenic Score, μια μαθηματική αναβαθμονόμηση του ESCC SCORE, το οποίο προέκυψε από τα στοιχεία συχνότητας παραγόντων κινδύνου από τη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ και από τα στοιχεία νοσηρότητας του πληθυσμού, σύμφωνα με την Ελληνική Στατιστική Αρχή (Panagiotakos DB et al, 2007).

Τροποποιήσιμοι – Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός αναγνωρισμένων παραγόντων κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι παράγοντες αυτοί διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: αυτούς

που μπορούν να τροποποιηθούν, όπως το κάπνισμα, η διατροφή, η παχυσαρκία η φυσική δραστηριότητα, η αρτηριακή πίεση (ΑΠ), τα λιπίδια του αίματος, τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα και το ψυχοκοινωνικό στρες, καθώς και εκείνους που δεν μπορούν να τροποποιηθούν, όπως η κληρονομικότητα (γονίδια), το φύλο, η ηλικία και η κοινωνικο-οικονομική κατάσταση.

1.3.2 Πρωτογενής πρόληψη – Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο

1.3.2.1 Κάπνισμα και καρδιαγγειακή νόσος

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ το κάπνισμα είναι μια από τις πιο σημαντικές απειλές της Δημόσιας Υγείας, αφού εξαιτίας του κάθε χρόνο πεθαίνουν περίπου 6 εκατομμύρια άνθρωποι στον κόσμο. Από αυτούς πάνω από πέντε εκατομμύρια άνθρωποι είναι καπνιστές, ενώ πάνω από 600.000 άνθρωποι είναι παθητικοί καπνιστές. Υπολογίζεται ότι πάνω από τους μισούς καπνιστές θα πεθάνουν εξαιτίας κάποιας ασθένειας που συνδέεται με το κάπνισμα και πάνω από το 80% αυτών των θανάτων θα αφορούν χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα (WHO, Fact sheet N°339).

Όσον αφορά στην Ελλάδα, στα πλαίσια της μελέτης 'Hellas Health III' που πραγματοποιήθηκε το 2010 και συμμετείχαν 1000 ενήλικες με μέσο όρο ηλικίας τα 47.1 ± 17.1 χρόνια, υπολογίστηκε ότι η επίπτωση του καπνίσματος στον πληθυσμό είναι 41%. Συγκεκριμένα οι άνδρες καπνίζουν περισσότερα τσιγάρα καθημερινά (23,2 vs. 19,3 ημερησίως) και γίνονται καπνιστές σε νεαρότερη ηλικία σε σύγκριση με τις γυναίκες, ενώ ο επιπολασμός του καπνίσματος σε νεότερους ενήλικες είναι 35% (Filippidis FT et al, 2013).

Το Global Adult Tobacco survey (GATS) είναι μια παγκόσμια μελέτη ενηλίκων (15 ετών και άνω) για το κάπνισμα που αναπτύχθηκε από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης των Νόσων της Αμερικής (CDC) και τον ΠΟΥ. Είναι ένα διεθνώς αναγνωρισμένο ερευνητικό πρωτόκολλο για τη συστηματική παρακολούθηση της χρήσης καπνού από ενήλικες καθώς επίσης και όλων των σημαντικών δεικτών που αφορούν τη χρήση προϊόντων καπνού. Η μελέτη διεξήχθη στη χώρα μας το 2013 από την Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, το τμήμα Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και την

MRB Hellas. Η έρευνα έδειξε ότι 38,2% του πληθυσμού της Ελλάδας (51,2% των ανδρών, 25,7% των γυναικών) είναι καπνιστές (GATS Fact sheet, 2013) .

Το Global Youth Tobacco survey (GYTS) είναι η αντίστοιχη μελέτη για τους εφήβους. Η μελέτη GYTS διεξήχθη στη χώρα μας το 2013 από την Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας και το τμήμα Υγιεινής και Επιδημιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Συνολικά, 4.618 παιδιά ηλικίας 13 -15 ετών συμμετείχαν στην έρευνα με ποσοστό ανταπόκρισης 87,7%. Η έρευνα έδειξε ότι συνολικά το 15% των νέων (16,9% των αγοριών, 12,9% των κοριτσιών) είναι καπνιστές (Kyrlesl A et al, 2007).

Το κάπνισμα προκαλεί ένα ευρύ φάσμα ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων πολλών τύπων καρκίνου, χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος, στεφανιαία καρδιακή νόσο, εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αγγειακή νόσο, και πεπτικό έλκος. Επίσης τις τελευταίες δεκαετίες έχει παρατηρηθεί μια σημαντική αύξηση του καπνίσματος μεταξύ των γυναικών στις ανεπτυγμένες χώρες, ακόμη και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με δυσμενείς συνέπειες στην εμβρυϊκή και νεογνική ανάπτυξη καθώς και τη μετέπειτα ανάπτυξη των παιδιών (Fagerström K, 2002) (Perk et al, 2012).

Το κάπνισμα σχετίζεται και με την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, αφού ενισχύει την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και την εμφάνιση θρομβωτικών φαινομένων. Αυτό συμβαίνει ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν ξεκινήσει το κάπνισμα σε νεαρή ηλικία καθώς και σε μακροχρόνιους καπνιστές (Perk et al, 2012).

Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι η διακοπή του καπνίσματος θα πρέπει να συστήνεται σε όλους τους καπνιστές. Επειδή όμως το κάπνισμα είναι μια συνήθεια που προκαλεί εθισμό εξαιτίας της νικοτίνης είναι σημαντικό να προσφέρεται στους καπνιστές τόσο ψυχολογική όσο και φαρμακευτική υποστήριξη [υποκατάστατα νικοτίνης (αυτοκόλλητα, τσίχλες, εισπνοές), βαρενικλίνη, βουπριοπιόνη] από τα ιατρεία διακοπής καπνίσματος.

1.3.2.2 Διατροφή και καρδιαγγειακή νόσος – Θρεπτικά συστατικά

1.3.2.2.1 Κορεσμένα λιπαρά οξέα

Από το 1950 είναι γνωστό ότι η σύνθεση των λιπαρών οξέων της δίαιτας και όχι η συνολική περιεκτικότητα σε λίπος παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Όσον αφορά τα κορεσμένα λιπαρά οξέα, η πρόσληψη τους δε πρέπει να ξεπερνά το 10% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας, αντικαθιστώντας τα με πολυακόρεστα και μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (Perk et al, 2012). Επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος για καρδιαγγειακή νόσο μειώνεται από 2-3%, όταν το 1 % της ενεργειακής πρόσληψης από κορεσμένα λιπαρά οξέα αντικατασταθεί από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Τα ω-6 λιπαρά οξέα που προέρχονται κυρίως από φυτικές τροφές και τα ω-3 λιπαρά οξέα με κύρια πηγή τα ιχθυέλαια αποτελούν τις δύο υποκατηγορίες των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων που δρουν ευεργετικά στη μείωση της θνησιμότητας από τη στεφανιαία νόσο (Astrup A et al, 2011).

1.3.2.2.2 Trans λιπαρά οξέα

Μελέτες έχουν δείξει ότι τα trans λιπαρά οξέα αυξάνουν τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, ενώ μειώνουν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Κύριες πηγές των trans λιπαρών οξέων είναι η μαργαρίνη και γενικά τα επεξεργασμένα τρόφιμα αρτοποιίας. Μια μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών κοόρτης έχει δείξει ότι κατά μέσο όρο πρόσληψη trans λιπαρών οξέων μεγαλύτερη από 2% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας αυξάνει τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο κατά 23% (Mozaffarian D et al, 2006). Η σύσταση για τα trans λιπαρά οξέα είναι πρόσληψη μικρότερη από 1% της συνολικής προσλαμβανόμενης ενέργειας και κυρίως από φυσικές πηγές όπως π.χ. το κρέας.

1.3.2.2.3 Ιχνοστοιχεία: Νάτριο – Κάλιο

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ το 16,5% των θανάτων παγκοσμίως οφείλονται σε αυξημένη ΑΠ (WHO, Fact Sheet N 317). Είναι γνωστό ότι η αυξημένη πρόσληψη νατρίου, με κύριο εκπρόσωπο το αλάτι, συνδέεται θετικά με την αύξηση της ΑΠ. Στις περισσότερες δυτικές χώρες η πρόσληψη αλατιού είναι μεγάλη (9-10γρ/ημερησίως), ενώ οι συστάσεις ορίζουν

ως ανώτερη προτεινόμενη πρόσληψη αλατιού τα 5γρ/ημερησίως. Σε μια μετα-ανάλυση υπολογίστηκε ότι μια μείωση κατά 1 γρ/ημερησίως στην πρόσληψη νατρίου μειώνει την συστολική ΑΠ κατά 3,1mmHg σε υπερτασικούς ασθενείς και 1,6mmHg σε ασθενείς με φυσιολογική ΑΠ. Αυτό μεταφράζεται για τους υπερτασικούς ασθενείς περίπου 14% μείωση των θανάτων από εγκεφαλικά επεισόδια και περίπου 9% από στεφανιαία νόσο, ενώ για τους νορμοτασικούς τα ποσοστά είναι 6% και 4% αντίστοιχα (He FJ and Mac Gregor GA, 2002).

Η δίαιτα DASH προτείνεται σε ασθενείς που δεν μπορούν να ρυθμίσουν τα επίπεδα της ΑΠ τους. Κύριο χαρακτηριστικό της συγκεκριμένης δίαιτας είναι η αποφυγή επεξεργασμένων τροφίμων (πλούσια σε νάτριο) και η κατανάλωση πολλών λαχανικών και φρούτων ,που είναι πλούσια πηγή καλίου και συμβάλλουν στην μείωση της ΑΠ (Perk et al, 2012).

1.3.2.3 Διατροφή και καρδιαγγειακή νόσος – Τρόφιμα

1.3.2.3.1 Φρούτα και λαχανικά

Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει την προστατευτική επίδραση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Τα φρούτα και τα λαχανικά περιέχουν βιοδραστικά συστατικά, γνωστά ως φυτοοιστρογόνα. Τα φυτοοιστρογόνα και κυρίως οι ισοφλαβόνες ενισχύουν τη δραστηριότητα πολλών αντιοξειδωτικών ενζύμων, εμφανίζουν αντιθρομβωτική και αγγειοδιασταλτική δράση και θεωρούνται ισχυροί αναστολείς του Παράγοντα Ενεργοποίησης των Αιμοπεταλίων (PAF) (Kris-Etherton PM et al, 2002). Παρόμοια δράση εμφανίζει και το λυκοπένιο, χημική ένωση που ανήκει στα καροτενοειδή και βρίσκεται κατά κύριο λόγο στις ντομάτες και τα προϊόντα που προέρχονται από αυτές (Böhm V, 2012). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι για κάθε μερίδα φρούτων και λαχανικών που καταναλώνεται ημερησίως, μειώνεται κατά 4% ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (Dauchet et al, 2006). Από την άλλη, μια μετα-ανάλυση, που βασίστηκε σε εννιά μελέτες κοόρτης που συνολικά έλαβαν μέρος 257.551 άνθρωποι έδειξε ότι άτομα που καταναλώνουν 3-5 μερίδες φρούτων και λαχανικών ημερησίως εμφανίζουν 11% μικρότερο κίνδυνο για εγκεφαλικά επεισόδια, ενώ άτομα που καταναλώνουν πάνω από 5 μερίδες φρούτων και λαχανικών ημερησίως εμφανίζουν 26% μικρότερο κίνδυνο για εγκεφαλικά επεισόδια σε

σχέση με άτομα που καταναλώνουν λιγότερες από 3 μερίδες ημερησίως (He et al, 2006). Η προστατευτική δράση των φρούτων και των λαχανικών αφορούσε τόσο ισχαιμικά όσο και αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια. Μια μερίδα ισοδυναμεί περίπου με 80 γραμμάρια. Η σύσταση είναι η κατανάλωση τουλάχιστον 200γρ φρούτων (2-3 μερίδες) και 200γρ λαχανικών (2-3 μερίδες) ημερησίως.

1.3.2.3.2 Ψάρια

Τα ψάρια είναι τροφές πλούσιες σε ω-3 λιπαρά οξέα και συγκεκριμένα σε δοκοσαεξανοϊκό (DHA) και εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA). Δεδομένα από επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η κατανάλωση ψαριού έχει καρδιοπροστατευτικά οφέλη. Η μελέτη των Επτά Χωρών είναι από τις πρώτες μελέτες που έδειξε αυτή την προστατευτική επίδραση. Συγκεκριμένα οι Ιάπωνες, οι οποίοι παρουσιάζουν υψηλή πρόσληψη ψαριών, υποφέρουν λιγότερο από καρδιαγγειακά νοσήματα (Menotti et al, 1999). Σε μια μετα-ανάλυση φάνηκε ότι η κατανάλωση ψαριού 2-4 φορές την εβδομάδα μειώνει κατά 18% τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, σε σύγκριση με άτομα που καταναλώνουν ψάρια λιγότερο από μια φορά το μήνα (He K et al, 2004). Μια μέτρια κατανάλωση ψαριού, δηλαδή 1-2 μερίδες την εβδομάδα μειώνει τον κίνδυνο θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο κατά 36% και κατά 17% τη θνησιμότητα από κάθε αίτιο. Η σύσταση είναι τουλάχιστον 2 μερίδες ψάρια την εβδομάδα, από τα οποία το ένα να είναι λιπαρό ψάρι (Mozaffarian D and Rimm EB, 2006).

1.3.2.3.3 Κόκκινο κρέας

Σύμφωνα με τη μελέτη CARDIO2000 η αυξημένη πρόσληψη κόκκινου κρέατος συνδέεται θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (Kontogianni M et al, 2008). Από την άλλη όμως σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση βρέθηκε ότι η κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος και όχι η κατανάλωση κόκκινου κρέατος, συνδέεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και σακχαρώδη διαβήτη (Micha et al, 2010).

1.3.2.3.4 Δημητριακά ολικής άλεσης

Είναι γνωστό από πολλές επιδημιολογικές μελέτες ότι η κατανάλωση διαιτητικών ινών μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός, γνωρίζουμε ότι η υψηλή πρόσληψη διαιτητικών ινών μειώνει τη μεταγευματική απόκριση της γλυκόζης, μετά από ένα γεύμα πλούσιο σε υδατάνθρακες και μειώνει τα επίπεδα της ολικής και LDL χοληστερόλης. Συνιστάται η πρόσληψη 30-45gr/ημερησίως για τους ενήλικες (Perk et al, 2012).

1.3.2.3.5 Όσπρια

Στην επιδημιολογική μελέτη NHANES I έχει βρεθεί ότι η κατανάλωση οσπρίων μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου, χάρη στην υψηλή συγκέντρωση υδατοδιαλυτών φυτικών ινών και φυτικής πρωτεΐνης. Συγκεκριμένα η πρόσληψη οσπρίων, 4 ή περισσότερες φορές την εβδομάδα, σε σχέση με αυτούς που καταναλώνουν όσπριο λιγότερο από μια φορά την εβδομάδα, συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου κατά 22% και καρδιαγγειακής νόσου κατά 11% (Bazzano LA et al, 2001).

1.3.2.3.6 Ελαιόλαδο

Το ελαιόλαδο (μονοακόρεστα λιπαρά οξέα) περιέχει φαινολικές ενώσεις και λιποειδή με ισχυρή αντιφλεγμονώδη και αντιθρομβωτική δράση, βελτιώνοντας το λιπιδαιμικό προφίλ και την ενδοθηλιακή λειτουργία του οργανισμού. Δίαιτες που έχουν ως αποκλειστική πηγή λίπους το ελαιόλαδο έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου κατά 47%, σε σύγκριση με αυτούς που δεν χρησιμοποιούν ελαιόλαδο στη διατροφή τους (Covas MI et al, 2009) (Kontogianni M et al, 2007).

1.3.2.3.7 Αλκόολ

Αποτελέσματα από επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει την προστατευτική δράση της μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ και κυρίως του κόκκινου κρασιού στην εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου. Το κόκκινο κρασί είναι πλούσιο σε φαινολικά συστατικά και κυρίως φαινολικά οξέα, φλαβονόλες (κατεχίνη, κερκετίνη) και στυλβένια

(ρεσβερατρόλη). Συγκεκριμένα η ρεσβερατρόλη έχει βρεθεί ότι εμφανίζει αντιοξειδωτική, αντιθρομβωτική και αντιφλεγμονώδη δράση, οπότε λειτουργεί προστατευτικά ως προς τα καρδιαγγειακά νοσήματα (Delmas D et al, 2005) (Csiszar A, 2011). Η σύσταση είναι 2 ποτηράκια (20γρ αλκοόλ) για τους άνδρες και 1 ποτηράκι (10γρ αλκοόλ) για τις γυναίκες (Opie L and Lecour S, 2007).

1.3.2.4 Παχυσαρκία και καρδιαγγειακή νόσος

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ το έτος 2008, πάνω από 1,4 δισεκατομμύρια ενήλικες ηλικίας πάνω από 20 ετών ήταν υπέρβαροι. Από αυτούς πάνω από 200 εκατομμύρια άνδρες και περίπου 300 εκατομμύρια γυναίκες ήταν παχύσαρκοι. Το έτος 2013 ο αριθμός των παιδιών ηλικίας κάτω από τα 5 έτη που ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα έφτανε τα 42 εκατομμύρια (WHO, Fact sheet N°311, 2014).

Η παχυσαρκία και το υπερβάλλον σωματικό βάρος σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα, ενώ παρατηρείται θετική γραμμική συσχέτιση του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) με τη θνησιμότητα από κάθε αιτία. Άτομα με ΔΜΣ 20-25 kg/m² έχουν τη χαμηλότερη θνησιμότητα από κάθε αιτία, ενώ όταν το βάρος των ατόμων είναι χαμηλότερο από το φυσιολογικό (ΔΜΣ > 20 kg/m²) αυξάνεται η νοσηρότητα και η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα (Perk et al, 2012).

Το αυξημένο σωματικό βάρος επηρεάζει την υγεία των ατόμων, αφού αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, την ΑΠ, τη συστηματική φλεγμονή, τη προθρομβωτική κατάσταση, τα επίπεδα των λιπιδίων του αίματος και γενικά προκαλεί βλάβες στο αγγειακό σύστημα (Perk et al, 2012).

Στη μελέτη EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) που πήραν μέρος εννέα ευρωπαϊκές χώρες και συνολικά 359.387 άτομα βρέθηκε ότι τόσο η παχυσαρκία όσο και η κοιλιακή παχυσαρκία συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Γι' αυτό ο ΠΟΥ για τα άτομα της Καυκάσιας φυλής ορίζει για τους άνδρες με περιφέρεια μέσης ≥94εκ και για τις γυναίκες με περιφέρεια μέσης ≥80εκ να μην αυξήσουν το βάρος τους περαιτέρω, ενώ σε δεύτερο στάδιο άνδρες με περιφέρεια μέσης ≥102εκ και γυναίκες με περιφέρεια μέσης ≥88εκ είναι σημαντικό να χάσουν βάρος (Pischon T et al, 2008) (WHO Technical Report Series 894, 2000).

Παρόλο αυτά πρόσφατες μετα-αναλύσεις δείχνουν ότι ασθενείς που νοσούν από καρδιαγγειακά και είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι σε σχέση με τους νορμοβαρείς ασθενείς έχουν καλύτερη πρόγνωση (obesity paradox) (Lavie CJ et al, 2009) (Harrington M et al, 2009).

1.3.2.5 Φυσική δραστηριότητα και καρδιαγγειακή νόσος

Η καθιστική συμπεριφορά θεωρείται ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Η φυσική δραστηριότητα και οι αερόβιες ασκήσεις αποτελούν χρήσιμο εργαλείο για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Οι ευεργετικές επιδράσεις της άσκησης στην καρδιαγγειακή υγεία μπορούν να συνοψιστούν στην πρόληψη ή καθυστέρηση εμφάνισης υπέρτασης σε νορμοτασικά άτομα, αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης, έλεγχο του σωματικού βάρους, βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και μείωση συστηματικών βιολογικών δεικτών που σχετίζονται με την αθηρογένεση (Perk et al, 2012).

Το 2007 το Αμερικάνικο Κολλέγιο Αθλητιατρικής και η Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία εξέδωσαν μια κοινή επίσημη θέση, που αφορά τις συστάσεις για φυσική δραστηριότητα στο γενικό πληθυσμό με σκοπό τη διατήρηση και την προαγωγή της καλής υγείας. Συγκεκριμένα οι ενήλικες έως την ηλικία των 65 ετών, είναι σημαντικό να κάνουν αεροβική άσκηση διάρκειας τουλάχιστον 30 λεπτών για 5 μέρες την εβδομάδα ή έντονη αεροβική άσκηση διάρκειας 20 λεπτών για τουλάχιστον 3 ημέρες την εβδομάδα. Επιπλέον συστήνεται η συμμετοχή σε δραστηριότητες που βελτιώνουν τη μυϊκή δύναμη και αντοχή, όπως ασκήσεις με βάρη, δύο ή περισσότερες φορές την εβδομάδα (Haskell WL et al, 2007).

1.3.2.6 Ρύθμιση αρτηριακής πίεσης και καρδιαγγειακή νόσος

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ κατά το έτος 2009, το 13% των θανάτων παγκοσμίως οφείλονταν στην υπέρταση. Συγκεκριμένα η υπέρταση ήταν η βασική αιτία εμφράγματος του μυοκαρδίου για το 22% των περιπτώσεων στη Δυτική Ευρώπη και το 25% στην Ανατολική και Κεντρική Ευρώπη. Επιπλέον πρέπει να σημειωθεί ότι τα καρδιαγγειακά

νοσήματα προκαλούν το 42% των θανάτων ετησίως στον ευρωπαϊκό χώρο (WHO, Fact Sheet, 2014).

Οι αυξημένες τιμές ΑΠ είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νεφρική ανεπάρκεια και κολπική μαρμαρυγή. Όσον αφορά τον ορισμό και την ταξινόμηση της υπέρτασης υπάρχουν οι εξής κατηγορίες :

Πίνακας 1. Ορισμοί και ταξινόμηση των επιπέδων της ΑΠ (Perk J et al, 2012)

κατηγορία	Συστολική πίεση(mmHg)		Διαστολική πίεση(mmHg)
βέλτιστη	< 120	και	<80
φυσιολογική	120-129	και / ή	80-84
Υψηλή φυσιολογική	130-139	και / ή	85-89
Τύπος I υπέρτασης	140-159	και / ή	90-99
Τύπος II υπέρτασης	160-179	και / ή	100-109
Τύπος III υπέρτασης	≥ 180	και / ή	≥ 110
Συστολική υπέρταση	≥ 140	και	< 90

Στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, όσον αφορά την ΑΠ συστήνεται η μείωση του σωματικού βάρους σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα, η μείωση της πρόσληψης νατρίου (<5γρ/ημερησίως), ο περιορισμός της κατανάλωσης αλκοόλης (όχι πάνω από 20γρ/ημερησίως για τους άνδρες και 10γρ/ημερησίως για τις γυναίκες), η διακοπή του καπνίσματος, το ξεκίνημα φυσικής δραστηριότητας και η

υιοθέτηση της δίαιτας DASH (πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, χαμηλού λίπους γαλακτοκομικά προϊόντα, μειωμένη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων). Βέβαια στις περιπτώσεις που οι τιμές της ΑΠ δε μειωθούν με τις παραπάνω αλλαγές συμπεριφοράς, επιβάλλεται η χρήση φαρμάκων (Perk et al, 2012).

Πίνακας 2. Οι πιο σημαντικές συστάσεις σχετικά με την ΑΠ	Class a	Level b	GRADE
Όλες οι κύριες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων [π.χ. διουρητικά, αναστολείς Μετατρεπτικού Ενζύμου Αγγειοτενσίνης (α-MEA), Ανταγωνιστές Διαύλων Ασβεστίου (ΑΔΑ), Αποκλειστές Υποδοχέων Αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ) και β-Αποκλειστές] δεν διαφέρουν σημαντικά ως προς την αποτελεσματικότητά τους στη μείωση της ΑΠ και ως εκ τούτου θα πρέπει να συστήνονται για την έναρξη και διατήρηση της αντιυπερτασικής θεραπείας.	I	A	Strong
Οι β-αποκλειστές και τα θειαζιδικά διουρητικά δεν συνιστώνται σε υπερτασικούς ασθενείς με πολλαπλούς μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν τον κίνδυνο νέας εμφάνισης του διαβήτη.	I	A	Strong
Σε ασθενείς με διαβήτη συνιστάται ένας αναστολέας - MEA ή ένας ΑΥΑ.	I	A	Strong
Η συστολική ΑΠ πρέπει να μειωθεί σε <140 mmHg (και η διαστολική ΑΠ σε <90 mmHg) σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς	IIa	A	Strong
Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, ιδιαίτερα χαμηλή δόση ασπιρίνης, συνιστάται για υπερτασικούς ασθενείς με καρδιαγγειακά συμβάματα	I	A	Strong
a Class of recommendation			
b Level of evidence			

1.3.2.7 Ρύθμιση λιπιδίων του αίματος και καρδιαγγειακή νόσος

Η υπερχοληστερολαιμία και τα αυξημένα επίπεδα της LDL χοληστερόλης (ιδιαίτερα οι μικρές πυκνές λιποπρωτεΐνες) είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, αφού προάγουν την αθηρογένεση, ενώ η υπερτριγλυκεριδαιμία και τα χαμηλά επίπεδα της HDL χοληστερόλης είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για τα καρδιαγγειακά. Γενικά, οι τιμές της ολικής χοληστερόλης πρέπει να είναι $> 190\text{mg/dl}$ και τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης $> 115\text{mg/dl}$. Βέβαια, σε ασθενείς που βρίσκονται σε μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο, οι θεραπευτικοί στόχοι πρέπει να είναι πιο αυστηροί και η χρήση φαρμάκων είναι επιβεβλημένη (Perk et al, 2012).

Πίνακας 3 Συστάσεις σχετικά με τη διαχείριση της υπερλιπιδαιμίας	Class a	Level b	GRADE
Τα συνιστώμενα επίπεδα-στόχοι είναι <190mg/dl για την ολική χοληστερόλη πλάσματος και <115mg/dl για την LDL χοληστερόλη για τα άτομα με χαμηλό ή μέτριο κίνδυνο.	I	A	Strong
Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου συνιστάται οι τιμές της LDL χοληστερόλης να είναι <100mg/dl	I	A	Strong
Σε ασθενείς με πολύ υψηλό κίνδυνο CVD ο συνιστώμενος στόχος της LDL χοληστερόλης είναι <70mg/dl ή μείωση της LDL χοληστερόλης ≥50%, όταν δεν μπορεί να επιτευχθεί το επίπεδο-στόχος.	I	A	Strong
Όλοι οι ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία πρέπει να αναγνωρίζονται ως ασθενείς υψηλού κινδύνου και πρέπει να αντιμετωπίζονται με υπολιπιδαιμική θεραπεία.	I	A	Strong
Σε ασθενείς με ΟΣΣ η θεραπεία με στατίνες σε υψηλές δόσεις μπορεί να ξεκινήσει, ενώ οι ασθενείς βρίσκονται σε νοσοκομείο.	I	A	Strong
Πρόληψη του μη αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου: η θεραπεία με στατίνες πρέπει να ξεκινήσει σε όλους τους ασθενείς με εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική νόσο και σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου. Αγωγή με στατίνες θα πρέπει να ξεκινήσουν ασθενείς με ιστορικό μη-καρδιοεμβολικού ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου(ΑΕΕ).	I	A	Strong
Η αποφρακτική αρτηριοπάθεια των κάτω άκρων και η καρωτιδική νόσο είναι καταστάσεις που εγκυμονούν κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και συνιστάται υπολιπιδαιμική θεραπεία.	I	A	Strong
Οι στατίνες θα πρέπει να θεωρούνται ως φάρμακα πρώτης γραμμής σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με δυσλιπιδαιμία.	IIa	B	Strong
Χρόνια νεφρική νόσος (στάδια 2-5, δηλαδή GFR <90 mL / min / 1,73 m2) αναγνωρίζεται ως ισοδύναμος κίνδυνος στεφανιαίας νόσου και ο στόχος της LDL χοληστερόλης σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να προσαρμοστεί με το βαθμό της νεφρικής ανεπάρκειας	IIa	C	Strong

a Class of recommendation.			
b Level of evidence.			

1.3.2.8 Ρύθμιση γλυκόζης του αίματος και καρδιαγγειακή νόσος

Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) έχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Επίσης, ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με διαβήτη δεν επιβιώνουν μετά το πρώτο σύμβαμα, ενώ αν τελικά επιβιώσουν, έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να καταλήξουν τους επόμενους μήνες σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Γι' αυτό τόσο η Αμερικάνικη Εταιρεία Καρδιολογίας (AHA) όσο και η Αμερικάνικη Εταιρεία του Διαβήτη (ADA) αναγνωρίζουν το ΣΔ ως μια κατάσταση υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και εξέδωσαν οδηγίες για την πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με ΣΔ (Buse JB et al, 2007).

Σύμφωνα με τις οδηγίες, μια μείωση του βάρους της τάξης των 5-7% του αρχικού βάρους των ασθενών είναι επιβεβλημένη, προκειμένου να βελτιωθούν οι τιμές τόσο της γλυκόζης όσο και των λιπιδίων του αίματος, καθώς και της ΑΠ. Επίσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου και τη μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά προτείνεται τουλάχιστον 150 λεπτά μέσης έντασης αεροβικής άσκησης ή τουλάχιστον 90 λεπτά έντονης αεροβικής άσκησης 3 ή παραπάνω φορές την εβδομάδα. Όσον αφορά τη διατροφή προτείνεται μείωση του προσλαμβανόμενου λίπους της διατροφής (<30 % των ενεργειακών αναγκών), όπου η πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων να είναι <7% της ενεργειακής πρόσληψης, ενώ η πρόσληψη των trans λιπαρών οξέων να μην υπερβαίνει το 1% της ενεργειακής πρόσληψης. Τέλος η πρόσληψη διαιτητικής χοληστερόλης να είναι <200mg ημερησίως (American Diabetes Association, 2014) (Buse JB et al, 2007).

Μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 (υψηλές τιμές γλυκόζης και HbA1C) είναι επιρρεπείς σε καρδιαγγειακά συμβάματα, αφού η χρόνια υπεργλυκαιμία και το οξειδωτικό στρες προκαλούν βλάβες στο ενδοθήλιο και κατά συνέπεια προάγουν την αθηρογένεση (Mannucci E et al, 2013). Παρόλο αυτά όταν οι ερευνητές της μελέτης ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) δοκίμασαν ένα εντατικό

σχήμα μείωσης της γλυκόζης του αίματος, προκειμένου να βελτιώσουν την καρδιαγγειακή υγεία των ασθενών, διαπίστωσαν αύξηση της θνησιμότητας των ασθενών και διέκοψαν τη μελέτη (Gerstein HC. et al, 2008). Από τότε έχουν γίνει μετα-αναλύσεις που έχουν επιβεβαιώσει ότι τα εντατικά σχήματα μείωσης της γλυκόζης του αίματος προκαλούν σοβαρές υπογλυκαιμίες αυξάνοντας το κίνδυνο θνησιμότητας των ασθενών με ΣΔ (Boussageon R et al, 2011).

Πίνακας 4 Οι πιο σημαντικές συστάσεις σχετικά με το ΣΔ	Class a	Level b	GRADE
Ο στόχος HbA1c για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου σε διαβητικούς είναι <7,0% .	I	A	Strong
Οι στατίνες προτείνονται για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε διαβητικούς ασθενείς.	I	A	Strong
Οι στόχοι της συστολικής ΑΠ στο διαβήτη προτείνουμε να είναι <140/80mmHg.	I	A	Strong
Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη δεν συνιστάται για τα άτομα με διαβήτη που δεν έχουν κλινικά στοιχεία της αθηροσκληρωτικής νόσου.	IIIa	A	Strong

1.3.2.9 Θρόμβωση και καρδιαγγειακή νόσος

Τα τελευταία χρόνια έχει διαπιστωθεί ότι πολλά από τα καρδιαγγειακά συμβάματα (οξύ στεφανιαίο σύνδρομο: ασταθής στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αιφνίδιος θάνατος) οφείλονται σε ρήξη και θρόμβωση της αθηρωματικής πλάκας και όχι στην πλήρη απόφραξη του αυλού, γι' αυτό δίνεται πλέον ιδιαίτερη βαρύτητα στην αντιθρομβωτική θεραπεία των ασθενών .

Πίνακας 5 Οι πιο σημαντικές συστάσεις στην αντιθρομβωτική θεραπεία	Class a	Level b	GRADE
Η κλοπιδογρέλη (600mg δόση φόρτισης, 75mg ημερήσιας δόσης) συνιστάται για τους ασθενείς, οι οποίοι δεν μπορούν να λάβουν τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη.	I	A	Strong
Στη χρόνια φάση (> 12 μήνες) μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, η ασπιρίνη συνιστάται για δευτερογενή πρόληψη.	I	A	Strong
Σε ασθενείς με μη-καρδιοεμβολικό παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, για δευτερογενή πρόληψη συνιστάται αγωγή είτε με διπυριδαμόλη συν ασπιρίνη είτε κλοπιδογρέλη .	I	A	Strong
Σε περίπτωση δυσανεξίας στη διπυριδαμόλη (πονοκέφαλος) ή στη κλοπιδογρέλη, συνιστάται μόνο η ασπιρίνη.	IIIa	A	Strong

1.3.2.10 Ψυχοκοινωνικό στρες

Μελέτες έχουν δείξει ότι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες , όπως το άγχος και η κατάθλιψη συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος (Panagiotakos D, 2008). Σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας φαίνεται ότι οι ψυχολογικές παρεμβάσεις (πχ συμβουλευτική, ψυχοθεραπεία, διαλογισμός) βελτιώνουν τη διάθεση, προωθούν συμπεριφορές υγείας και συμβάλλουν στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Perk et al, 2012).

1.3.3 Πρωτογενής πρόληψη – Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο

1.3.3.1 Κληρονομικότητα – Οικογενειακό ιστορικό και καρδιαγγειακή νόσος

Κλινικές μελέτες δε δείχνουν ξεκάθαρα τη σύνδεση μεταξύ κληρονομικότητας και εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος (Perk et al, 2012).

1.3.3.2 Φύλο, ηλικία και καρδιαγγειακή νόσος

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η σημαντικότερη αιτία θανάτου γυναικών στην Ευρώπη. Υπολογίζεται ότι το 42% των γυναικών και το 38% των ανδρών, ηλικίας κάτω από 75, πεθαίνουν από καρδιαγγειακή νόσο (Perk et al, 2012).

1.3.3.3 Χαμηλή κοινωνικο-οικονομική κατάσταση

Πολλές προοπτικές μελέτες συνδέουν τη χαμηλή κοινωνικό-οικονομική κατάσταση (χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο, χαμηλό εισόδημα, διαμονή σε φτωχή περιοχή) με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από καρδιαγγειακή αιτία και γενικά από κάθε αίτιο (Perk J et al, 2012).

1.4 Δευτερογενής και τριτογενής πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων

Όπως είδαμε η πρωτογενής πρόληψη αναφέρεται σε υγιή άτομα και έχει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου. Όταν όμως αναφερόμαστε σε ασθενείς υψηλού κινδύνου ή σε ασθενείς που έχουν ήδη παρουσιάσει κάποιο καρδιαγγειακό επεισόδιο μιλάμε για τη δευτερογενή και τριτογενή πρόληψη αντίστοιχα.

Τα τελευταία χρόνια η κατανόηση των θρεπτικών συστατικών και των τροφίμων που προάγουν την καρδιαγγειακή υγεία έχει γίνει βαθύτερη χάρη στις μελέτες που πραγματοποιούνται προκειμένου να βρεθεί η ιδανική διαίτα για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

1.4.1 Μελέτη JELIS δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων

Η πρώτη μελέτη σταθμός στη δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων ήταν η μελέτη JELIS (Japan Eicosapentaenoic acid Lipid Intervention Study). Στην μελέτη πήραν μέρος 18.645 Ιάπωνες που παρουσίαζαν υψηλά επίπεδα ολικής χοληστερόλης. Τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες από τις οποίες, η μια έλαβε 1800 mg EPA με ταυτόχρονη χορήγηση στατίνης, ενώ η δεύτερη ομάδα λάμβανε μόνο στατίνη. Πρέπει να σημειωθεί ότι και οι δύο ομάδες κατανάλωναν μεγάλες ποσότητες ψαριών και κατά συνέπεια είχαν υψηλή πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων. Κατά τον πενταετή επανέλεγχο βρέθηκε ότι η ομάδα που λάμβανε EPA σε σχέση με την ομάδα ελέγχου παρουσίασε μείωση στα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάντα κατά 19% καθώς και σημαντική μείωση

σε επεισόδια ασταθούς στηθάγχης και μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Yokoyama et al, 2007).

1.4.3 Συμπληρώματα ω-3 λιπαρών οξέων

Από τότε έχουν γίνει αρκετές μελέτες που προσπαθούσαν να μελετήσουν την ενδεχόμενη προστατευτική επίδραση των ω-3 λιπαρών οξέων σε σχέση με την καρδιαγγειακή νόσο (Diet and Omega-3 Intervention Trial, ORIGIN, The Risk and Prevention Study), ενώ σε εξέλιξη βρίσκονται η μελέτη REDUCE-IT και η μελέτη ASCEND (Einvik G et al, 2010), (Bosch J et al, 2012) (Roncaglioni MC et al, 2013). Πρέπει να σημειωθεί ότι το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών των μελετών χρησιμοποίησαν ως πηγή των ω-3 λιπαρών οξέων τα ιχθυέλαια και όχι την κατανάλωση ψαριών.

Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που αφορούσε την αξιολόγηση της επίδρασης των συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων στην καρδιαγγειακή νόσο και έλαβε υπόψη 20 μελέτες που αφορούσαν 68.680 ασθενείς, έδειξε ότι δεν υπάρχει όφελος από τη χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων. Η παραπάνω μετα-ανάλυση έλαβε υπόψη τόσο ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου όσο και ασθενείς που έχουν ήδη παρουσιάσει κάποιο καρδιαγγειακό επεισόδιο (Rizos et al, 2012).

Σύμφωνα με μια πρόσφατη δημοσίευση της EFSA (European Food Safety Authority, 2012), δόσεις EPA & DHA έως 5γρ/ημερησίως ή 1,8γρ/ημερησίως EPA ή 1γρ/ημερησίως DHA θεωρούνται ασφαλείς για τους ενήλικες. Μεγαλύτερες δόσεις εγκυμονούν σημαντικές παρενέργειες με σημαντικότερη τα αιμορραγικά επεισόδια. Η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία (European Society of Cardiology) και η Ευρωπαϊκή Ένωση για τη Μελέτη του Διαβήτη (European Association for the Study of Diabetes) λαμβάνοντας υπόψη τις μελέτες, προτείνουν τη χρήση των ω-3 λιπαρών οξέων για τη μείωση των τριγλυκεριδίων και όχι για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Ryden et al, 2013).

1.4.4 Συμπληρώματα φυλλικού οξέος

Τις τελευταίες δεκαετίες, πολλές μελέτες έχουν δείξει μια στενή σχέση μεταξύ της υπερομοκυστειναιμίας και της αγγειακής νόσου. Συγκεκριμένα υψηλά επίπεδα ομοκυστείνης είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου και φλεβικής θρόμβωσης. Ο συνδυασμός φυλλικού οξέος με τις

βιταμίνες B2, B6, B12 χρησιμοποιήθηκαν ως θεραπευτική προσέγγιση για τη μείωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης και τη σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας. Παρόλο που η χορήγηση φυλλικού οξέος, σε διάφορους συνδυασμούς με τις βιταμίνες του συμπλέγματος B, κατάφερε να μειώσει τις τιμές της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που προέκυψε από αυτές έδειξε ότι δεν υπήρξε συγχρόνως και μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Zhou et al, 2011).

1.4.5 Συμπληρώματα αντιοξειδωτικών

Η ανάπτυξη της θεωρίας του οξειδωτικού στρες ως σημαντικού παθογενετικού μηχανισμού για πολλές χρόνιες παθήσεις όπως ο καρκίνος και τα καρδιαγγειακά νοσήματα έχει οδηγήσει στη συστηματική και υψηλή κατανάλωση αντιοξειδωτικών βιταμινών. Τα κύρια συστατικά των αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων είναι υδατοδιαλυτές και λιποδιαλυτές βιταμίνες (A,C,E,K), αμινοξέα (μεθειονίνη), ιχνοστοιχεία (σελήνιο) καθώς και βιοδραστικά συστατικά με αντιοξειδωτική δράση (λυκοπένιο κ). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση των Bjelakovic και των συνεργατών της έδειξε ότι η χρήση αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων όχι μόνο δε μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, αλλά η υπερβολική χρήση τους μπορεί να έχει σημαντικές παρενέργειες. Συγκεκριμένα το β-καροτένιο, η βιταμίνη E και η βιταμίνη A φαίνεται ότι αυξάνουν τη θνησιμότητα στους ενήλικες (Bjelakovic G et al, 2012).

1.4.6 Συμπλήρωμα βιταμίνης D

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει την καρδιοπροστατευτική δράση της βιταμίνης D, αφού μειώνει την ΑΠ, μειώνει την έκφραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη (Judd S et al, 2011). Σε μια πρόσφατη μελέτη των Vacek και των συνεργατών του πήραν μέρος 10.899 ασθενείς, από τους οποίους οι 7.665 (70,3% των ασθενών) παρουσίαζαν ανεπάρκεια της βιταμίνης και είχαν προβλήματα υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου και διαβήτη. Συμπληρώματα βιταμίνης D δόθηκαν σε όλους τους ασθενείς, αλλά αυτοί που ουσιαστικά ωφελήθηκαν, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και βελτιώνοντας το ποσοστό επιβίωσης, ήταν οι ασθενείς που είχαν ανεπάρκεια της βιταμίνης (Vacek J et al, 2012). Είναι απαραίτητη λοιπόν η συμπληρωματική χορήγηση βιταμίνης D, είτε μέσω συμπληρωμάτων, είτε

μέσω εμπλουτισμού των τροφίμων. Βέβαια χρειάζεται να γίνουν περισσότερες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, ώστε να έχουμε πιο σαφή αποτελέσματα.

Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι τα επιστημονικά δεδομένα όσον αφορά τη χορήγηση συμπληρωμάτων για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι ανεπαρκή σε επίπεδο πρωτογενούς, δευτερογενούς και τριτογενούς πρόληψης. Γι' αυτό προέκυψε η ανάγκη για μια ολιστική προσέγγιση του προβλήματος.

1.5 Μεσογειακή διατροφή (ΜΔ)

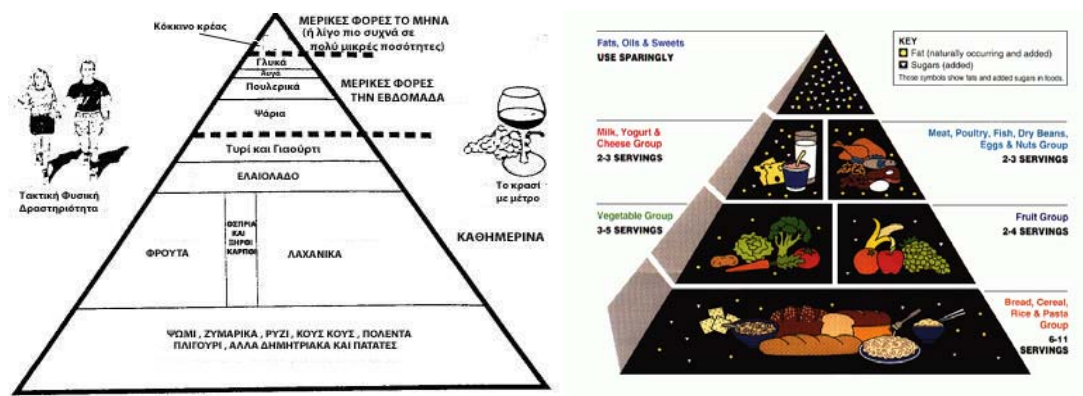
Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει πολλές μελέτες που αφορούν συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά και τρόφιμα και την επίδραση τους στην καρδιαγγειακή υγεία. Επειδή όμως οι άνθρωποι δε συνηθίζουν να προσλαμβάνουν μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά ή τρόφιμα, αλλά να καταναλώνουν γεύματα, στα οποία όλα τα συστατικά αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, είτε συναγωνιστικά, είτε ανταγωνιστικά, είναι δύσκολο να αποδοθούν συγκεκριμένες ιδιότητες σε συγκεκριμένα συστατικά. Γι αυτό το λόγο, το ενδιαφέρον της έρευνας έχει πλέον επικεντρωθεί περισσότερο στη μελέτη των διατροφικών προτύπων και ιδιαίτερα στο διατροφικό πρότυπο της Μεσογειακής διατροφής (Bhurathiraju SN et al, 2011).

Τα καρδιοπροστατευτικά οφέλη της ΜΔ έγιναν γνωστά τη δεκαετία του 1950 με τη Μελέτη των Επτά Χωρών. Ο Ancel Keys και οι συνεργάτες του υλοποίησαν μια πολυεθνική επιδημιολογική μελέτη για την εκτίμηση του επιπολασμού και της επίπτωσης της στεφανιαίας νόσου. Στη μελέτη πήραν μέρος 12.763 άνδρες από 7 χώρες (ΗΠΑ, Ελλάδα, Ιαπωνία, πρώην Γιουγκοσλαβία, Ιταλία, Φιλανδία, Ολλανδία). Συγκεκριμένα η μελέτη εκτίμησε τη σχέση διαφόρων παραγόντων (ανάμεσα στους οποίους και τη διαιτητική πρόσληψη) με τον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου και έδειξε ότι οι πληθυσμοί της Μεσογείου και κυρίως οι Κρητικοί είχαν τη μικρότερη επίπτωση χρόνιων ασθενειών και υψηλότερο προσδόκιμο ζωής σε σχέση με τις υπόλοιπες χώρες. Επομένως, ο τρόπος διατροφής που ακολουθούσαν οι χώρες της Μεσογείου ήταν πιθανόν ένας σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας που ευθυνόταν για τους σημαντικά χαμηλότερους ρυθμούς εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων σε σχέση με τη Βόρεια Ευρώπη και τις ΗΠΑ (Keys A et al, 1984).

Το διατροφικό πρότυπο της ΜΔ χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση ελαιόλαδου, φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, δημητριακών, μέτρια κατανάλωση γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων (με προτίμηση στα τυριά), μέτρια πρόσληψη αλκοόλ (με προτίμηση στο κόκκινο κρασί), και χαμηλή κατανάλωση κρέατος και προϊόντων με βάση το κρέας (Trichoroulou A, Lagiou P, 1997). Επίσης η ΜΔ είναι χαμηλή σε κορεσμένα λιπαρά ($\leq 7-8\%$ της συνολικής ενέργειας), με το ολικό λίπος της διατροφής να κυμαίνεται από 25-35% των συνολικών ενεργειακών απαιτήσεων (Willett WC et al, 1995).

Στο πρώτο Διεθνές Συνέδριο της Μεσογειακής Διατροφής που έλαβε μέρος το 1993 με σκοπό να περιγράψει και να αξιολογήσει τις παραδοσιακές δίαιτες και τις επιπτώσεις αυτών στη δημόσια υγεία, δημιουργήθηκε η Παραδοσιακή Πυραμίδα της ΜΔ (εικόνα 1), βασιζόμενη στο πρότυπο της διατροφικής πυραμίδας του Τμήματος Γεωργίας των ΗΠΑ (USDA) (εικόνα 2) (Willett WC et al, 1995).

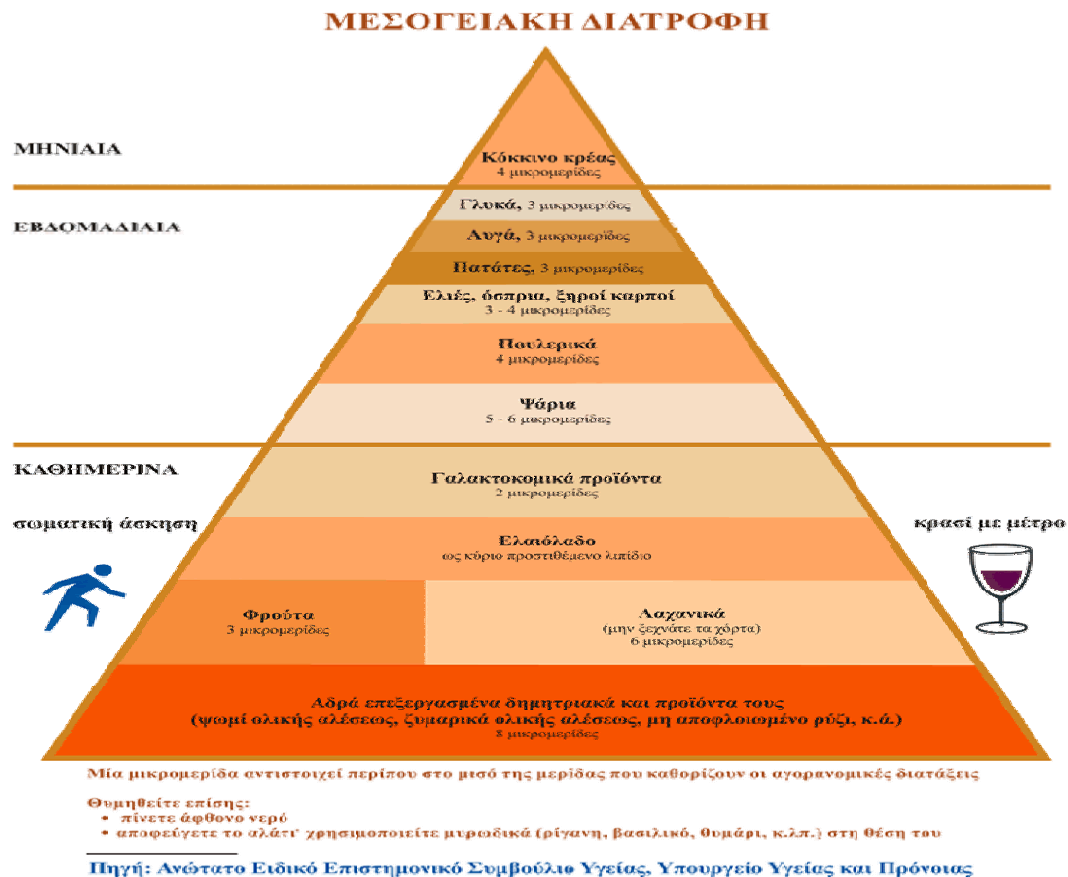
Όσον αφορά τη Μεσογειακή Πυραμίδα, στη βάση της βρίσκονται τροφές που πρέπει να καταναλώνονται καθημερινά (δημητριακά, φρούτα, λαχανικά), όσο ανεβαίνουμε προς την κορυφή της πυραμίδας συναντάμε τρόφιμα που πρέπει να καταναλώνονται σε μέτριες ποσότητες (γαλακτοκομικά, ψάρια, πουλερικά), ενώ στην κορυφή της βρίσκονται τρόφιμα που καλό είναι να καταναλώνονται σπάνια (κόκκινο κρέας, γλυκά). Επίσης, γίνεται αναφορά στη μέτρια κατανάλωση αλκοόλ με προτίμηση στο κρασί, καθώς και στην τακτική φυσική δραστηριότητα.



Εικόνα 1 Η Παραδοσιακή Πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής, που δημιουργήθηκε στο Διεθνές Συνέδριο της Μεσογειακής Διατροφής (1993)

Εικόνα 2 Η διατροφική πυραμίδα του US Department of Agriculture (1992)

Παρόλο που η ΜΔ αποτελεί ένα ενιαίο διατροφικό πρότυπο παρουσιάζει ταυτόχρονα ποικιλομορφία ανάμεσα σε διαφορετικές περιοχές της Μεσογείου. Οι πιθανοί λόγοι που μπορεί να συμβαίνει αυτό είναι κοινωνικοί, οικονομικοί, πολιτιστικοί ακόμα και θρησκευτικοί (Bach A et al, 2006). Γι' αυτό το 1995 προέκυψε η Ελληνική Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής, όπου εκτός από τη συχνότητα κατανάλωσης των ομάδων τροφίμων, παίρνουμε πληροφορίες που αφορούν την ποιότητα (π.χ. δίνεται έμφαση στα δημητριακά ολικής άλεσης) και την ποσότητα των τροφών (μικρομερίδα). Επίσης γίνεται λόγος για την πρόσληψη νερού και για την ανάγκη περιορισμού του αλατιού της διατροφής και αντικατάσταση του με μυρωδικά και μπαχαρικά (εικόνα 3).



Εικόνα 3 Η ελληνική εκδοχή της Πυραμίδας της Μεσογειακής Διατροφής (Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας, Διεύθυνση Αγωγής Υγείας, 1999)

«Η Μεσογειακή Διατροφή αποτελεί ένα σύνολο δεξιοτήτων, γνώσεων, πρακτικών και παραδόσεων που συνοδεύουν σειρά δραστηριοτήτων από τη φύση μέχρι το τραπέζι, όπως τις καλλιέργειες, τη συγκομιδή, την αλιεία, τη διατήρηση, τη μεταποίηση, την προετοιμασία και ιδιαίτερα την κατανάλωση των τροφίμων. Η Μεσογειακή Διατροφή χαρακτηρίζεται από ένα διατροφικό μοντέλο που έχει παραμείνει σταθερό στο χρόνο και στο χώρο, που αποτελείται κυρίως από ελαιόλαδο, δημητριακά, φρέσκα ή αποξηραμένα φρούτα και λαχανικά, μέτρια ποσότητα ψαριών, γαλακτοκομικών προϊόντων και του κρέατος, καθώς και πολλά καρυκεύματα και μπαχαρικά, όλα συνοδεύονται από κρασί ή αφεψήματα, πάντα με σεβασμό στις πεποιθήσεις της κάθε κοινότητας». Με την παραπάνω δήλωση ο διεθνής οργανισμός της UNESCO αναγνώρισε τη Μεσογειακή Διατροφή ως Άυλη Πολιτιστική Κληρονομιά της Ανθρωπότητας (2010).

Μετά από αυτή την σπουδαία αναγνώριση οι επιστήμονες παρουσίασαν μια ανανεωμένη έκδοση της παραδοσιακής μεσογειακής πυραμίδας, με την προσθήκη πολλών νέων πληροφοριών (εικόνα 4). Συγκεκριμένα γίνεται λόγος για τη σπουδαιότητα των παραδοσιακών, τοπικών και οικολογικών προϊόντων διατροφής. Επίσης προτείνεται η χρήση μπαχαρικών, σκόρδου και κρεμμυδιών για ενίσχυση της γεύσης και μείωση της προσθήκης αλατιού στο φαγητό. Η κατανάλωση νερού και αφεψημάτων θεωρείται σημαντική για την υγεία, όπως και η μέτρια κατανάλωση κρασιού κατά τη διάρκεια των γευμάτων. Επιπλέον δίνεται έμφαση στην ξεκούραση και στην κοινωνικοποίηση των ανθρώπων, εκτός από την τακτική σωματική δραστηριότητα, ως σημαντικούς παράγοντες υγείας και ευεξίας (Bach-Faig et al, 2011).



Εικόνα 4 Η σύγχρονη Πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής (Bach-Faig et al, 2011)

1.5.1 Μεσογειακή διατροφή στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων

Ο βαθμός υιοθέτησης της ΜΔ εκτιμάται μέσω κάποιων διατροφικών δεικτών. Οι δείκτες εκτίμησης της ΜΔ συνοψίζουν τη δίαιτα μέσω μιας κλίμακας (σκορ), η οποία είναι αποτέλεσμα διαφόρων συνιστωσών, όπως τροφίμων, ομάδων τροφίμων ή συνδυασμός τροφίμων και θρεπτικών συστατικών. Παρά την ύπαρξη κάποιων μεθοδολογικών προβλημάτων, τα τελευταία χρόνια οι ερευνητές επιμένουν να χρησιμοποιούν δείκτες διατροφικής αξιολόγησης προκειμένου να αποτυπώσουν τη συσχέτιση ανάμεσα στο διατροφικό πρότυπο της ΜΔ και την εκδήλωση διαφόρων χρόνιων νοσημάτων (Arvaniti F et al, 2008).

1.5.1.2 Μελέτη European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)

Η Τριχοπούλου και οι συνεργάτες της διερεύνησαν στο ελληνικό τμήμα της μελέτης EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) τη σχέση ανάμεσα στο βαθμό υιοθέτησης της ΜΔ και τη συνολική θνησιμότητα. Στη μελέτη πήραν μέρος 28.572 υγιείς άνθρωποι, ηλικίας από 20 έως 86 ετών, που παρακολουθήθηκαν το χρονικό διάστημα μεταξύ του 1994 και 1999. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η μείωση της θνησιμότητας, όσον αφορά τους θανάτους από στεφανιαία νόσο και καρκίνο, ήταν 25% μεγαλύτερη στα άτομα που ακολουθούσαν πιστά τη ΜΔ (Trichopoulou A et al, 2003).

Στη συνέχεια η ίδια ομάδα ερευνητών, στο πλαίσιο της μελέτης EPIC παρακολούθησε τους 23.349 συμμετέχοντες για άλλα 8,5 χρόνια και επιβεβαίωσε τα αρχικά αποτελέσματα της μελέτης, αφού η υψηλή προσκόλληση στη ΜΔ συνδέθηκε με στατιστικά σημαντική μείωση στη συνολική θνησιμότητα. Συγκεκριμένα η προστατευτική δράση της ΜΔ αποδόθηκε κατά 23,5% στη μέτρια κατανάλωση κρασιού, κατά 16,6 % στη χαμηλή κατανάλωση κρέατος και των προϊόντων του, κατά 16,2 % στην υψηλή κατανάλωση λαχανικών, κατά 11,2% στην υψηλή κατανάλωση φρούτων και ξηρών καρπών, κατά 10,6% στην υψηλή πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων σε σχέση με την πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων και τέλος κατά 9,7% στην υψηλή κατανάλωση οσπρίων (Trichopoulou A et al, 2009).

1.5.1.3 Επίδραση της ΜΔ στην υγεία - συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 7 προοπτικών μελετών, που συμπεριέλαβε >2000 άτομα και αφορούσε την υιοθέτηση της ΜΔ και την επίδραση της στην υγεία, φάνηκε ότι η αύξηση κατά 2 μονάδες στην υιοθέτηση της ΜΔ συσχετιζόταν με μια σημαντική μείωση κατά 8% στη θνησιμότητα από κάθε αιτία, 10 % στη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα (συμπεριλαμβανομένων και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων), 6% στη θνησιμότητα από καρκίνο και τέλος 13% στη θνησιμότητα από νευροεκφυλιστικές παθήσεις (χωρίς να υπάρχει σημαντική ετερογένεια μεταξύ των επιμέρους μελετών) (Sofi F et al, 2010).

1.5.1.4 Επίδραση της ΜΔ στο μεταβολικό σύνδρομο και μετα-ανάλυση

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 50 μελέτες (2 προοπτικές, 13 cross-sectional και 35 κλινικές δοκιμές) με 534.906 άτομα έδειξε και κατά πόσο η υιοθέτηση της ΜΔ δρα προστατευτικά τόσο στο μεταβολικό σύνδρομο όσο και στις συνιστώσες του (περιφέρεια μέσης, επίπεδα της HDL χοληστερόλης, επίπεδα τριγλυκεριδίων, επίπεδα συστολικής και διαστολικής ΑΠ, μεταβολισμό της γλυκόζης), που είναι επίσης παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, ισουλινοαντίστασης και ΣΔ.

Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με τον ΠΟΥ υπολογίζεται ότι κυμαίνεται μεταξύ 13,4% - 70% και γι αυτό θεωρείται πλέον ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Η κεντρική παχυσαρκία είναι ένας σημαντικός παράγοντας εμφάνισης των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου, αφού ο λιπώδης ιστός παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό του λίπους και της γλυκόζης και είναι υπεύθυνος για την παραγωγή κυτοκινών που επηρεάζουν την εμφάνιση του συνδρόμου.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι η υιοθέτηση της ΜΔ έχει θετική επίδραση στην υγεία, επηρεάζοντας ευεργετικά όλους τους παράγοντες που οδηγούν στο σύνδρομο, χάρη στην αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη επίδραση του ελαιόλαδου, των φρούτων και των λαχανικών, των δημητριακών ολικής άλεσης και των ψαριών. Επιπλέον η μελέτη έδειξε ότι οι Μεσογειακές χώρες επωφελούνται περισσότερο από το διατροφικό πρότυπο της ΜΔ, πιθανόν λόγω της εύκολης πρόσβασης

των καταναλωτών στα συγκεκριμένα τρόφιμα και άλλων γενετικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων. Τέλος η παρούσα μετα-ανάλυση έδειξε ότι όταν η υιοθέτηση της ΜΔ συνδυαστεί με φυσική δραστηριότητα, τα αποτελέσματα της είναι ακόμη πιο ευεργετικά, αναδεικνύοντας τη φυσική δραστηριότητα ως σημαντικό παράγοντα πρόληψης των συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου (Kastorini CM et al, 2011).

1.5.1.5 Μεσογειακή διατροφή και καρδιαγγειακά νοσήματα

Το 2014 σε μια μετα-ανάλυση των Martinez-Gonzalez MA και Bes-Rastrollo M, που είχε σκοπό να δείξει τη σχέση ανάμεσα στην υιοθέτηση της ΜΔ και στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, φάνηκε ότι η κατά δύο μονάδες αύξηση στο δείκτη υιοθέτησης της ΜΔ (εύρος 0-9) συσχετίστηκε με μια σημαντική μείωση κατά 13% στα καρδιαγγειακά επεισόδια, όταν αφαιρέθηκαν οι μελέτες που είχαν εκτιμήσει μόνο τις θανατηφόρες εκβάσεις, λόγω μεγάλης ετερογένειας (Martinez-Gonzalez MA and Bes-Rastrollo M, 2014).

1.5.1.6 Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου. Μελέτη ΑΤΤΙΚΗ

Πρόσφατα δημοσιεύτηκε το follow-up της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ από την ομάδα του κ. Παναγιωτάκου, που αφορούσε την επίδραση της ΜΔ στη 10ετή επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε πληθυσμό του νομού Αττικής. Στη μελέτη πήραν μέρος 2.583 άτομα, ηλικίας 18-89 ετών (1.218 άνδρες και 1.266 γυναίκες) από τους 3.042 που πήραν μέρος αρχικά στη μελέτη, ενώ 73 άνδρες (5,7%) και 26 γυναίκες (2%) απεβίωσαν μέσα στη δεκαετία. Η 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου με θανατηφόρα ή μη θανατηφόρα επεισόδια αφορούσε 183 άνδρες (14,3%) και 116 γυναίκες (9%). Συγκεκριμένα τα θανατηφόρα επεισόδια ήταν στο σύνολο τους 40 και τα 31 από αυτά αφορούσαν τους άνδρες. Η προσκόλληση στη ΜΔ μετρήθηκε χρησιμοποιώντας το Med-DietScore (εύρος 0-55) και βρέθηκε ότι το δείγμα της μελέτης κατά μέσο όρο παρουσίαζε μέτρια υιοθέτηση της ΜΔ ($26 \pm 7/55$), με τις γυναίκες να ακολουθούν πιο πιστά το διατροφικό πρότυπο σε σχέση με τους άνδρες (28 ± 7 vs 24 ± 6 , αντίστοιχα, $p < 0.001$).

Σύμφωνα με τη μελέτη, το ποσοστό των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν επτά φορές υψηλότερο στους συμμετέχοντες που είχαν χαμηλή προσκόλληση στη ΜΔ (Med-

DietScore <26), σε σχέση με το ποσοστό των καρδιαγγειακών συμβαμάτων μεταξύ των συμμετεχόντων που η διατροφή τους ακολουθούσε πιστά το πρότυπο της ΜΔ (Med-DietScore >28). Επίσης τόσο οι συμμετέχοντες που είχαν υψηλά επίπεδα χοληστερόλης όσο και οι συμμετέχοντες με φυσιολογικές τιμές χοληστερόλης προστατεύονται από καρδιαγγειακά επεισόδια χάρη στην επίδραση της ΜΔ. Η ΜΔ δρα προστατευτικά και στους συμμετέχοντες με υψηλές και φυσιολογικές τιμές ΑΠ, ενώ μόνο οι συμμετέχοντες που δεν ήταν διαβητικοί βρέθηκε ότι προστατεύονται από καρδιαγγειακά νοσήματα χάρη στη ΜΔ. Επιπλέον οι συμμετέχοντες που ήταν παχύσαρκοι βρέθηκε ότι προστατεύονται από την εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθώς για κάθε μια μονάδα αύξησης στο Med-DietScore, παρατηρήθηκε 10% μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Μελετώντας και άλλους παράγοντες κινδύνου φάνηκε ότι, παρόλο που κάποιοι συμμετέχοντες είχαν καθιστική συμπεριφορά, για κάθε μια μονάδα αύξησης του Med-DietScore παρουσίαζαν 5% μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ και οι καπνιστές που ακολουθούσαν το διατροφικό πρότυπο της ΜΔ προστατεύονταν έναντι των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Τέλος, η μελέτη έδειξε ότι οι συμμετέχοντες που είχαν προσκόλληση στη ΜΔ σχετίζονταν με μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, μέσω της αντίστροφης συσχέτισης τόσο των επιπέδων του CRP και της υπέρτασης, όσο και των επιπέδων της ιντερλευκίνης-6 με την υπέρταση (Panagiotakos DB et al, 2014).

1.5.2 Μεσογειακή διατροφή στη δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων

1.5.2.1 Μελέτη Lyon Heart Study

Η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη δευτερογενούς πρόληψης που εξέτασε την υπόθεση ότι η μεσογειακού τύπου δίαιτα μπορεί να αποτρέψει μελλοντικές υποτροπές της καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς που έχουν ήδη υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι η Lyon Heart Study. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης οι ασθενείς που ακολούθησαν τη ΜΔ σε σύγκριση με τους ασθενείς της μελέτης που δεν ακολούθησαν κάποιο συγκεκριμένο τρόπο διατροφής είχαν 73% μείωση του κινδύνου εμφάνισης κάποιου νέου καρδιακού συμβάματος (de Lorgeril M et al, 1999) (Kris-Etherton P et al, 2001).

1.4.2 Μελέτη GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) στη τριτογενή πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων

Η μελέτη GISSI-Prevenzione αναφέρεται στην τριτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Στη μελέτη πήραν μέρος 11.323 ασθενείς που είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου πριν από 3 μήνες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες: η πρώτη έλαβε συμπλήρωμα 1γρ ω-3 λιπαρών οξέων, η δεύτερη έλαβε 300mg βιταμίνης E, η τρίτη έλαβε συνδυασμό 1γρ ω-3 λιπαρών οξέων και 300 mg βιταμίνης E και τέλος η τέταρτη ομάδα, η ομάδα ελέγχου, δεν έλαβε κανένα συμπλήρωμα. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν κανονικά τη φαρμακευτική αγωγή τους και ενθαρρύνθηκαν να ακολουθήσουν διατροφή μεσογειακού τύπου. Η μελέτη διήρκησε 3,5 χρόνια, αλλά από τον τέταρτο κίολας μήνα, η ομάδα που λάμβανε ως συμπλήρωμα ω-3 λιπαρά οξέα εμφάνισε σημαντική μείωση στα περιστατικά αιφνίδιου θανάτου, ενώ από τον όγδοο μήνα είχε σημαντική μείωση σε συμβάματα καρδιαγγειακού και στεφανιαίου θανάτου. Ουσιαστικά η υιοθέτηση της ΜΔ και η παράλληλη χρήση ω-3 λιπαρών οξέων σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου μείωσε τον κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου σε ποσοστό που είναι συγκρίσιμο με τη χρήση πραβαστατίνης για ένα χρόνο, σύμφωνα με τη μελέτη Lipid (Keech A et al, 2003). Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορούν να χρησιμοποιούνται με ασφάλεια στη τριτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. (Marchioli R et al, 2000 - Marchioli R et al, 2001 - Marchioli R et al, 2001 - Marchioli R et al, 2002).

1.5.2.3 Μελέτη PREDIMED

Στη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη PREDIMED (Prevencion con Dieta Mediterranea) πήραν μέρος 7.447 άτομα ηλικίας 55 έως 80 ετών (το 57% ήταν γυναίκες) που βρίσκονταν σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, χωρίς όμως να έχει εγκατασταθεί κάποια καρδιαγγειακή νόσος. Συγκεκριμένα οι συμμετέχοντες είτε εμφάνιζαν ΣΔ τύπου II είτε είχαν τουλάχιστον τρεις παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά (κάπνισμα, υπέρταση, υψηλές τιμές LDL χοληστερόλης, χαμηλές τιμές HDL χοληστερόλης, ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ή είχαν ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου). Στη συνέχεια χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: η πρώτη ομάδα ακολούθησε το διατροφικό πρότυπο της ΜΔ χρησιμοποιώντας ως λίπος έξτρα παρθένο ελαιόλαδο, η

δεύτερη ομάδα ακολούθησε το διατροφικό πρότυπο της ΜΔ και εμπλούτισε τη διαίτα της με ποικιλία ξηρών καρπών και η τρίτη ομάδα ,ήταν η ομάδα ελέγχου που ακολούθησε διαίτα χαμηλή σε λίπος. Μετά από 4,8 έτη παρακολούθησης τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι δύο ομάδες που ακολούθησαν τη ΜΔ είχαν κατά 30 % μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ η μελέτη δε κατάφερε να αναδείξει κάποια επίδραση της ΜΔ στο έμφραγμα του μυοκαρδίου (Estruch R et al, 2013).

1.6 Σακχαρώδης Διαβήτης

1.6.1 Επιδημιολογία Σακχαρώδη Διαβήτη

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ υπολογίζεται ότι 347 εκατομμύρια άνθρωποι νοσούν από ΣΔ στον κόσμο, ενώ το 2012 περίπου 1,5 εκατομμύρια άνθρωποι απεβίωσαν εξαιτίας της νόσου. Επίσης πάνω από το 80% των θανάτων από ΣΔ συμβαίνουν σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (WHO, Fact Sheet N 312).

Η επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ που πραγματοποιήθηκε από το Μάιο του 2001 έως το Δεκέμβριο του 2002 έδειξε ότι ο επιπολασμός του ΣΔ τύπου II στον ελληνικό ενήλικο πληθυσμό ήταν 7,6% για τους άνδρες και 5,9% για τις γυναίκες. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι 1 στους 5 ενήλικες δε γνώριζαν ότι έχουν ΣΔ (το 24% των ανδρών και το 30% των γυναικών) (Panagiotakos DB et al, 2005). Το 2009 η ίδια ομάδα δημοσίευσε τον επιπολασμό και την πενταετή επίπτωση των παραγόντων κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου στον πληθυσμό της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, όπου φάνηκε ότι μια σημαντική αύξηση του επιπολασμού του διαβήτη (τύπου II) (5,5%) και στα δύο φύλα και σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, (58 περιπτώσεις ανδρών και 53 περιπτώσεις γυναικών με διαβήτη ανά 1000 άτομα) (Panagiotakos DB et al, 2009). Πρόσφατα δημοσιεύτηκε και η δεκαετής επίπτωση του ΣΔ στο πληθυσμό της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ και συγκεκριμένα στον αριθμό των διαβητικών ασθενών μέσα στη δεκαετία προστέθηκαν 129 νέες περιπτώσεις διαβήτη ανά 1000 άτομα, με σχεδόν παρόμοια αντιπροσώπευση και των δύο φύλων (13,4% στους άνδρες και 12,4% στις γυναίκες) (Koloverou E et al, 2014).

1.6.1.1 Ταξινόμηση

Ο ΣΔ μπορεί να ταξινομηθεί σε τέσσερις κλινικές κατηγορίες:

- ΣΔ τύπου I (εξαιτίας της καταστροφής των β-κυττάρων του παγκρέατος, που συνήθως οδηγεί σε απόλυτη ανεπάρκεια ινσουλίνης).
- ΣΔ τύπου II (οφείλεται σε μια προοδευτική ελαττωματική έκκριση ινσουλίνης λόγω ινσουλινοαντίστασης).
- Άλλες ειδικές κατηγορίες ΣΔ που οφείλονται σε άλλες αιτίες π.χ. γενετική ανωμαλία της λειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος, γενετική ανωμαλία στη δράση της ινσουλίνης, ασθένειες του εξωκρινούς παγκρέατος (π.χ. κυστική ίνωση), ασθένειες που έχουν προκληθεί είτε χημικά είτε φαρμακευτικά (όπως στην αγωγή του HIV / AIDS ή μετά από μεταμόσχευση οργάνων).
- ΣΔ κύησης, η διάγνωση του οποίου γίνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και δεν είναι έκδηλος ΣΔ (American Diabetes Association, 2014).

1.6.1.2 Διάγνωση

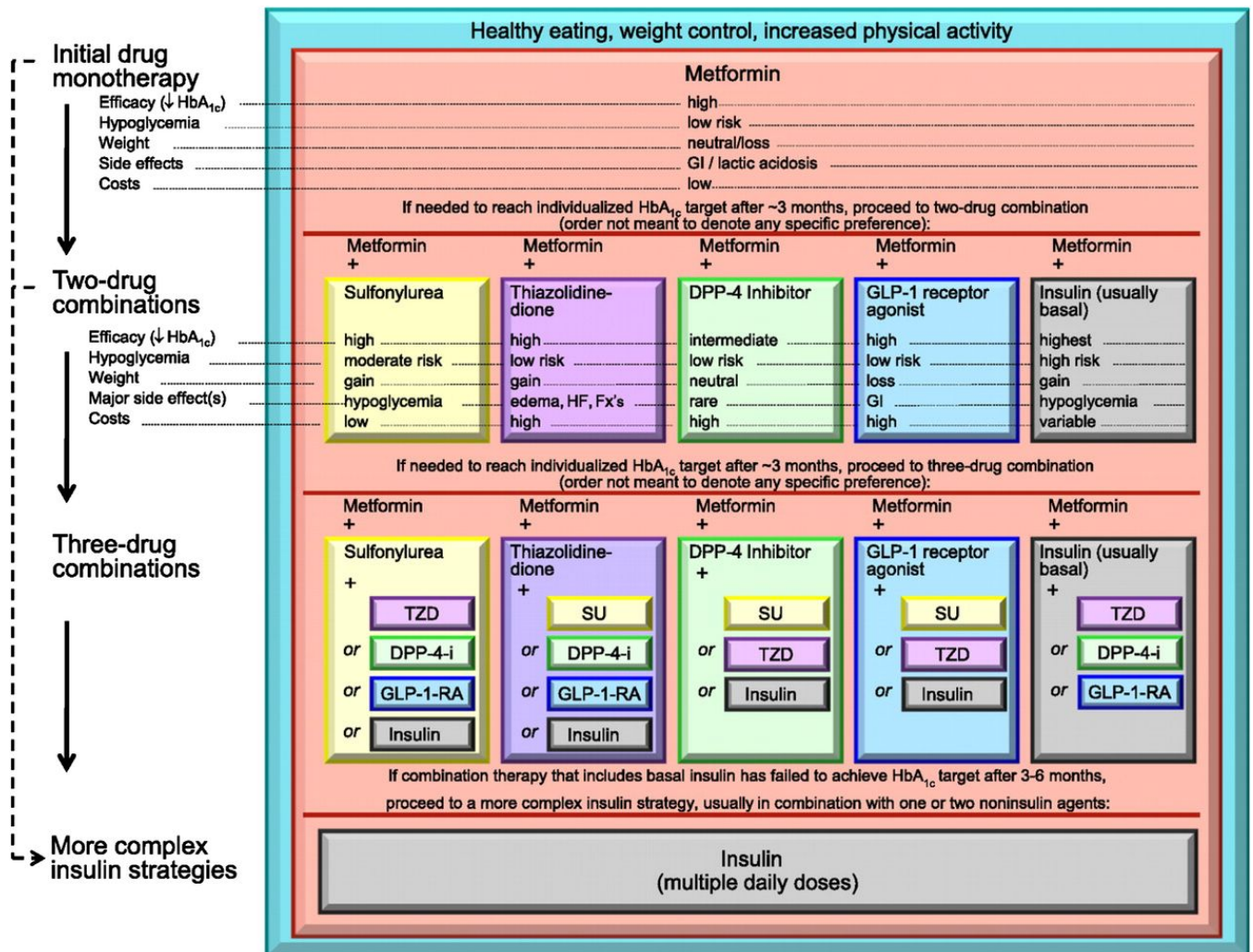
Η διάγνωση του ΣΔ βασίζεται στη γλυκόζη του πλάσματος και συγκεκριμένα είτε στη μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας, είτε στη μέτρηση της γλυκόζης δύο ώρες μετά τη πρόσληψη 75γρ άνυδρης γλυκόζης διαλυμένης σε νερό. Πρόσφατα μια διεθνής επιτροπή από ειδικούς πρόσθεσε και το κριτήριο της A1C, σαν τρίτη επιλογή στη διάγνωση του διαβήτη (πίνακας 6) (American Diabetes Association, 2014).

Πίνακας 6 Κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΔ
HbA1c $\geq 6,5\%$ ή
Γλυκόζη Πλάσματος Νηστείας $\geq 126\text{mg/dl}$ (καμία θερμιδική πρόσληψη για τουλάχιστον 8 ώρες)* ή
2 ώρες-γλυκόζη πλάσματος $\geq 200\text{mg/dl}$ κατά τη διάρκεια Δοκιμασίας Ανοχής Γλυκόζης με τη χρήση 75gr άνυδρης γλυκόζης διαλυμένης σε νερό ή
σε ασθενείς με κλασσικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμικής κρίσης, μια τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος $\geq 200\text{mg/dl}$

**σε απουσία υπεργλυκαιμίας, τα αποτελέσματα πρέπει να επιβεβαιωθούν με επανάληψη της εξέτασης*

1.6.1.3 Θεραπευτική προσέγγιση ΣΔ τύπου II

Η Αμερικάνικη Εταιρεία Διαβήτη (ADA) και η Ευρωπαϊκή Ένωση για τη Μελέτη του Διαβήτη (EASD) αξιολόγησαν τα δεδομένα που είχαν στη διάθεση τους και πρότειναν νέες συστάσεις για τη χρήση αντιυπεργλυκαιμικών παραγόντων σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II. Σύμφωνα με τις οδηγίες η μετφορμίνη αποτελεί φάρμακο πρώτης επιλογής στην αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου II. Η μετφορμίνη είναι αποτελεσματικό και ασφαλές φάρμακο, είναι φθηνό και μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Όταν η μονοθεραπεία με μετφορμίνη δε μπορεί να επιτύχει ή να διατηρήσει τους γλυκαιμικούς στόχους, θα πρέπει να χορηγηθεί σε συνδυασμό με κάποιον επιπλέον αντιυπεργλυκαιμικό παράγοντα. Σε περίπτωση που πάλι οι στόχοι δεν είναι εφικτοί, προστίθεται και ένας τρίτος αντι-υπεργλυκαιμικός παράγοντας που συνήθως είναι η ινσουλίνη (American Diabetes Association, 2014).



Εικόνα 5 Θεραπευτική αντιμετώπιση ΣΔ τύπου II: Γενικές οδηγίες

(DPP-4-i, DPP-4 inhibitor, Fx's, bone fractures, GI-gastrointestinal, GLP-1-RA, GLP-1 receptor agonist, HF-heart failure, SU-sulfonylurea, TZD-thiazolidinedione)

1.6.2 Σακχαρώδης Διαβήτης και καρδιαγγειακή νόσος

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η πιο σημαντική επιπλοκή του ΣΔ. Φαίνεται ότι η **υπεργλυκαιμία** διαμέσου διαφόρων βιοχημικών και μοριακών μηχανισμών (ο κύκλος των πολυολών, η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών και η παραγωγή σταθερά μη αναστρέψιμων προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs), η δραστηριοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C, η αυξημένη δραστηριότητα της παθοφυσιολογικής οδού της εξοζαμίνης και ιδιαίτερα το οξειδωτικό στρες ενισχύει την αθηρωματική διαδικασία. Συγκεκριμένα το οξειδωτικό στρες φαίνεται να είναι ο βηματοδότης διέγερσης όλων των παραπάνω βιοχημικών και μοριακών μηχανισμών.

Ένα ακόμη σημαντικό χαρακτηριστικό κυρίως των ατόμων με ΣΔ τύπου II είναι η **ινσουλινοαντίσταση**, η οποία οδηγεί στην υπερβολική απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) από το λιπώδη ιστό. Η ενδομιτοχονδριακή οξείδωση των ΕΛΟ δημιουργεί τους ίδιους δότες ηλεκτρονίων (NADH και FADH) με την οξείδωση της υπεργλυκαιμίας και με τον ίδιο μηχανισμό οδηγεί σε αύξηση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου(ROS).

Επίσης στα άτομα με ΣΔ παρατηρείται συσσώρευση σωματιδίων πλούσια σε τριακυλογλυκερόλες (Triacylglycerol-rich lipoproteins-TRL) (χυλομικρά, VLDL και τα υπολείμματα τους). Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αθηρογόνες αλλαγές, όπως τη δημιουργία πυκνών και μικρών LDL3 σωματιδίων, τα οποία οξειδώνονται ευκολότερα στο ενδοθήλιο και μικρών πυκνών HDL3 σωματιδίων, τα οποία έχουν μειωμένη ικανότητα μεταφοράς και άρα αποβολής χοληστερόλης (σε βάρος των μεγάλων HDL1, που είναι οι «καθαριστές» της χοληστερόλης). Συνεπώς τα αυξημένα επίπεδα τριακυλογλυκερολών στις TRL, δηλαδή **αυξημένα επίπεδα μεταγευματικής τριακυλογλυκερολαιμίας**, προάγουν την αθηρωματική διαδικασία.

Επιπρόσθετα, στον ΣΔ παρατηρείται διαταραχή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων (ειννοείται η αλληλεπίδραση του ινωδογόνου και του παράγοντα Von Willebrand με τα αιμοπετάλια για τη δημιουργία θρόμβου), αυξημένη παραγωγή προθρομβωτικών παραγόντων (παράγοντας VII, η θρομβίνη, ο παράγοντας Von Willebrand και ο ιστικός παράγοντας) και αυξημένη πηκτικότητα. Αυτές οι διαταραχές με τη σειρά τους αυξάνουν τον κίνδυνο των ασθενών με ΣΔ να εκδηλώσουν κάποιο καρδιαγγειακό σύμπτωμα (Μελιδώνης Α, 2007) (Mazzone T et al, 2008).

1.6.3 Φαρμακευτική παρέμβαση σε ασθενείς με ΣΔ και στεφανιαία νόσο

1.6.3.1 Φαρμακευτική θεραπεία της Υπέρτασης σε διαβητικούς ασθενείς

Στις πρόσφατες οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρείας του Διαβήτη συστήνεται η χρήση ΑΥΑ για την αρχική ή πρώιμη θεραπεία της υπέρτασης. Για τη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων προτείνεται αρχικά η χρήση α-MEA σε συνδυασμό με χαμηλή δόση θειαζιδικών διουρητικών. Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένων των διαβητικών ασθενών, οι ΑΥΑ έχουν αποδειχθεί

ότι μειώνουν σημαντικά τα καρδιαγγειακά συμβάματα και αυτό ισχύει και σε ασθενείς με ΣΔ τύπου II με σημαντική νεφροπάθεια. Επίσης η χρήση των ΑΥΑ φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική από τους αναστολείς των διαύλων ασβεστίου (ΑΔΑ) για τη μείωση της καρδιακής ανεπάρκειας (American Diabetes Association, 2014).

1.6.3.2 Φαρμακευτική θεραπεία της Δυσλιπιδαιμίας σε διαβητικούς ασθενείς

Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Εταιρεία του Διαβήτη, η χρήση της στατίνης θα πρέπει να προστεθεί στη θεραπεία των ασθενών, ανεξάρτητα από τα αρχικά επίπεδα των λιπιδίων, για τους διαβητικούς ασθενείς: α) με έκδηλη καρδιαγγειακή νόσο β) που είναι πάνω από την ηλικία των 40 ετών χωρίς καρδιαγγειακά συμβάματα και έχουν έναν ή περισσότερους άλλους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου (οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, υπέρταση, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία ή αλβουμινουρία).

Η πρώτη προτεραιότητα για τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας για τους περισσότερους διαβητικούς ασθενείς είναι η μείωση της τιμής της LDL χοληστερόλης σε 100mg/dl. Βέβαια σε διαβητικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως αυτοί με οξέα στεφανιαία σύνδρομα ή με ιστορικό καρδιαγγειακών συμβαμάτων, συστήνεται η θεραπεία με υψηλές δόσεις στατίνης για να επιτευχθεί περαιτέρω μείωση της τιμής της LDL χοληστερόλης σε 70mg/dl, με σκοπό τη προστασία των ασθενών από θανατηφόρα ή μη καρδιαγγειακά συμβάματα.

Σε περίπτωση που οι υψηλές δόσεις της στατίνης δεν είναι ικανές να επιτύχουν τους θεραπευτικούς στόχους ή οι ασθενείς εμφανίζουν ανεπιθύμητες ενέργειες εξαιτίας αυτών, προτείνεται ο συνδυασμός μιας στατίνης και μιας ρητίνης δέσμευσης των χολικών οξέων ή ένας συνδυασμός στατίνης και εξετιμίμπης.

Επίσης σε ασθενείς που δεν είναι ανεκτικοί στις στατίνες και η τιμή της HDL χοληστερόλης είναι 40mg/dl και οι τιμές της LDL χοληστερόλης κυμαίνονται μεταξύ 100-129mg/dl συστήνεται η χρήση φιβράτης ή νιασίνης (νικοτινικό οξύ).

Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι οι διαβητικοί ασθενείς που έχουν πολύ υψηλές τιμές τριακυλογλυκερολών πρέπει πρώτα να μειώσουν τις τιμές των τριακυλογλυκερολών και μετά τις τιμές της LDL χοληστερόλης, επειδή υπάρχει πάντα κίνδυνος να εμφανίσουν παγκρεατίτιδα (American Diabetes Association, 2014).

1.6.3.3 Αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία σε διαβητικούς ασθενείς

Σύμφωνα με τις οδηγίες που εξέδωσε το 2010 η Αμερικάνικη Εταιρεία του Διαβήτη σε συνεργασία με το Αμερικάνικο Κολέγιο Καρδιολογίας και την Αμερικάνικη Καρδιολογική Εταιρεία, συνιστάται χαμηλή δόση (75-162mg/ημέρα) ασπιρίνης στην πρωτογενή πρόληψη για τους ενήλικες με διαβήτη και χωρίς προηγούμενο ιστορικό αγγειακής νόσου, που διατρέχουν όμως αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, με την προϋπόθεση ότι δεν βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για αιμορραγία.

Γενικά αυτή η οδηγία απευθύνεται στους περισσότερους άνδρες ηλικίας άνω των 50 ετών και γυναίκες ηλικίας άνω των 60 ετών, που έχουν έναν ή περισσότερους από τους σημαντικούς παράγοντες κινδύνου: 1) κάπνισμα, 2) υπέρταση, 3) δυσλιπιδαιμία, 4) οικογενειακό ιστορικό πρόωρης καρδιαγγειακής νόσου, και 5) λευκωματουρία.

Διαβητικοί ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο πρέπει να λαμβάνουν ένα ανταγωνιστή υποδοχέα P2Y₁₂ σε συνδυασμό με ασπιρίνη για τουλάχιστον 1 χρόνο. Συγκεκριμένα προτείνεται η χρήση είτε τικαγρελόρης, είτε κλοπιδογρέλης, σε περίπτωση που δεν πραγματοποιήθηκε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI), ενώ προτείνεται η χρήση της κλοπιδογρέλης, τικαγρελόρη ή πρασουγρέλη στην περίπτωση που έχει γίνει διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) (American Diabetes Association, 2014).

1.6.4 Σακχαρώδης διαβήτης και πρώτη εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου

1.6.4.1 Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη σε σχέση με τα καρδιαγγειακά συμβάματα

Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 26 μελέτες έδειξε ότι η χρόνια έκθεση σε αυξημένα επίπεδα γλυκαιμίας συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία και από καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Συγκεκριμένα για κάθε 1% αύξηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης συσχετίστηκε με 15% αύξηση της θνησιμότητας από κάθε αιτία, 25 % αύξηση της θνησιμότητας λόγω καρδιαγγειακής νόσου, 17% αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, 15% αύξηση των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, 17% αύξηση των θανατηφόρων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, 11% αύξηση των περιπτώσεων καρδιακής ανεπάρκειας, 11% αύξηση των AEE και 19% αύξηση της περιφερικής αρτηριακής νόσου (Zhang Y et al, 2012).

1.6.5. Σακχαρώδης διαβήτης και δεύτερη εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου

1.6.5.1 Μελέτη GREECS: Ενδο-νοσοκομειακή θνητότητα των διαβητικών και μη διαβητικών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

Μια σημαντική μελέτη που εξέτασε την πρόγνωση των ασθενών με ΣΔ μετά από Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο (ΟΣΣ) είναι η πρώτη φάση της μελέτης GREECS. Στη μελέτη αυτή χωρίστηκαν οι ασθενείς σε διαβητικούς και μη διαβητικούς και φάνηκε ότι η θνησιμότητα των ασθενών με ΣΔ κατά τη νοσηλεία τους μετά από ΟΣΣ ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με τη θνησιμότητα των ασθενών χωρίς ΣΔ. Επίσης φάνηκε ότι οι διαβητικοί ασθενείς που έκαναν χρήση ινσουλίνης σε σύγκριση με αυτούς που λάμβαναν αντιδιαβητικά δισκία εμφάνισαν αυξημένη θνησιμότητα, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τη σοβαρότητα του ΟΣΣ ανάμεσα σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς (Pitsavos C et al, 2007).

1.6.5.2 Μελέτη Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA)

Την ίδια χρονιά δημοσιεύτηκε η μελέτη Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA) με σκοπό να συγκρίνει χρονικά τις τάσεις στο ρυθμό θνησιμότητας και τα πρότυπα θεραπείας των ασθενών με και χωρίς ΣΔ. Στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι υπάρχει μια σαφής βελτίωση στο ποσοστό επιβίωσης μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) με την πάροδο του χρόνου περισσότερο εμφανή σε ασθενείς με ΣΔ (33%) από ότι σε εκείνους που δεν έχουν διαβήτη (25%). Οι πιο σημαντικοί παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτήν την αλλαγή είναι η χρήση νέων φαρμάκων και η εφαρμογή νέων επεμβατικών θεραπειών. Παρόλο αυτά οι διαβητικοί ασθενείς μετά από ΟΕΜ έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να οδηγηθούν στο θάνατο σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα (Norhammar A et al, 2007). Επίσης η ίδια ερευνητική ομάδα παρατήρησε ότι η μακροπρόθεσμη θνησιμότητα στους διαβητικούς ασθενείς ηλικίας κάτω από τα 65 έτη είναι σημαντικά υψηλότερη στις γυναίκες από ότι τους άνδρες (Norhammar A et al, 2008).

1.6.5.3 Ο ΣΔ και η θνησιμότητα μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο ως πρώτο ή υποτροπιάζον καρδιαγγειακό σύμβαμα

Μια βρετανική έρευνα, που εξέτασε το ΣΔ και τη θνησιμότητα μετά από ΟΣΣ , έδειξε ότι οι διαβητικοί ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου είχαν παρόμοια ποσοστά θνησιμότητας με τους μη διαβητικούς ασθενείς (18,8% και 19,9% αντίστοιχα). Στην περίπτωση όμως που είχε προηγηθεί κάποιο καρδιαγγειακό επεισόδιο, η θνησιμότητα των ασθενών με διαβήτη από καρδιαγγειακή νόσο ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς (46,7% και 33,2% αντίστοιχα) (Cubbon RM et al, 2008).

1.6.5.4 Μελέτη Framingham Heart Study: Θνησιμότητα εξαιτίας καρδιαγγειακής νόσου μεταξύ των γυναικών και των ανδρών με και χωρίς ΣΔ (1950-2005)

Το 2009 δημοσιεύτηκε μια ακόμη μελέτη από την Framingham Heart Study που έδειξε ότι η ανάλυση της τάσης θνησιμότητας μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ΣΔ ήταν τριπλάσια. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση του ποσοστού θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία και από καρδιαγγειακά νοσήματα ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες με και χωρίς διαβήτη. Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι οι γυναίκες με διαβήτη είχαν διπλάσια πιθανότητα να καταλήξουν σε σχέση με γυναίκες χωρίς ΣΔ και τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες με ΣΔ είχαν υψηλά ποσοστά θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία και από καρδιαγγειακά νοσήματα σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ΣΔ (Preis SR et al, 2009).

1.6.5.5 Βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη θνησιμότητα μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ασθενείς με και χωρίς ΣΔ (1985-2008)

Το 2012 δημοσιεύτηκε μια μελέτη που συμπεριέλαβε 14.434 ασθενείς με OEM με σκοπό να αξιολογήσει τις βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες αλλαγές μέσα στο χρονικό διάστημα από το 1985 έως το 2008. Το 14% των ασθενών (2.015 άτομα) είχαν διαγνωστεί με ΣΔ και σύμφωνα με τη μελέτη, παρόλο που οι διαβητικοί ασθενείς χάρη στις βελτιωμένες θεραπείες έχουν βελτιώσει την ποιότητα ζωής τους, εξακολουθούν να έχουν 1,5 φορά μεγαλύτερο κίνδυνο θνησιμότητας μακροπρόθεσμα σε σύγκριση με μη διαβητικούς ασθενείς που έχουν υποστεί OEM (Nauta ST et al, 2012).

1.6.5.6 Κίνδυνος ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου μετά από OEM μυοκαρδίου σε ασθενείς με ΣΔ

Μια πρόσφατη μελέτη, που εξέταζε τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου μετά από OEM σε ασθενείς με ΣΔ, έδειξε ότι η επίπτωση του ισχαιμικού εγκεφαλικού κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους μετά από επεισόδιο εμφράγματος του μυοκαρδίου μειώθηκε από 7,1% σε 4,7% σε διαβητικούς ασθενείς και από 4,2% σε 3,7% σε μη διαβητικούς ασθενείς. Το γεγονός αυτό αποδεικνύει ότι η χρήση νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων και θεραπειών έχει βελτιώσει την πρόγνωση των ασθενών και ιδιαίτερα των διαβητικών ασθενών (Jakobsson S et al, 2014).

1.6.6 Μεσογειακή διατροφή στη πρωτογενή πρόληψη σακχαρώδη διαβήτη

1.6.6.1 Μελέτη PREDIMED-Reus

Μια σημαντική μελέτη που εξέτασε την επίδραση δύο διαφορετικών προσεγγίσεων της ΜΔ σε σύγκριση με μια δίαιτα χαμηλού λίπους ως προς την εμφάνιση ΣΔ τύπου II είναι η μελέτη PREDIMED-Reus. Στη μελέτη πήραν μέρος 418 άτομα ηλικίας 55-80 ετών χωρίς να έχουν κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα ή ΣΔ, αλλά είχαν τουλάχιστον τρεις παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακό νόσημα, όπως κάπνισμα, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, οικογενειακό ιστορικό πρόωρου καρδιαγγειακού νοσήματος (≤ 55 έτη για τους άνδρες και ≤ 60 έτη για τις γυναίκες), σωματικό βάρος πάνω από το φυσιολογικό ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 25\text{kg/m}^2$). Στη συνέχεια οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: η πρώτη ομάδα ακολούθησε το διατροφικό πρότυπο της ΜΔ χρησιμοποιώντας ως λίπος έξτρα παρθένο ελαιόλαδο (1 λίτρο/εβδομάδα), η δεύτερη ομάδα ακολούθησε το διατροφικό πρότυπο της ΜΔ και εμπλούτισε τη δίαιτα της με ποικιλία ξηρών καρπών (30γρ/ημέρα) και η τρίτη ομάδα ήταν η ομάδα ελέγχου που ακολούθησε δίαιτα χαμηλή σε λίπος. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μετά από 4 χρόνια παρακολούθησης, η συχνότητα εμφάνισης ΣΔ στις ομάδες ήταν 10,1%, 11% και 17,9% αντίστοιχα. Όταν τα αποτελέσματα των δύο ομάδων που ακολούθησαν τη ΜΔ αθροίστηκαν και συγκρίθηκαν με την ομάδα ελέγχου, η συχνότητα εμφάνισης του ΣΔ μειώθηκε κατά 52%. Πρέπει να σημειωθεί ότι κανένα άτομο που συμμετείχε στη μελέτη δεν ακολούθησε υποθερμιακό διαιτολόγιο ούτε κάποιο πρόγραμμα φυσικής δραστηριότητας (Salas-Salvadó J et al, 2011).

1.6.6.2 Επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στην εκδήλωση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II: μετα-ανάλυση

Το 2014 δημοσιεύτηκε μια μετα-ανάλυση 10 προοπτικών μελετών που εκτίμησε την επίδραση της ΜΔ στην εκδήλωση ΣΔ τύπου II. Στη μελέτη πήραν μέρος 136.845 άτομα και έδειξε ότι υψηλή προσκόλληση στη ΜΔ συνδέεται με 23% μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ τύπου II, δηλαδή η ΜΔ αποτελεί μια ωφέλιμη διαιτητική επιλογή για την πρωτογενή πρόληψη του διαβήτη (Koloverou E. et al, 2014).

1.6.6.3 Υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής και κίνδυνος εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη: συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Επίσης το 2014 δημοσιεύτηκε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη και οχτώ προοπτικές μελέτες κοόρτης (122.810 συμμετέχοντες), με σκοπό να δείξει την επίδραση της υιοθέτησης της ΜΔ στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου II σε υγιείς ενήλικες. Η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η υψηλή προσκόλληση στη ΜΔ συνδέεται με σημαντική μείωση κατά 19% στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου II (Schwingshackl L et al, 2014).

1.6.7 Μεσογειακή διατροφή στη δευτερογενή πρόληψη σακχαρώδη διαβήτη

1.6.7.1 Διαφορετική διαιτητική προσέγγιση στη διαχείριση του ΣΔ τύπου II: συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση και μετα-ανάλυση είκοσι τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (που πήραν μέρος συνολικά 3.073 διαβητικοί ασθενείς για χρονικό διάστημα πάνω από 6 μήνες), με σκοπό να βρεθεί η επίδραση διαφορετικών διαιτητικών προσεγγίσεων στη θεραπεία του ΣΔ, έδειξε ότι οι δίαιτες με χαμηλή περιεκτικότητα σε λίπος, οι δίαιτες χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη, οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη και η ΜΔ βελτιώνουν το γλυκαιμικό έλεγχο [HbA1c μείωση -0,12% ($p=0.04$), -0,14% ($p=0.008$), -0.28% ($p<0.001$) και -0.41 % ($p<0.001$) αντίστοιχα] σε σύγκριση με τις δίαιτες ελέγχου. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η ΜΔ βελτίωσε περισσότερο το γλυκαιμικό έλεγχο από κάθε άλλη μορφή δίαιτας, οδήγησε στη μεγαλύτερη απώλεια σωματικού βάρους, ενώ βελτίωσε το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών αυξάνοντας την HDL λιποπρωτεΐνη (Ajala O et al, 2013).

2 Σκοπός

Η μελέτη GREECS (GREEK Acute Coronary Syndrome) είναι μια προοπτική μελέτη παρατήρησης που ξεκίνησε τον Οκτώβριο του 2003 και ολοκληρώθηκε το Σεπτέμβριο του 2004 (12 μήνες). Σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση του επιπολασμού και της ετήσιας επίπτωσης του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ), καθώς επίσης το ρόλο διαφόρων παραγόντων κινδύνου, κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών αυτών των ασθενών τόσο στη βαρύτητα της νόσου, όσο και στη βραχυπρόθεσμη (30 μέρες) και μακροπρόθεσμη (6 και 12 μήνες) πρόγνωση. Το χρονικό διάστημα Σεπτέμβριος 2013 - Σεπτέμβριος 2014 έγινε το 10ετές follow-up της μελέτης GREECS. Σκοπός της Β φάσης της μελέτης GREECS ήταν να εκτιμηθεί η ολική θνησιμότητα μέσα στη δεκαετία καθώς και η επανεμφάνιση θανατηφόρου ή μη ΟΣΣ. Στη συγκεκριμένη διπλωματική διατριβή σκοπός ήταν να εξετασθεί ο ρόλος της διατροφής, και ποιο συγκεκριμένα του βαθμού προσκόλλησης στη ΜΔ, στην επανεμφάνιση θανατηφόρου ή μη ΟΣΣ, ανάλογα με το ιστορικό ΣΔ των ασθενών της μελέτης. Η ερευνητική υπόθεση εργασίας της μελέτης ήταν ότι η μεγαλύτερη προσκόλληση στη ΜΔ μειώνει τον κίνδυνο επανεμφάνισης ΟΣΣ, ανεξαρτήτως του ιστορικού ΣΔ.

3 Μεθοδολογία

3.1 Δείγμα της μελέτης

Στο χρονικό διάστημα Οκτώβριος 2003 – Σεπτέμβριος 2004, 2172 ασθενείς [1649 άνδρες (76%) και 523 γυναίκες (24%)] με διάγνωση ΟΣΣ (π.χ. οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη) εισήχθησαν στις καρδιολογικές κλινικές ή στις μονάδες επειγόντων περιστατικών έξι μεγάλων Γενικών Νοσοκομείων της Ελλάδας (Ιπποκράτειο Νοσοκομείο στην Αθήνα και Γενικά Νοσοκομεία Λαμίας, Καρδίτσας, Χαλκίδας, Καλαμάτας και Ζακύνθου). Με εξαίρεση αυτό της Αθήνας, τα υπόλοιπα νοσοκομεία εξυπηρετούσαν τις ανάγκες όλου του πληθυσμού που κατοικούσε γύρω απ' αυτά. Η επιλογή των νοσοκομείων έγινε με σκοπό το δείγμα να περιλαμβάνει ασθενείς με διαφορετικά κοινωνικο-οικονομικά και πολιτιστικά χαρακτηριστικά. Η συμμετοχή των ασθενών στην έρευνα κυμαινόταν μεταξύ 80-95%.

3.2 Διάγνωση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου

Κατά την εισαγωγή των ασθενών στα νοσοκομεία, πραγματοποιήθηκε ηλεκτροκαρδιογράφημα 12 απαγωγών και αξιολογήθηκαν τα κλινικά σημεία και συμπτώματα σε όλους τους ασθενείς από καρδιολόγο. Σύμφωνα με τα κλινικά τους συμπτώματα και τα ευρήματα από το ηλεκτροκαρδιογράφημα, οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε αυτούς που είχαν OEM με ανάσπαση του ST, OEM χωρίς ανάσπαση του ST, και σε αυτούς που είχαν διαταραχές αναπόλωσης.

Επιπλέον πραγματοποιήθηκε αιματολογικός έλεγχος για την αξιολόγηση απόπτωσης των κυττάρων του μυοκαρδίου. Μετρήθηκαν τα επίπεδα της τροπονίνης I, της ολικής φωσφοκινάσης της κρεατίνης (CPK) και το κλάσμα MB της ολικής φωσφοκινάσης της κρεατίνης (CPK-MB). Τα δείγματα αίματος ελήφθησαν κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, μετά από 6-9 ώρες και ξανά στις 12-24 ώρες, εφόσον τα προηγούμενα δείγματα ήταν αρνητικά, αλλά υπήρχε κλινική υποψία για ΟΣΣ. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν τελικά μόνο οι ασθενείς με διάγνωση ΟΣΣ κατά την έξοδο τους από τα νοσοκομεία (δηλαδή OEM ή ασταθή στηθάγχη).

Ως OEM ορίστηκαν τα περιστατικά που παρουσίαζαν τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά (α) ηλεκτροκαρδιακές αλλοιώσεις (είτε ανόσωση του ST είτε κατάσπαση του ST ή ανωμαλίες του κύματος T), (β) συμβατά κλινικά συμπτώματα ή και (γ) αύξηση κάποιων ειδικών ευαίσθητων βιοχημικών δεικτών (τροπονίνη I $>0,4$ ng/ml και MB ισοένζυμο της CK $>8,8$ ng/ml). Η ασταθής στηθάγχη ορίστηκε από την ύπαρξη ενός ή περισσότερων επεισοδίων στηθάγχης, μέσα στις επόμενες 48 ώρες από την εισαγωγή τους, που αντιστοιχεί στην τάξη III του ορισμού Braunwald.

3.3 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά

3.3.1 Ιατρικό ιστορικό - κληρονομικότητα

Οι ασθενείς ρωτήθηκαν σχετικά με το αν η παρούσα εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου ήταν η πρώτη και στην περίπτωση που οι ασθενείς απαντούσαν αρνητικά, σε ποιο έτος συνέβη το πρώτο περιστατικό.

Στη συνέχεια οι ερευνητές ρωτούσαν τους ασθενείς αν ο ιατρός τους τους έχει ενημερώσει στο παρελθόν ότι έχουν υπέρταση, υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και γλυκόζης. Στην περίπτωση που οι ασθενείς απαντούσαν θετικά, τότε οι ερευνητές ρωτούσαν πόσα χρόνια γνωρίζουν την ύπαρξη του συγκεκριμένου παράγοντα κινδύνου και πως το αντιμετωπίζουν (φαρμακευτική αγωγή ή δίαιτα). Επίσης, για κάθε ένα παράγοντα κινδύνου οι ερευνητές σημείωναν αν υπάρχουν συγγενείς πρώτου βαθμού του ασθενή που έχουν εμφανίσει ήδη κάποιον από τους προαναφερθέντες παράγοντες.

3.3.2 Αιματολογικός έλεγχος

Εκτός από τις μετρήσεις που αφορούσαν τα επίπεδα της τροπονίνης I, της ολικής φωσφοκινάσης της κρεατίνης (CPK) και το κλάσμα MB της ολικής φωσφοκινάσης της κρεατίνης (CPK-MB), έγινε έλεγχος στα λευκά αιμοσφαίρια κάθε ασθενή. Επιπλέον αξιολογήθηκε η νεφρική λειτουργία των ασθενών με μέτρηση της ουρίας, κρεατινίνης και του ουρικού οξέος.

Τέλος, αξιολογήθηκαν κατά τη νοσηλεία των ασθενών τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της γλυκόζης του αίματος.

3.3.3 Ανθρωπομετρικά στοιχεία

Τα ανθρωπομετρικά στοιχεία που αξιολογήθηκαν ήταν το βάρος (kg) και το ύψος (cm) των ασθενών. Στη συνέχεια με τη βοήθεια των μεταβλητών του ύψους και του βάρους έγινε υπολογισμός του ΔΜΣ για κάθε ασθενή. Τιμές κάτω από $18,5\text{kg/m}^2$ δηλώνουν ότι ο ασθενής είναι λιποβαρής, τιμές $18,5\text{-}24,9\text{kg/m}^2$ σημαίνουν ότι ο ασθενής έχει φυσιολογικό βάρος, ενώ με τιμές $25\text{-}29,9\text{kg/m}^2$ ο ασθενής θεωρείται υπέρβαρος, με τιμές $30\text{-}34,9\text{kg/m}^2$ έχει νοσογόνο παχυσαρκία τύπου I, με τιμές $35\text{-}39,9\text{kg/m}^2$ έχει νοσογόνο παχυσαρκία τύπου II και τέλος τιμές πάνω από 40 kg/m^2 ο ασθενής έχει νοσογόνο παχυσαρκία τύπου III.

3.3.4 Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά συμπεριελάμβαναν την ηλικία, το φύλο, την οικογενειακή κατάσταση, τον αριθμό των παιδιών, τα χρόνια εκπαίδευσης, το μέσο ετήσιο οικογενειακό εισόδημα και τον τύπο απασχόλησης (χειρωνακτική εργασία, καθιστική εργασία, μεικτή εργασία). Για άτομα που δεν εργάζονταν χρησιμοποιήθηκε το μέσο οικογενειακό εισόδημα και για τους άνεργους το βασικό μηνιαίο επίδομα που χορηγείται από το κράτος.

3.3.5 Φυσική δραστηριότητα

Η φυσική δραστηριότητα αξιολογήθηκε με τη βοήθεια ενός ερωτηματολογίου του Αμερικάνικου Κολεγίου της Ιατρικής των Αθλημάτων. Από το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο αντλήθηκαν πληροφορίες για τη συχνότητα, τη διάρκεια και την ένταση του αθλήματος ή της απασχόλησης που συνδέεται με τη φυσική δραστηριότητα. Ασθενείς που δήλωσαν ότι ασκούνται τουλάχιστον 3 φορές την εβδομάδα για περίπου 30 λεπτά θεωρήθηκαν δραστήριοι, ενώ ασθενείς που δεν ανέφεραν κάποια φυσική δραστηριότητα θεωρήθηκαν άτομα με καθιστική συμπεριφορά.

3.3.6 Κάπνισμα

Νυν καπνιστές ορίστηκαν αυτοί που κάπνιζαν το λιγότερο ένα τσιγάρο την ημέρα ή διέκοψαν το κάπνισμα κατά τη διάρκεια των τελευταίων 12 μηνών. Πρώην καπνιστές θεωρήθηκαν αυτοί που είχαν διακόψει το κάπνισμα πάνω από ένα χρόνο. Επίσης για όλους τους ασθενείς καταγράφηκε η τυχόν έκθεση τους στο παθητικό κάπνισμα για τουλάχιστον 30 λεπτά την ημέρα στο χώρο της εργασίας, στο σπίτι ή σε άλλους κοινόχρηστους χώρους.

3.3.7 Διατροφικές συνήθειες

3.3.7.1 Δείκτης υιοθέτησης της Μεσογειακής Διατροφής

Για την αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών χρησιμοποιήθηκε ένα ερωτηματολόγιο για τη συχνότητα κατανάλωσης τροφίμων όπως: δημητριακά και παράγωγα, φρούτα, λαχανικά, ελαιόλαδο, γαλακτοκομικά προϊόντα, ψάρια, πουλικά, πατάτες, όσπρια, αλκοόλ, κόκκινο κρέας και παράγωγά του. Έπειτα, υπολογίστηκε για κάθε ασθενή ένας ειδικός διατροφικός δείκτης που αξιολογούσε την προσκόλληση τους στη ΜΔ. Συγκεκριμένα το 2006 ο Παναγιωτάκος και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν ένα νέο δείκτη διατροφικής αξιολόγησης της ΜΔ, το MedDietScore. Ο συγκεκριμένος δείκτης χρησιμοποιεί 11 βασικά συστατικά της ΜΔ (μη επεξεργασμένα δημητριακά, φρούτα, λαχανικά, πατάτες, όσπρια, ελαιόλαδο, ψάρι, κόκκινο κρέας, πουλικά, πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα και αλκοόλ), τα οποία παίρνουν βαθμολογίες ως εξής:

- 0 σε περίπτωση μηδενικής ή σπάνιας κατανάλωσης
- 1 για κατανάλωση 1-4 φορές το μήνα
- 2 για κατανάλωση 5-8 φορές το μήνα
- 3 για κατανάλωση 9-12 φορές το μήνα
- 4 για κατανάλωση 13-18 φορές το μήνα
- 5 για καθημερινή κατανάλωση

Αντίθετα για την κατανάλωση τροφών (όπως το κρέας και τα προϊόντα του) η καθημερινή κατανάλωση τους βαθμολογούνταν με 0, ενώ η μηδενική κατανάλωση τους με 5.

Όσον αφορά τη χρήση αλκοόλ δόθηκε βαθμολογία:

- 5 για κατανάλωση μικρότερη από 3 ποτήρια την ημέρα (<300 ml)
- 0 για κατανάλωση μεγαλύτερη από 7 ποτήρια την ημέρα (> 700 ml) ή μηδενικής κατανάλωσης
- 1-4 για κατανάλωση 300-400ml, 400-500ml, 500-600ml και 600-700ml αντίστοιχα ανά ημέρα, όπου 100ml = 12gr αιθανόλης

Στη συνέχεια υπολογίστηκε η συνολική βαθμολόγηση με εύρος από 0-55. Όσο υψηλότερο το διατροφικό σκορ, τόσο μεγαλύτερη η προσκόλληση στο διατροφικό πρότυπο της ΜΔ. Επιπρόσθετα ο δείκτης MedDietScore σχετίστηκε αντίστροφα με την ημερήσια πρόσληψη ενέργειας μετά από προσαρμογές για την ηλικία, το φύλο, το ΔΜΣ και το επίπεδο της σωματικής δραστηριότητας. Τέλος, ο δείκτης MedDietScore σχετίστηκε θετικά με την αναλογία μονοακόρεστων προς κορεσμένα λίπη, ένα θέμα κλειδί για την ΜΔ (Panagiotakos DB et al, 2006) (Arvaniti F et al, 2008).

ΤΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟ ΣΚΟΡ (MedDietScore)						
Πόσο συχνά καταναλώνετε τα παρακάτω τρόφιμα;	Συχνότητα Κατανάλωσης (μερίδες / εβδομάδα)					
1. Δημητριακά ολικής αλέσεως (πχ ψωμί, ζυμαρικά, ρύζι, κλπ)	Ποτέ	1-6	7-12	13-18	19-31	>32
	0	1	2	3	4	5
2. Πατάτες	Ποτέ	1-4	5-8	9-12	13-18	>18
	0	1	2	3	4	5
3. Φρούτα και χυμούς	Ποτέ	1-4	5-8	9-15	16-21	>22
	0	1	2	3	4	5
4. Λαχανικά και σαλάτες	Ποτέ	1-6	7-12	13-20	21-32	>33
	0	1	2	3	4	5
5. Όσπρια	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
	0	1	2	3	4	5
6. Ψάρι και σούπες	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
	0	1	2	3	4	5
7. Κόκκινο κρέας και προϊόντα του	≤1	2-3	4-5	6-7	8-10	>10
	5	4	3	2	1	0
8. Πουλερικά	≤3	4-5	5-6	7-8	9-10	>10
	5	4	3	2	1	0
9. Γαλακτοκομικά πλήρη σε λιπαρά	≤10	11-15	16-20	21-28	29-30	>30
	5	4	3	2	1	0
10. Ελαιόλαδο στην καθημερινή μαγειρική	Ποτέ	Σπάνια	<1	1-3	3-5	καθημερινά
	0	1	2	3	4	5
11. Αλκοολούχα ποτά (mL/ημέρα, 100mL=1 ποτήρι 12%)	<300	300	400	500	600	>700 ή 0
	5	4	3	2	1	0

3.4 10ετές follow-up της μελέτης CREECS

Στο χρονικό διάστημα Σεπτέμβριος 2013 - Σεπτέμβριος 2014 έγινε το 10ετές follow-up της μελέτης GREECS. Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η ολική θνησιμότητα μέσα στη δεκαετία καθώς και η επανεμφάνιση θανατηφόρου ή μη ΟΣΣ. Οι ερευνητές βρήκαν πληροφορίες για 1918 ασθενείς (88% συμμετοχής) οι υπόλοιποι 254 ασθενείς (11,6%) χάθηκαν μετά τον πρώτο χρόνο του follow-up και θεωρήθηκαν ως λογοκριμένοι στην στατιστική ανάλυση]. Ο επανέλεγχος έγινε μέσω προσωπικών συνεντεύξεων και περιελάμβανε πληροφορίες όπως :

- την εμφάνιση ή όχι θανάτου από οποιαδήποτε αιτία (δίτιμη μεταβλητή: Ναι/Όχι).
- σε περίπτωση θανάτου, καταγραφή της ημερομηνίας θανάτου και της αιτίας θανάτου.

- σε περίπτωση θανάτου, καταγραφή της αιτίας θανάτου:

1. Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
2. Στεφανιαία Νόσος / Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου
3. Άλλη καρδιαγγειακή πάθηση
4. Νεοπλασία
5. Λοίμωξη
6. Αυτοκτονία
7. Ατύχημα
8. Άλλη αιτία

- σε περίπτωση που ο ασθενής βρίσκεται εν ζωή, καταγραφή αν έχει νοσηλευτεί για οποιαδήποτε αιτία μέσα στη δεκαετία (δίτιμη μεταβλητή: Ναι/Όχι)

- σε περίπτωση που ο ασθενής έχει νοσηλευτεί καταγραφή της αιτίας νοσηλείας:

1. Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
2. Στεφανιαία Νόσος / Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου
3. Καρδιαγγειακή ανεπάρκεια
4. Αρρυθμία
5. Νεοπλασία
6. Λοίμωξη

3.5 Βιοηθική

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

3.6 Στατιστική ανάλυση

Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Για τις συνεχείς και ασύμμετρες μεταβλητές δίνονται η διάμεση, η ελάχιστη και η μέγιστη τιμή (Πίνακες 4.2.1 και 4.2.2). Η υπόθεση της κανονικότητας ελέγχθηκε γραφικά. Οι μονοπαραγοντικές συσχετίσεις μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών αξιολογήθηκαν με τον στατιστικό έλεγχο χ^2 του Pearson ενώ το Mann-Whitney test εφαρμόστηκε για τον έλεγχο της διαφοράς δύο μέσων όρων με ασύμμετρη κατανομή. Στη συνέχεια έγινε διαστρωμάτωση του δείγματος ως προς την παρουσία ή όχι σακχαρώδους διαβήτη κατά την ένταξη στη μελέτη. Κατασκευάστηκαν μοντέλα πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης για την εκτίμηση του κινδύνου επανεμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στη 10ετία και εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου στη 10ετία σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς χωριστά (Πίνακες 4.3.1 και 4.3.2). Η επιλογή των ανεξάρτητων μεταβλητών έγινε με βάση τις μονοπαραγοντικές συσχετίσεις (Πίνακες 4.2.1 και 4.2.2) και με βάση εδραιωμένα βιβλιογραφικά ευρήματα. Στα μοντέλα λογαριθμικής παλινδρόμησης ο έλεγχος για την παρουσία πολυσυγγραμμικότητας ήταν αρνητικός ενώ η καλή εφαρμογή των μοντέλων εξετάστηκε με το Hosmer – Lemeshow στατιστικό κριτήριο. Η διεξαγωγή της στατιστικής ανάλυσης έγινε με το PASW Statistics 18 στατιστικό πακέτο.

4 Αποτελέσματα

4.1 Όλες οι αιτίες θνησιμότητας και 10ετής συχνότητα εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου

Η συνολική θνησιμότητα από όλα τα αίτια ήταν 703 άτομα (32,4%) (31,6% άνδρες, 34,8% γυναίκες). Συγκεκριμένα το 52,8% των ασθενών απεβίωσαν από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το 8,3% από εγκεφαλικό επεισόδιο, από άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα απεβίωσε το 8,3%, από καρκίνο το 8,7% και οι υπόλοιποι ασθενείς απεβίωσαν λόγω άλλων αιτιών. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης για τους άνδρες ήταν 8,08 έτη και για τις γυναίκες 7,78 έτη. Η 10ετής επίπτωση (θανατηφόρο ή μη-θανατηφόρο επεισόδιο) του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου ήταν 811 ασθενείς, που αντιπροσωπεύουν το 37,3% του συνόλου (το 38,8% ήταν άνδρες και το 32,9% ήταν γυναίκες).

4.2 Περιγραφικά χαρακτηριστικά

Στον Πίνακα 4.2.1 παρουσιάζονται δημογραφικά, σωματομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης ως προς την επανεμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στη 10ετία.

Πίνακας 4.2.1 Δημογραφικά, σωματομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 2.172 ασθενών της μελέτης ως προς την επανεμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στη 10ετία.

		Επανεμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στη 10ετία		
		Όχι	Ναι	
		Μέση Τιμή (Τυπική Απόκλιση) ή %	Μέση Τιμή (Τυπική Απόκλιση) ή %	p
Φύλο	Άνδρες	73,5%	79,6%	0,001
	Γυναίκες	26,5%	20,4%	
Ηλικία (έτη)		65 (13)	67 (13)	0,003
Έτη σπουδών		7,8 (4,3)	7,5 (4,3)	0,356
Οικογενειακή κατάσταση	Άγαμοι/Διαζευγμένοι/Χήροι	17,8%	18,6%	0,634
	Έγγαμοι	82,2%	81,4%	
Οικονομικό επίπεδο	Χαμηλό/Μέσο	66,8%	70,0%	0,145
	Υψηλό/Πολύ υψηλό	33,2%	30,0%	
Φυσικά δραστήριοι κατά την ένταξη στην μελέτη		38,9%	37,5%	0,512
Καπνιστές κατά την ένταξη στην μελέτη		32,1%	31,4%	0,734
MedDietScore		28,5 (5,4)	28,1 (5,4)	0,113
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m ²)		27,5 (3,9)	27,5 (3,8)	0,760
Παχυσαρκία		23,4%	21,6%	0,343
Υπέρταση		52,9%	54,9%	0,377
Σακχαρώδης διαβήτης		30,6%	33,9%	0,127
Υπερχοληστερολαιμία		46,9%	45,5%	0,538
Υπερτριγλυκεριδαιμία		30,7%	29,4%	0,561
Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου		35,5%	38,1%	0,235

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της προαναφερθείσας ανάλυσης, η παρουσία του διαβήτη φαίνεται να συσχετίζεται οριακά με την πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στη δεκαετία, αφού το 33,9% των ασθενών που είχαν ένα επεισόδιο ΟΣΣ είχαν ιστορικό διαβήτη έναντι του 30,6% που δεν εμφάνισαν κάποιο επεισόδιο. Η κύρια μεταβλητή ενδιαφέροντος, δηλαδή ο βαθμός προσκόλλησης στη ΜΔ

φαίνεται να συσχετίζεται οριακά με την πιθανότητα επανεμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στη δεκαετία. Ο βαθμός υιοθέτησης της ΜΔ υπολογίστηκε με το δείκτη MedDietScore και έδειξε ότι οι ασθενείς που επανεμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο στη δεκαετία είχαν χαμηλότερο σκορ συμμόρφωσης στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο ($28,1 \pm 5,6$) σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν κάποιο καρδιαγγειακό σύμβαμα ($28,5 \pm 5,6$). Οι ασθενείς που επανεμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο στη δεκαετία σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν κάποιο καρδιαγγειακό επεισόδιο ήταν μεγαλύτερης ηλικίας (67 έτη έναντι 65 έτη, αντίστοιχα). Επιπλέον οι άνδρες της μελέτης φαίνεται ότι είχαν περισσότερες πιθανότητες να επανεμφανίσουν κάποιο καρδιαγγειακό σύμβαμα σε σύγκριση με τις γυναίκες της μελέτης, αφού το 79,6% αυτών που επανεμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο στη δεκαετία ήταν άνδρες, ενώ το 20,4% εξ αυτών ήταν γυναίκες. Το οικονομικό επίπεδο των ασθενών είναι μια ακόμη μεταβλητή που φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο στην επανεμφάνιση ή μη της καρδιαγγειακής νόσου. Συγκεκριμένα οι ασθενείς με υψηλό ή πολύ υψηλό οικονομικό επίπεδο φαίνεται να προστατεύονται οριακά από την επανεμφάνιση της νόσου, δεδομένου ότι από αυτούς που νόσησαν ξανά εντός της 10ετίας το 70% αφορούσε ασθενείς με χαμηλό ή μεσαίο οικονομικό επίπεδο, ενώ το υπόλοιπο 30% αυτούς με υψηλό ή πολύ υψηλό οικονομικό επίπεδο.

Στον Πίνακα 4.2.2 παρουσιάζονται δημογραφικά, σωματομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης ως προς την εμφάνιση θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος στη 10ετία.

Πίνακας 4.2.2 Δημογραφικά, σωματομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 2.172 ασθενών της μελέτης ως προς την εμφάνιση θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου στη 10ετία.

		Καρδιαγγειακός θάνατος στη 10ετία		
		Όχι	Ναι	
		Μέση Τιμή (Τυπική Απόκλιση) ή %	Μέση Τιμή (Τυπική Απόκλιση) ή %	p
Φύλο	Άνδρες	75,6%	76,8%	0,616
	Γυναίκες	24,4%	23,2%	
Ηλικία (έτη)		64 (13)	74 (11)	<0,001
Έτη σπουδών		7,9 (4,3)	6,5 (3,8)	<0,001
Οικογενειακή κατάσταση	Άγαμοι/Διαζευγμένοι/Χήροι	17,4%	21,4%	0,075
	Έγγαμοι	82,6%	78,6%	
Οικονομικό επίπεδο	Χαμηλό/Μέσο	66,3%	76,2%	0,001
	Υψηλό/Πολύ υψηλό	33,7%	23,8%	
Φυσικά δραστήριοι κατά την ένταξη στην μελέτη		38,7%	35,8%	0,306
Καπνιστές κατά την ένταξη στην μελέτη		33,1%	26,7%	0,017
MedDietScore		28,4 (5,7)	28,0 (5,7)	0,190
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m ²)		27,1 (3,8)	27,6 (4,1)	0,038
Παχυσαρκία		23,3%	19,5%	0,119
Υπέρταση		52,3%	60,1%	0,006
Σακχαρώδης διαβήτης		30,3%	39,3%	0,001
Υπερχοληστερολαιμία		47,3%	41,6%	0,062
Υπερτριγλυκεριδαιμία		31,0%	25,4%	0,046
Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου		36,6%	37,0%	0,860

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα η παρουσία του διαβήτη αυξάνει στατιστικά σημαντικά την πιθανότητα θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος στη δεκαετία, αφού το 39,3% των ασθενών που απεβίωσαν είχαν ιστορικό διαβήτη. Η κύρια μεταβλητή

ενδιαφέροντος, δηλαδή ο βαθμός προσκόλλησης στη ΜΔ δεν διέφερε μεταξύ όσων είχαν ένα θανατηφόρο επεισόδιο και των υπολοίπων ασθενών της μελέτης.

Μια μεταβλητή που φαίνεται να συσχετίζεται με θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο μέσα στη δεκαετία είναι η αυξημένη ηλικία των ασθενών, αφού ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών που εμφάνισαν θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο ήταν αυξημένος κατά 10 έτη σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν κάποιο θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο (74 έτη έναντι 64 έτη, αντίστοιχα). Ασθενείς με μέσο όρο ΔΜΣ ίσο με $27,6\text{kg/m}^2$ οδηγούνταν σε θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα σε σύγκριση με ασθενείς με μέσο όρο ΔΜΣ ίσο με $27,1\text{kg/m}^2$, δηλαδή οι ασθενείς που είχαν θανατηφόρο καρδιαγγειακό σύμβαμα στη δεκαετία είχαν αυξημένο ΔΜΣ σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν απεβίωσαν. Λαμβάνοντας υπόψη τη μεταβλητή της παχυσαρκίας των ασθενών, παρατηρείται ότι το 19,5% αυτών που απεβίωσαν ήταν παχύσαρκοι, όπως επίσης και το 23,3% αυτών που δεν απεβίωσαν στη 10ετία. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η παρουσία της υπέρτασης φαίνεται να συσχετίζεται σημαντικά με την πιθανότητα θανατηφόρας καρδιαγγειακής νόσου στη δεκαετία, αφού το 60,1% των ασθενών που είχαν θανατηφόρο καρδιαγγειακό σύμβαμα είχαν ιστορικό υπέρτασης. Ασθενείς με υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο προστατεύονται από θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα (7,9 έτη σπουδών έναντι 6,5 έτη σπουδών, αντίστοιχα). Ένα χαρακτηριστικό που φαίνεται επίσης να σχετίζεται σημαντικά με την εκδήλωση θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος στη δεκαετία είναι η οικογενειακή κατάσταση των ασθενών, αφού το 82,6% των ασθενών που δεν είχαν θανατηφόρο επεισόδιο στη δεκαετία ήταν έγγαμοι, ενώ το υπόλοιπο 17,4% των ασθενών ήταν είτε άγαμοι είτε διαζευγμένοι είτε χήροι. Το οικονομικό επίπεδο των ασθενών είναι μια ακόμη μεταβλητή που συσχετίζεται με την εμφάνιση θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου στη δεκαετία. Συγκεκριμένα φαίνεται ότι από τους ασθενείς που οδηγήθηκαν σε θανατηφόρο καρδιαγγειακό σύμβαμα το μεγαλύτερο ποσοστό (76,2%) ήταν ασθενείς με χαμηλό ή μέσο οικονομικό επίπεδο και μόνο το υπόλοιπο 23,8% είχαν υψηλό ή πολύ υψηλό οικονομικό επίπεδο. Τέλος, οι υψηλές τιμές της χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων καθώς και το κάπνισμα κατά την εισαγωγή των ασθενών στην μελέτη δε φαίνεται να παίζουν επιβαρυντικό ρόλο στην εμφάνιση θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος μέσα στη δεκαετία.

4.3 Πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση

Στον Πίνακα 4.3.1 παρουσιάζονται οι παράγοντες κινδύνου για την επανεμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στη 10ετία σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς.

Πίνακας 4.3.1 Παράγοντες κινδύνου για την επανεμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στη 10ετία σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς.

		95% Δ.Ε.			
Σακχαρώδης διαβήτης	Παράγοντες κινδύνου	ΣΛ	Κατώτερο	Ανώτερο	p
Όχι	Ηλικία (έτη)	1,01	1,00	1,02	0,251
	Φύλο ^α	0,69	0,51	0,94	0,020
	Υπέρταση	1,02	0,79	1,32	0,862
	Υπερχοληστερολαιμία	0,86	0,67	1,10	0,227
	Παχυσαρκία	1,02	0,76	1,37	0,901
	Κάπνισμα	0,94	0,71	1,25	0,673
	Φυσική δραστηριότητα	0,93	0,73	1,20	0,590
	MedDietScore	0,99	0,97	1,02	0,538
Ναι	Ηλικία (έτη)	1,01	0,99	1,03	0,172
	Φύλο ^α	0,51	0,33	0,80	0,003
	Υπέρταση	0,90	0,60	1,33	0,587
	Υπερχοληστερολαιμία	1,24	0,85	1,82	0,263
	Παχυσαρκία	0,82	0,53	1,29	0,394
	Κάπνισμα	0,62	0,37	1,03	0,063
	Φυσική δραστηριότητα	0,98	0,65	1,46	0,902
	MedDietScore	0,99	0,96	1,03	0,772

^α Κατηγορία αναφοράς είναι οι άνδρες. ΣΛ = σχετικός λόγος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση μετά από έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα, φυσική δραστηριότητα, MedDietScore) σε μη διαβητικούς ασθενείς έδειξε ότι οι γυναίκες έχουν κατά μέσο όρο

31% μικρότερη πιθανότητα από τους άνδρες να εμφανίσουν θανατηφόρο καρδιαγγειακό σύμπτωμα στη δεκαετία.

Όσον αφορά στους διαβητικούς ασθενείς φαίνεται ότι οι γυναίκες έχουν κατά μέσο όρο 49% μικρότερη πιθανότητα να επανεμφανίσουν ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο μέσα στη δεκαετία σε σχέση με τους άνδρες. Ο υπολογισμός αυτός έχει γίνει αφού έχει προηγηθεί έλεγχος για την επίδραση συγχυτικών παραγόντων στο μοντέλο.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση μετά από έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα και φυσική δραστηριότητα) έδειξε ότι ο δείκτης προσκόλλησης στη ΜΔ (MedDietScore) δε συσχετίστηκε με την επανεμφάνιση ΟΣΣ στη δεκαετία σε διαβητικούς και μη ασθενείς.

Στον Πίνακα 4.3.2 παρουσιάζονται οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος στη δεκαετία σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς.

Πίνακας 4.3.2 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου στη 10ετία σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς.

Σακχαρώδης διαβήτης	Παράγοντες κινδύνου	OR	95% Δ.Ε.		p
			Κατώτερο	Ανώτερο	
Όχι	Ηλικία (έτη)	1,04	1,02	1,05	<0,001
	Φύλο ^α	0,53	0,33	0,86	0,010
	Υπέρταση	1,18	0,80	1,73	0,400
	Υπερχοληστερολαιμία	0,85	0,58	1,24	0,402
	Παχυσαρκία	1,03	0,66	1,62	0,888
	Κάπνισμα	0,76	0,47	1,21	0,242
	Φυσική δραστηριότητα	0,94	0,64	1,38	0,741
	MedDietScore	0,98	0,94	1,01	0,199
Οικογενειακή κατάσταση (έγγαμοι) ^β		0,56	0,35	0,89	0,015
Οικονομικό επίπεδο (Υψηλό/ Πολύ υψηλό) ^γ		0,55	0,36	0,85	0,006
Ναι	Ηλικία (έτη)	1,04	1,01	1,07	0,007
	Φύλο ^α	0,65	0,35	1,19	0,162
	Υπέρταση	1,16	0,70	1,94	0,561
	Υπερχοληστερολαιμία	0,88	0,53	1,45	0,615
	Παχυσαρκία	1,27	0,71	2,25	0,423
	Κάπνισμα	0,62	0,30	1,28	0,200
	Φυσική δραστηριότητα	1,11	0,66	1,89	0,686
	MedDietScore	0,97	0,93	1,01	0,190
Οικογενειακή κατάσταση (έγγαμοι) ^β		1,09	0,58	2,06	0,785
Οικονομικό επίπεδο (Υψηλό/ Πολύ υψηλό) ^γ		0,76	0,44	1,32	0,326

^α Κατηγορία αναφοράς είναι οι άνδρες. ^β Κατηγορία αναφοράς είναι οι Διαζευγμένοι/Άγαμοι/Χήροι. ^γ Κατηγορία αναφοράς είναι το Χαμηλό/Μέσο. ΣΛ = σχετικός λόγος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση μετά από έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (φύλο, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα, φυσική δραστηριότητα, MedDietScore) σε διαβητικούς και μη ασθενείς έδειξε ότι αύξηση της ηλικίας κατά ένα

έτος αυξάνει την πιθανότητα θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος κατά μέσο όρο 4%.

Όσον αφορά τους μη διαβητικούς ασθενείς φαίνεται ότι οι γυναίκες έχουν κατά μέσο όρο 47% μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν θανατηφόρο καρδιαγγειακό σύμβαμα στη δεκαετία, σε σύγκριση με τους άνδρες. Επίσης οι έγγαμοι ασθενείς έχουν κατά 44% μικρότερη πιθανότητα να έχουν θανατηφόρο επεισόδιο καρδιαγγειακής νόσου στη δεκαετία, σε σύγκριση με τους διαζευγμένους /άγαμους/ χήρους ασθενείς, ενώ οι μη διαβητικοί ασθενείς με υψηλό ή πολύ υψηλό οικονομικό επίπεδο έχουν κατά μέσο όρο 45% μικρότερη πιθανότητα να έχουν ένα θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο στη δεκαετία, σε σύγκριση με μη διαβητικούς ασθενείς με χαμηλό ή μεσαίο οικονομικό επίπεδο. Όλοι οι παραπάνω υπολογισμοί έχουν γίνει, αφού έχει προηγηθεί έλεγχος για την επίδραση συγχυτικών παραγόντων στο μοντέλο.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση μετά από έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, φύλο, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα και φυσική δραστηριότητα) έδειξε ότι ο δείκτης προσκόλλησης στη ΜΔ (MedDietScore) δε συσχετίστηκε με την εκδήλωση θανατηφόρου ΟΣΣ στη δεκαετία σε διαβητικούς και μη ασθενείς.

5 Συζήτηση

Στην παρούσα εργασία εξετάσθηκε ο ρόλος της υιοθέτησης του διατροφικού προτύπου της ΜΔ στον δεκαετή κίνδυνο επανεμφάνισης θανατηφόρου ή μη ΟΣΣ ανάλογα με το ιστορικό ΣΔ των ασθενών της μελέτης GRECS. Συγκεκριμένα εξετάσθηκε αν ο υψηλός βαθμός προσκόλλησης στη ΜΔ μειώνει τον κίνδυνο επανεμφάνισης θανατηφόρου ή μη ΟΣΣ σε διαβητικούς ή μη ασθενείς. Μετά από την ανάλυση των αποτελεσμάτων φάνηκε ότι η προσκόλληση στη ΜΔ προστατεύει τους ασθενείς από την επανεμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στη δεκαετία, αλλά το αποτέλεσμα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε όταν έγινε διαστρωμάτωση των ασθενών ανάλογα με την ύπαρξη ή μη ιστορικού ΣΔ.

Αξίζει να αναφερθεί ότι οι ασθενείς της παρούσας μελέτης είχαν κατά μέσο όρο μέτρια προσκόλληση στο διατροφικό πρότυπο της ΜΔ. Αυτό το αποτέλεσμα έχει επιβεβαιωθεί και από δύο πρόσφατες μελέτες που έχουν γίνει στον ελληνικό χώρο. Συγκεκριμένα σε μια πρόσφατη συγχρονική μελέτη που συμπεριέλαβε 10.000 άτομα έδειξε ότι μόνο οι μισοί συμμετέχοντες ακολουθούσαν διατροφή σύμφωνα με το πρότυπο της ΜΔ (Panagiotakos DB et al, 2013). Επίσης στο δεκαετές follow up της μελέτης Αττική τα επίπεδα υιοθέτησης της παραδοσιακής ΜΔ ήταν χαμηλά (π.χ. 26/55 ή 47% της βέλτιστης προσκόλλησης) (Panagiotakos DB et al, 2014). Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω δεδομένα γίνεται σαφές ότι ο ελληνικός πληθυσμός έχει απομακρυνθεί διατροφικά από το πρότυπο της ΜΔ.

Επιπλέον, στη μελέτη Αττική οι συμμετέχοντες που είχαν υψηλή προσκόλληση στο διατροφικό πρότυπο της ΜΔ είχαν κατά επτά φορές χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με τους συμμετέχοντες που είχαν χαμηλή προσκόλληση στη ΜΔ. Ωστόσο, η υιοθέτηση της ΜΔ δεν είχε την ίδια προστατευτική δράση στους συμμετέχοντες με ιστορικό ΣΔ. Είναι σημαντικό επίσης να αναφερθεί ότι η υιοθέτηση του προτύπου της ΜΔ φαίνεται να συνδέεται με τη σοβαρότητα και τη βραχυπρόθεσμη πρόγνωση των ασθενών με ΟΣΣ. Συγκεκριμένα, στην πρώτη φάση της μελέτης GRECS φάνηκε ότι οι ασθενείς που είχαν υψηλή προσκόλληση σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν χαμηλή προσκόλληση στη ΜΔ παρουσίαζαν δύο φορές υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας κατά τη νοσηλεία τους και 1.3 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης νέων συμβαμάτων ένα μήνα μετά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο (Panagiotakos DB et al,

2006). Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο επιπολασμός των καρδιαγγειακών νοσημάτων έχει αυξηθεί στις χώρες της Νότιας Ευρώπης μέσα στη δεκαετία και ιδιαίτερα στην Ελλάδα (Nichols M et al, 2014), η πιστή υιοθέτηση του διατροφικού προτύπου της ΜΔ μπορεί να αποτελέσει βασικό συντελεστή προαγωγής της δημόσιας υγείας.

Πρόσφατες μετα-αναλύσεις υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση του διατροφικού προτύπου της ΜΔ στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων και του ΣΔ τύπου II (Panagiotakos DB et al, 2014 ; Koloverou E et al, 2014) . Όμως τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευτεί και μελέτες που δεν υποστηρίζουν την προστατευτική δράση της ΜΔ στην εκδήλωση ΣΔ τύπου II (Abiemo EE et al, 2013 ; Brunner EJ et al, 2008). Όσον αφορά τη δευτερογενή πρόληψη, δύο πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν ότι η υψηλή προσκόλληση στη ΜΔ βελτίωσε την καρδιαγγειακή υγεία ασθενών με ΟΣΣ, συμπεριλαμβανομένων και διαβητικών ασθενών. Παρόλο αυτά δεν υπάρχουν προοπτικές ή ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που να έχουν εκτιμήσει το ρόλο της ΜΔ στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της θνησιμότητας σε ασθενείς με ΣΔ (Esposito K et al, 2010). Στην παρούσα μελέτη οι διαβητικοί ασθενείς δε φάνηκε να επωφελούνται ως προς την επανεμφάνιση θανατηφόρου ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου από την επίδραση της ΜΔ. Αυτό πιθανόν συνέβη γιατί οι συγκεκριμένοι ασθενείς είχαν μέτρια προσκόλληση στο διατροφικό πρότυπο της ΜΔ και εξαιτίας των σημαντικών μη αναστρέψιμων αγγειακών βλαβών που εμφανίζουν οι διαβητικοί ασθενείς και έχουν καταλυτικό ρόλο στην πρόγνωση των ασθενών. Από τα παραπάνω γίνεται εμφανές ότι χρειάζεται να γίνουν και άλλες μελέτες, προκειμένου να βρεθεί η κατάλληλη διατροφή για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη του ΟΣΣ σε διαβητικούς και μη ασθενείς.

Είναι γνωστό ότι η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας των διαβητικών τύπου II παγκοσμίως. Αν και οι εξελίξεις που έχουν επιτευχθεί στην αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου και στις τεχνικές των επαναγγειωτικών παρεμβάσεων έχουν μειώσει την καρδιαγγειακή θνησιμότητα σημαντικά την τελευταία δεκαετία, ο ρυθμός καρδιαγγειακής θνητότητας στο διαβητικό πληθυσμό έχει παρουσιάσει αύξηση. Από το 2001 σύμφωνα με τις οδηγίες του NCEP (National Cholesterol Education Programme) ο ΣΔ δεν είναι μόνο ένας παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο, αλλά θεωρείται ισοδύναμη κατάσταση με τη στεφανιαία

νόσο από πλευρά αγγειακής επιβαρύνσεως και βλάβης (NCEP,2001). Επίσης φαίνεται ότι οι διαβητικοί χωρίς ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου παρουσιάζουν την ίδια επίπτωση στεφανιαίων συμβαμάτων με τους μη διαβητικούς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (Haffner SM et al, 1998).

Αξίζει να αναφερθεί ότι και ο προ-διαβήτης σχετίζεται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και συγκεκριμένα η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας και η διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης συνδέονται με μέτριες αυξήσεις του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Πιθανολογείται ότι οι πιο σημαντικές αιτίες εμφάνισης στεφανιαίας νόσου στο στάδιο του προ-διαβήτη είναι η ινσουλινοαντίσταση και το μεταβολικό σύνδρομο (Ford ES et al, 2010).

Είναι σημαντικό επίσης να αναφερθεί η συχνή παρουσία στα άτομα με διαβήτη της σιωπηλής ισχαιμίας, αφού το 25% των διαβητικών μπορεί να έχουν στεφανιαία νόσο χωρίς συμπτώματα ή κλινική εικόνα. Όλα τα παραπάνω συμφωνούν με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, αφού η ύπαρξη ιστορικού ΣΔ τύπου II σχετίστηκε με την επανεμφάνιση θανατηφόρου ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου στη δεκαετία (Πίνακας 4.2.1 ; Πίνακας 4.2.2).

Όσον αφορά τη συσχέτιση φύλου και καρδιαγγειακής νόσου καταδεικνύεται ότι η νόσος εμφανίζεται 7 έως 10 χρόνια αργότερα στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες ωστόσο παραμένει η κυριότερη αιτία θνησιμότητας στις γυναίκες ηλικίας άνω των 65 ετών. Πρόσφατα στοιχεία από το Εθνικό Σύστημα Υγείας και Διατροφής (NHANES) έχουν δείξει ότι κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών η επίπτωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου αυξήθηκε στη μέση ηλικία (35 έως 54 ετών) των γυναικών, ενώ μειώθηκε σε παρόμοιας ηλικίας άνδρες (Towfighi A et al, 2009). Σχετικά με την επανεμφάνιση ενός θανατηφόρου ή μη καρδιαγγειακού επεισοδίου στην παρούσα μελέτη προκύπτει ότι οι άνδρες ασθενείς είχαν περισσότερες πιθανότητες να επανεμφανίσουν ΟΣΣ σε σχέση με τις γυναίκες ασθενείς.

Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι η αυξημένη ηλικία των ασθενών οδηγεί πιο εύκολα στην επανεμφάνιση θανατηφόρου ή μη καρδιαγγειακού συμβάματος ανεξάρτητα από το φύλο τους. Πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι η πιθανότητα εμφάνισης θανατηφόρου καρδιαγγειακού νοσήματος ως προς τον παράγοντα ηλικία είναι 80% υψηλότερη για τους άνδρες από ότι για τις γυναίκες (Mikkola TS et al, 2013).

Εδώ και πολλές δεκαετίες είναι γνωστή η σχέση της παχυσαρκίας με την αυξημένη θνησιμότητα και την ανάπτυξη χρόνιων παθήσεων. Παρόλα αυτά σε πολλές μελέτες φαίνεται ότι οι υπέρβαροι και οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογικό ή χαμηλό βάρος. Αυτή η κατάσταση είναι γνωστή πλέον ως "obesity paradox". Βέβαια πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι αυτό μπορεί να οφείλεται στη καλύτερη διατροφική κατάσταση των υπέρβαρων ή παχύσαρκων ασθενών, αφού δε γνωρίζουμε αν οι ασθενείς με χαμηλό ΔΜΣ βρίσκονται σε κατάσταση υποσιτισμού ή λόγω χρόνιων ή σοβαρών προβλημάτων υγείας εμφανίζουν υπερκαταβολισμό και οδηγούνται ακούσια σε απώλεια βάρους (Kastorini CM και Panagiotakos DB, 2012). Έτσι στην παρούσα έρευνα παρατηρήθηκε ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς παρουσιάζουν χαμηλότερο ποσοστό θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων στη δεκαετία (Πίνακας 4.2.2).

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη ΑΠ είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Συγκεκριμένα στη μελέτη του National Health and Nutrition Examination Survey φαίνεται ότι η υπέρταση αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για ένα θανατηφόρο ή μη καρδιαγγειακό σύμβαμα, ιδιαίτερα μεταξύ των ατόμων ηλικίας <65 ετών (Gu Q et al, 2008). Έτσι και στη παρούσα μελέτη φάνηκε ότι η υπέρταση είναι ένας σημαντικά επιβαρυντικός παράγοντας στην πρόγνωση καρδιαγγειακού θανάτου.

Τόσο σε παρεμβατικές όσο και σε μελέτες παρατήρησης έχει φανεί ότι η δυσλιπιδαιμία και κυρίως η υπερχοληστερολαιμία, παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση θανατηφόρων ή μη καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Perk J et al, 2012). Όμως στην περίπτωση των ασθενών της παρούσας μελέτης, που είναι ασθενείς με ιστορικό ΟΣΣ και συνεπώς λαμβάνουν την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή και πιθανόν έχουν ωφεληθεί από τις σύγχρονες θεραπευτικές τεχνικές, οι αυξημένες τιμές τόσο της ολικής χοληστερόλης, όσο και των τριγλυκεριδίων δε συσχετίστηκαν με αυξημένη πιθανότητα θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου.

Όσον αφορά το μορφωτικό και οικονομικό επίπεδο των ασθενών της μελέτης φάνηκε ότι οι λιγότερο μορφωμένοι ασθενείς και οι ασθενείς με χαμηλό ή μεσαίο οικονομικό επίπεδο είχαν αυξημένο κίνδυνο να επανεμφανίσουν ένα θανατηφόρο ή μη

καρδιαγγειακό επεισόδιο τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, σε σύγκριση με τους ασθενείς με μεγαλύτερο μορφωτικό επίπεδο και υψηλό ή πολύ υψηλό οικονομικό επίπεδο αντίστοιχα.

Μετά από έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (ηλικία, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα, φυσική δραστηριότητα, MedDietScore) η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι οι μη διαβητικές γυναίκες είχαν κατά μέσο όρο 31% μικρότερη πιθανότητα να επανεμφανίσουν καρδιαγγειακή νόσο στη δεκαετία σε σύγκριση με τους άνδρες ασθενείς της μελέτης. Πρόσφατες μελέτες δεν επιβεβαιώνουν το παραπάνω αποτέλεσμα, αφού φαίνεται ότι οι γυναίκες έχουν μια δυσανάλογα μεγαλύτερη αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα από ότι οι άνδρες (Perk et al, 2012). Επίσης η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι οι διαβητικές γυναίκες είχαν κατά μέσο όρο 49 % μικρότερη πιθανότητα να επανεμφανίσουν καρδιαγγειακή νόσο στη δεκαετία σε σύγκριση με τους άνδρες ασθενείς της μελέτης. Όμως από τη βιβλιογραφία προκύπτει ότι οι διαβητικές γυναίκες, εξαιτίας της μη σωστής ρύθμισης του γλυκαιμικού ελέγχου, έχουν αυξημένες πιθανότητες να επανεμφανίσουν καρδιαγγειακά επεισόδια σε σύγκριση με τους άνδρες ασθενείς (Miller TM et al, 2012).

Επιπλέον, αναφορικά με το φύλο, η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι οι γυναίκες ασθενείς χωρίς ιστορικό ΣΔ είχαν κατά μέσο όρο 47% μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν θανατηφόρο καρδιαγγειακό επεισόδιο σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς άνδρες. Πρόσφατες μελέτες δεν επιβεβαιώνουν το παραπάνω αποτέλεσμα, αφού τη τελευταία δεκαετία η θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα έχει μειωθεί τόσο στις μη διαβητικές γυναίκες όσο και στους μη διαβητικούς άνδρες. Αξίζει όμως να αναφερθεί ότι στους διαβητικούς άνδρες επίσης παρατηρείται σημαντική μείωση των θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, χωρίς αυτό να συμβαίνει και στις διαβητικές γυναίκες, όπου η θνησιμότητα παραμένει περίπου 4 φορές υψηλότερη σε σχέση με τους άνδρες (Arnetz L et al, 2014).

Μετά από έλεγχο για συγχυτικούς παράγοντες (φύλο, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα, φυσική δραστηριότητα, MedDietScore) η πολυπαραγοντική ανάλυση σε διαβητικούς και μη ασθενείς έδειξε ότι αύξηση της ηλικίας κατά ένα έτος αυξάνει την πιθανότητα θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος κατά μέσο όρο 4%.

Όμως από τη βιβλιογραφία είναι γνωστό ότι ο οργανισμός των ασθενών με ΣΔ είναι 15 χρόνια γηραιότερος από τον οργανισμό ασθενών ίδιας ηλικίας, χωρίς ιστορικό ΣΔ και κατά συνέπεια οι διαβητικοί ασθενείς είναι περισσότερο επιρρεπείς στην εμφάνιση θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος (Booth GL et al, 2006). Επιπλέον, το 2006 δημοσιεύτηκε μια μετα-ανάλυση που έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος για θανατηφόρα στεφανιαία νόσο που σχετίζεται με το διαβήτη είναι 50% υψηλότερος στις γυναίκες από ότι στους άνδρες (Huxley R et al, 2006).

Τέλος, σύμφωνα με τη παρούσα μελέτη, το οικονομικό επίπεδο των ασθενών φάνηκε ότι παίζει σημαντικό ρόλο ως προς την εμφάνιση θανατηφόρου καρδιαγγειακού επεισοδίου στη δεκαετία. Ο συγκεκριμένος παράγοντας φαίνεται να έχει σημαντική συσχέτιση στην ομάδα των μη διαβητικών ασθενών, αφού το υψηλό και πολύ υψηλό οικονομικό επίπεδο φαίνεται να προστατεύει κατά 45% από ένα θανατηφόρο καρδιαγγειακό νόσημα στη δεκαετία, σε σύγκριση με ασθενείς με χαμηλό ή μεσαίο οικονομικό επίπεδο. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι οι ασθενείς με χαμηλό ή μεσαίο οικονομικό επίπεδο, είτε γιατί είναι ανασφάλιστοι και δεν έχουν πρόσβαση σε δημόσιες υπηρεσίες υγείας είτε γιατί δε μπορούν οικονομικά να ανταπεξέλθουν στις ιατροφαρμακευτικές απαιτήσεις, οδηγούνται πιο γρήγορα σε θανατηφόρο καρδιαγγειακό σύμβαμα.

5.1 Περιορισμοί

Παρά το γεγονός ότι η συμμόρφωση που αναφέρουν τα άτομα για τον εαυτό τους ενδέχεται να υπόκειται σε προκατάληψη εξαιτίας υπερεκτιμημένης ή υποεκτιμημένης πληροφορίας, αυτή παραμένει η πιο κοινή πηγή εκτίμησης. Επιπλέον, η συμμόρφωση αλλάζει διαχρονικά και ενδέχεται να προκαλέσει προκατάληψη που πηγάζει από την αναπόληση της πληροφορίας, στα όσα αναφέρουν οι ασθενείς.

6 Συμπεράσματα

Στη συγκεκριμένη μελέτη αξιολογήθηκε ο ρόλος της υιοθέτησης της ΜΔ στον 10ετή κίνδυνο επανεμφάνισης θανατηφόρου ή μη καρδιαγγειακού συμβάματος στον πληθυσμό της μελέτης GREECS. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η προσκόλληση στο διατροφικό πρότυπο της ΜΔ δε φαίνεται να δρα προστατευτικά στην επανεμφάνιση θανατηφόρου ή μη καρδιαγγειακού συμβάματος σε διαβητικούς ασθενείς. Η μέτρια προσκόλληση των διαβητικών ασθενών στο πρότυπο της ΜΔ σε συνδυασμό με την παρουσία σημαντικών μη αναστρέψιμων αγγειακών βλαβών λόγω του ΣΔ φαίνεται να παίζουν καταλυτικό ρόλο στην πρόγνωση των ασθενών. Σύμφωνα με τεκμηριωμένες μελέτες η υψηλή προσκόλληση στο πρότυπο της ΜΔ φάνηκε να είναι η πιο αποτελεσματική προσέγγιση στη διαχείριση ασθενών με ΣΔ στην πρόληψη θανατηφόρων ή μη καρδιαγγειακών επεισοδίων. Επειδή η δευτερογενής πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων των διαβητικών ασθενών μέσω αλλαγής του τρόπου ζωής και ιδιαίτερα της διατροφής είναι σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας, χρειάζεται να γίνουν κι άλλες μελέτες προς αυτήν την κατεύθυνση.

7 Βιβλιογραφία

- Abiemo EE, Alonso A, Nettleton JA, Steffen LM, Bertoni AG, Jain A, Lutsey PL. Relationships of the Mediterranean dietary pattern with insulin resistance and diabetes incidence in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Br J Nutr* 2013 Apr 28;109(8):1490-7.
- Ajala O, English P, Pinkney J. Systematic review and meta-analysis of different dietary approaches to the management of type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2013;97:505-516
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes —2014. *Diabetes Care* 2014 Jan; 37 (1):14-80.
- Arnetz L, Rajamand Ekberg N, Alvarsson M. Sex differences in type 2 diabetes: focus on disease course and outcomes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2014; 7: 409–420.
- Arvaniti F, Panagiotakos D.B, Kapsokefalou M. Healthy dietary indices in public health practice and research. *Archives of Hellenic Medicine* 2008, 25(3):315-328.
- ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes. Available at (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00135226>). [Last accessed November 2014].
- Astrup A, Dyerberg J, Elwood P, Hermansen K, Hu FB, Jakobsen MU, Kok FJ, Krauss RM, Lecerf JM, LeGrand P, Nestel P, Risérus U, Sanders T, Sinclair A, Stender S, Tholstrup T, Willett WC. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *Am J Clin Nutr* 2011 Apr; 93(4):684-8.
- Bach A, Serra-Majem L, Carrasco JL, Roman B, Ngo J, Bertomeu I, Obrador B. The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review. *Public Health Nutr* 2006 Feb; 9(1A):132-46.
- Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, Medina FX, Battino M, Belahsen R, Miranda G, Serra-Majem L; Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 2011 Dec; 14(12A):2274-84.
- Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria C, Vupputuri S, Myers L, Whelton PK. Legume consumption and risk of coronary heart disease in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2001 Nov 26;161(21):2573-8.

- Beltrame J, Dreyer R, Tavella R. Epidemiology of Coronary Artery Disease. In: Current Concepts in Epidemiology, Pathophysiology, Diagnostics and Treatment. 2012:1-29. Available at (<http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/32288.pdf>). [Last accessed December 2014].
- Bhupathiraju SN, Tucker KL. Coronary heart disease prevention: nutrients, foods, and dietary patterns. Clin Chim Acta 2011 Aug 17; 412(17-18):1493-514.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. Cochrane Database Syst Rev 2012 Mar 14; 3:CD007176.
- Böhm V. Lycopene and heart health. Mol Nutr Food Res 2012 Feb; 56(2):296-303.
- Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. Lancet 2006 Jul 1; 368(9529):29-36.
- Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, Jung H, Maggiono AP, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. N Engl J Med 2012 Jul 26; 367(4):309-18.
- Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassaï B, Erpeldinger S, Wright JM, Gueyffier F, Cornu C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2011; 343:d4169.
- Brunner EJ, Mosdøl A, Witte DR, Martikainen P, Stafford M, Shipley MJ, Marmot MG. Dietary patterns and 15-y risks of major coronary events, diabetes, and mortality. Am J Clin Nutr 2008 May; 87(5):1414-21.
- Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, Fonseca V, Gerstein HC, Grundy S, Nesto RW, Pignone MP, Plutzky J, Porte D, Redberg R, Stitzel KF, Stone NJ; American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation 2007 Jan 2; 115(1):114-26.

- Conroya R.M, Pyoralab K, Fitzgerald A.P, Sansc S, Menotti A, De Backere G, De Bacquere D, Ducimetiere P, Jousilahtig P, Keilh U, Njølstadi I, Oganovj R.G, Thomsenk T, Tunstall-Pedoel H, Tverdalm A, Wedeln H, Whincupo P, Wilhelmsenn L, Grahama I.M. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal* 2003; 24: 987–1003.
- Covas MI, Konstantinidou V, Fitó M. Olive oil and cardiovascular health. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009 Dec; 54(6):477-82.
- Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; (1):CD003041.
- Csiszar A. Anti-inflammatory effects of resveratrol: possible role in prevention of age-related cardiovascular disease. *Ann N Y Acad Sci* 2011 Jan; 1215:117-22.
- Cubbon RM, Abbas A, Wheatcroft SB, Kilcullen N, Das R, Morrell C, Barth JH, Kearney MT, Hall AS; EMMACE-2 investigators. Diabetes mellitus and mortality after acute coronary syndrome as a first or recurrent cardiovascular event. *PLoS One* 2008; 3(10):e3483.
- Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr* 2006 Oct; 136(10):2588-93.
- Delmas D, Jannin B, Latruffe N. Resveratrol: preventing properties against vascular alterations and ageing. *Mol Nutr Food Res* 2005 May; 49(5):377-95.
- de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999 Feb 16; 99(6):779-85.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA). *EFSA Journal* 2012; 10(7):2815.
- Einvik G, Klemsdal TO, Sandvik L, Hjerkin EM. A randomized clinical trial on n-3 polyunsaturated fatty acids supplementation and all-cause mortality in elderly men at high cardiovascular risk. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010 Oct; 17(5):588-92.

- Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, Giugliano D. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Aug; 89(2):97-102.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, CovasMI, CorellaD, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, MartínezJA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013 Apr 4; 368(14):1279-90.
- European Heart Network, European Cardiovascular Disease Statistics 2012, CVD Statistics, Available at(<http://www.ehnheart.org/cvdstatistics.html>)[Last Accessed Non 2014].
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001 May 16; 285(19):2486-97.
- Fagerström K. The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs* 2002; 62 (2):1-9.
- Filippidis FT, Vardavas CI, Loukopoulou A, Behrakis P, Connolly GN, Tountas Y. Prevalence and determinants of tobacco use among adults in Greece: 4 year trends. *Eur J Public Health*. 2013 Oct; 23(5):772-6.
- Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2010 Mar 30; 55(13):1310-7.
- GATS: Global Adult Tobacco Survey (GATS) Fact sheet: Greece 2013. Athens, National School of Public Health, University of Thessaly, World Health Organisation & US CDC Foundation, 2013 . Available at (<http://www.nsph.gr/default.aspx?page=home>). [Last accessed January 2015].
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Jun 12; 358(24):2545-59.

- Gu Q, Burt VL, Paulose-Ram R, Yoon S, Gillum RF. High blood pressure and cardiovascular disease mortality risk among U.S. adults: the third National Health and Nutrition Examination Survey mortality follow-up study. *Ann Epidemiol* 2008 Apr;18(4):302-9.
- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998 Jul 23; 339(4):229-34.
- Harrington M, Gibson S, Cottrell RC. A review and meta-analysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk. *Nutr Res Rev* 2009 Jun; 22(1):93-108.
- Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007 Aug; 39(8):1423-34.
- He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002 Nov; 16(11):761-70.
- He FJ, Nowson CA, Mac Gregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006 Jan 28; 367 (9507):320-6.
- He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Goldbourt U, Greenland P. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004 Jul; 35(7):1538-42.
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006 Jan 14; 332(7533):73-8.
- Jakobsson S, Bergström L, Björklund F, Jernberg T, Söderström L, Moos T. Risk of ischemic stroke after an acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014 Jan; 7(1):95-101.
- Judd SE, Tangpricha V. Vitamin d therapy and cardiovascular health. *Curr Hypertens Rep* 2011 Jun; 13(3):187-91.
- Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011 Mar 15; 57(11):1299-313.

- Kastorini CM, Panagiotakos DB. The obesity paradox: methodological considerations based on epidemiological and clinical evidence--new insights. *Maturitas* 2012 Jul; 72(3):220-4.
- Keech A, Colquhoun D, Best J, Kirby A, Simes RJ, Hunt D, Hague W, Beller E, Arulchelvam M, Baker J, Tonkin A; LIPID Study Group. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes Care* 2003 Oct; 26(10):2713-21.
- Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordevic BS, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984 Mar; 13(2):141-54.
- Koloverou E, Esposito K, Giugliano D, Panagiotakos D. The effect of Mediterranean diet on the development of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 10 prospective studies and 136,846 participants. *Metabolism* 2014 Jul; 63(7):903-11.
- Koloverou E, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Georgousopoulou EN, Pitaraki E, Metaxa V, Stefanadis C; ATTICA Study Group. 10-year incidence of diabetes and associated risk factors in Greece: the ATTICA study (2002-2012). *Rev Diabet Stud* 2014 ; 11(2):181-9.
- Kontogianni MD, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Zampelas A, Stefanadis C. The impact of olive oil consumption pattern on the risk of acute coronary syndromes: The CARDIO2000 case-control study. *Clin Cardiol* 2007 Mar;30(3):125-9.
- Kontogianni MD, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C. Relationship between meat intake and the development of acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control study. *Eur J Clin Nutr* 2008 Feb; 62(2):171-7.
- Kris-Etherton P, Eckel R, Howard B, Jeor S, Bazzarre T. Lyon Diet Heart Study Benefits of a Mediterranean-Style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I Dietary Pattern on Cardiovascular Disease *Circulation* 2001;103:1823-1825.
- Kris-Etherton PM, Hecker KD, Bonanome A, Coval SM, Binkoski AE, Hilpert KF, Griel AE, Etherton TD. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med* 2002 Dec 30; 113 (9B):71S-88S.

- Kyrlesi A, Soteriades ES, Warren CW, Kremastinou J, Papastergiou P, Jones NR, Hadjichristodoulou C Tobacco use among students aged 13-15 years in Greece: the GYTS project. *BMC Public Health* 2007 Jan 8; (7):3.
- Lamon BD, Hajjar DP. Inflammation at the molecular interface of atherogenesis: an anthropological journey. *Am J Pathol* 2008 Nov; 173(5):1253-64.
- Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009 May 26; 53(21):1925-32.
- Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 2010 Feb; 74(2):213-20.
- Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005 Jun 28; 111(25):3481-8.
- Mannucci E, Dicembrini I, Lauria A, Pozzilli P. Is glucose control important for prevention of cardiovascular disease in diabetes? *Diabetes Care* 2013 Aug; 36 (2):S259-63.
- Marchioli R, Valagussa F. (on behalf of the GISSI-Prevenzione investigators) Hotline Editorial. The results of the GISSI-Prevenzione trial in the general framework of secondary prevention. *Eur Heart J* 2000; 21: 949–952.
- Marchioli R, Schweiger C, Tavazzi L, Valagussa F. Efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lipids* 2001; 36:119-26.
- Marchioli R. Treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione. *Eur Heart Journal Supplements* 2001; 3:85–97.
- Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F; GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002 Apr 23; 105(16):1897-903.
- Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Dietary patterns, Mediterranean diet and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2014 Feb; 25(1):20-6.
- Mazzone T, Chait A, and Plutzky J. Addressing cardiovascular disease risk in diabetes: insights from mechanistic studies. *Lancet* 2008 May; 371(9626): 1800–1809.

- Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Fidanza F, Buzina R, Nissinen A. Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease: cross-cultural correlations in the Seven Countries Study. The Seven Countries Study Research Group. *Eur J Epidemiol* 1999 Jul; 15(6):507-15.
- Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000 Mar; 21(5):365-70.
- Menotti A, Puddu PE, Lanti M. The estimate of cardiovascular risk. Theory, tools and problems. *Ann Ital Med Int* 2002 Apr-Jun; 17(2):81-94.
- Menotti A, Puddu PE, Lanti M, Kromhout D, Blackburn H, Nissinen A. Twenty-five-year coronary mortality trends in the seven countries study using the accelerated failure time model. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(2):113-22.
- Micha R, Wallace S and Mozaffarian D. Red and Processed Meat Consumption and Risk of Incident Coronary Heart Disease, Stroke, and Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2010; 121:2271-2283.
- Mikkola TS, Gissler M, Merikukka M, Tuomikoski P, Ylikorkala O. Sex differences in age-related cardiovascular mortality. *PLoS One* 2013 May 20; 8(5):e63347.
- Miller TM, Gilligan S, Herlache LL, Regensteiner JG. Sex differences in cardiovascular disease risk and exercise in type 2 diabetes. *J Investig Med* 2012 Apr; 60(4):664-70.
- Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA*. 2006 Oct 18; 296(15):1885-99.
- Mozaffarian D, Katan MB, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2006 Apr 13; 354(15):1601-13.
- Nauta ST, Deckers JW, Akkerhuis KM, van Domburg RT. Short- and long-term mortality after myocardial infarction in patients with and without diabetes: changes from 1985 to 2008. *Diabetes Care*. 2012 Oct; 35(10):2043-7.
- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* 2014; 35:2950-2959.
- Norhammar A, Lindbäck J, Rydén L, Wallentin L, Stenestrand U; Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). Improved but still high short- and long-term mortality rates after myocardial infarction in patients with diabetes mellitus: a time-trend report from the Swedish

- Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission. *Heart* 2007 Dec; 93(12):1577-83.
- Norhammar A, Stenestrand U, Lindbäck J, Wallentin L; Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). Women younger than 65 years with diabetes mellitus are a high-risk group after myocardial infarction: a report from the Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). *Heart* 2008 Dec; 94(12):1565-70.
- Opie L, Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signaling molecules. *Eur Heart J* 2007 June; 28(14): 1683-1693.
- Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Polychronopoulos E, Vassilakou T, Chrysohoou C, Pitsavos C, Athyros V, Goudevenos J. Beliefs and attitudes regarding cardiovascular disease risk factors: a health survey in 10,141 Greek men and women (2006-2012). *Int J Cardiol* 2013 Oct 12; 168(5):4847-9.
- Panagiotakos D, Pitsavos C, et al. Marital status, depressive episodes, and short-term prognosis of patients with acute coronary syndrome: Greek study of acute coronary syndrome (GREECS). *Neuropsychiatr Dis Treat* Apr 2008; 4 (2):425-432.
- Panagiotakos D, Arapi S, Pitsavos C, Antonoulas A, Mantas Y, Zombolos S, Stefanadis C. The relationship between adherence to the Mediterranean Diet and the severity and short-term prognosis of acute coronary syndrome: The Greek study of acute coronary syndrome (The GREECS). *Nutrition* 2006; 22:722-730.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C. The epidemiology of Type 2 diabetes mellitus in Greek adults: the ATTICA study. *Diabet Med* 2005 Nov; 22(11):1581-8.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou 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 Sep-Oct; 50(5):388-95.
- Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, Chrysohoou C, Skoumas I, Pitaraki E, Georgiopoulos GA, Nttertmani M, Christou A, Stefanadis C. Exploring the path of Mediterranean diet on 10-year incidence of cardiovascular disease: The ATTICA study (2002-2012). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014 Oct ; 5:1-9.

- 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). *HellenicJCardiol* 2007 Mar-Apr;48(2):55-63.
- 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 Dec; 16(8):559-68.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–1701.
- Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjønneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, van Duynhoven FJ, Hallmans G, Weinehall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008 Nov 13; 359(20):2105-20.
- Pitsavos C, Kourlaba G, Panagiotakos DB, Stefanadis C. Characteristics and in-hospital mortality of diabetics and nondiabetics with an acute coronary syndrome; the GRECS study. *Clin Cardiol* 2007 May; 30(5):239-44.
- Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Savage PJ, Levy D, Fox CS. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009 Apr 7; 119(13):1728-35.
- Pyorala K. Assessment of coronary heart disease risk in populations with different levels of risk *European Heart Journal* 2000; 21: 348–350.

- REDUCE-IT: a study of AMR101 to Evaluate Its Ability to Reduce Cardiovascular Events in High Risk Patients With Hypertriglyceridemia and on Statin. The Primary Objective is to Evaluate the Effect of 4 g/Day AMR101 for Preventing the Occurrence of a First Major Cardiovascular Event. Available at <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01492361>. [Last accessed December 2014].
- Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012 Sep 12; 308(10):1024-33.
- Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, Longoni P, Marzona I, Milani V, Silletta MG, Tognoni G, Marchioli R. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013 May 9; 368(19):1800-8.
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013 Oct; 34(39):3035-87.
- Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R, Covas MI, Corella D, Arós F, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011 Jan; 34(1):14-9.
- Schwingshackl L, Missbach B, König J, Hoffmann G. Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr* 2014 Aug 22:1-8.
- Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010 Nov; 92(5):1189-96.
- Towfighi A1, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med* 2009 Oct 26; 169(19):1762-6.
- Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. *Nutr Rev* 1997 Nov; 55(11 Pt1):383-9.

- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003 Jun 26; 348(26):2599-608.
- Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective study. *BMJ* 2009; 338: 26-29.
- Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol* 2012 Feb 1; 109(3):359-63.
- Willett WC, Sacks F, Trichopoulou A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, Trichopoulos D. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995 Jun; 61(6):1402-1406.
- 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.
- World Health Organization (WHO). Cardiovascular Diseases, Fact Sheet N 317, Updated March 2013. Available at (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>). [Last accessed November 2014].
- World Health Organization (WHO). Diabetes, Fact sheet N°312, Updated November 2014. Available at (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>). [Last accessed November 2014].
- World Health Organization (WHO). Fact Sheet High Blood Pressure. Available at (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/185917/Fact-sheet-World-Health-Day-2013-Eng-final.pdf?ua=1). [Last accessed November 2014].
- World Health Organization (WHO). Tobacco . Fact sheet N°339. Updated May 2014. Available at (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/>). [Last accessed November 2014].
- World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. Fact sheet N°311. Available at (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>). [Last accessed November 2014].
- World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic Report of a WHO Consultation .WHO Technical Report Series 894.2000
- World Health Organisation (WHO). Regional Office for Europe (2013). Highlights on health in Greece 2004. Available at

(http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0008/103220/GRE_Highlights.pdf?ua=1). [Last accessed November 2014].

Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007 Mar 31; 369(9567):1090-8.

Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated Hemoglobin in Relationship to Cardiovascular Outcomes and Death in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2012 7(8): e42551.

Zhou Y-H, Tang J-Y, Wu M-J, Lu J, Wei X .Effect of Folic Acid Supplementation on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2011; 6 (9):e25142

Γιαννόγλου Γ. Αθηροσκλήρυνση-Αρτηριοσκλήρυνση. Νόσοι των στεφανιαίων αγγείων. Παθήσεις του κυκλοφορικού συστήματος. Εσωτερική Παθολογία. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης .University Studio Press ;2004:473-483.

Μελιδώνης Α. Η επίδραση του ΣΔ στη παθογένεση της αθηρωμάτωσης. Μελιδώνης Α. Καρδιομεταβολικός κίνδυνος. Εκδόσεις Παριζιάνου; 2007: 471-486.

Νούτσου Μ.Η αθηροσκληρυντική διαδικασία. Μελιδώνης Α. Καρδιομεταβολικός κίνδυνος. Εκδόσεις Παριζιάνου 2007: 29-47.

Παναγιωτάκος Δ. Το μοντέλο της μελέτης Framingham Heart Study. Μεθοδολογία της έρευνας και της ανάλυσης δεδομένων για τις επιστήμες της υγείας. Εκδόσεις Διόνικος ; 2011: 108-112.