



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**«Μεσογειακή Δίαιτα, δείκτες φλεγμονής και 10ετής κίνδυνος
καρδιαγγειακής νόσου: επιδημιολογική μελέτη ΑΤΤΙΚΗ»**



Πτυχιακή Μελέτη

Ζάνα Αντέλα

Αθήνα 2014

Τριμελής επιτροπή

Δημοσθένης Β. Παναγιωτάκος, Καθηγητής Βιοστατιστικής - Επιδημιολογίας της Διατροφής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

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

Τζώρτζης Νομικός, Επίκουρος καθηγητής Βιοχημείας, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας- Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Δημοσθένη Παναγιωτάκο, που με εμπιστεύτηκε και μου ανέθεσε την συγκεκριμένη πτυχιακή μελέτη, καθώς και για την καθοδήγηση και το χρόνο που διέθεσε. Οι συμβουλές και οι γνώσεις που μου παρείχε ήταν πολύτιμες, καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της παρούσας μελέτης.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην οικογένεια μου, για τη στήριξη και την αγάπη που μου έχει δείξει όλα αυτά τα χρόνια.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους φίλους μου για την κατανόηση και την υποστήριξή τους.

Περιεχόμενα

Περίληψη	6
Abstract	8
Συντμήσεις.....	10
1. Καρδιαγγειακά νοσήματα	11
1.1 Ορισμός.....	11
1.2 Επιδημιολογία	12
1.3 Παθοφυσιολογία της νόσου: Ο ρόλος της φλεγμονής.....	13
1.3.1 Φυσιολογικός ρόλος ενδοθηλίου	14
1.3.2 Διαδικασία ανάπτυξης αθηρωματικής πλάκας.....	15
1.3.3 Ρήξη αθηρωματικής πλάκας.....	22
1.4 Κλασσικοί παράγοντες κινδύνου.....	23
1.4.1 Μεταβολικοί παράγοντες κινδύνου.....	24
1.4.2 Συμπεριφοριστικοί παράγοντες κινδύνου.....	31
1.4.3 Άλλοι παράγοντες	36
2. Δείκτες φλεγμονής	37
2.1 Προφλεγμονώδεις δείκτες.....	38
2.1.1 Λιποπρωτεϊνική φωσφολιπάση A2/ Lp-PLA2.....	38
2.1.2 TNF-α και IL-1	40
2.2 Φλεγμονώδη ερεθίσματα με επίδραση στο ήπαρ.....	41
2.2.1 IL-6.....	41
2.3 Πρωτεΐνες οξείας φάσης.....	42
2.3.1 C-αντιδρώσα πρωτεΐνη/ CRP	42
2.3.2 Αμυλοειδές A του ορού/ SAA.....	45
2.3.3 Ινωδογόνο.....	47
2.4 Άλλοι Δείκτες που σχετίζονται με τη φλεγμονή.....	48
2.4.1 Αριθμός Λευκοκυττάρων/WBC	48
2.4.2 Ομοκυστεΐνη.....	49
3. Μεσογειακή διατροφή.....	52
3.1 Ορισμός.....	52
3.2 Πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής.....	54
3.3 Μεσογειακή διατροφή και καρδιαγγειακή νόσος.....	57

4. Σκοπός	60
5. Μεθοδολογία	60
5.1 Δείγμα της μελέτης.....	60
5.2 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά.....	62
5.2.1 Κοινωνικοοικονομικές μεταβλητές.....	62
5.2.2 Αποτίμηση τρόπου ζωής.....	63
5.2.3 Διατροφικές συνήθειες	65
5.2.3.1 Διατροφική αξιολόγηση.....	65
5.2.3.2 Δείκτης αποτίμησης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή (MedDietScore)	66
5.2.4 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά	69
5.2.5 Κλινικά χαρακτηριστικά.....	69
5.2.6 Εργαστηριακές μετρήσεις.....	70
5.3 Στατιστική ανάλυση	72
6. Αποτελέσματα	74
7. Συζήτηση.....	86
8. Βιβλιογραφία.....	91

Περίληψη

Σκοπός: Η μελέτη της σχέσης μεταξύ της Μεσογειακής Διατροφής, και των πιο διαδεδομένων δεικτών φλεγμονής, με την 10-ετή επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου.

Υλικό-Μέθοδος: Η μελέτη «ΑΤΤΙΚΗ», μια επιδημιολογική έρευνα καταγραφής και παρακολούθησης της υγείας του πληθυσμού, καθώς και των παραγόντων που την επηρεάζουν, στην ευρύτερη περιοχή της Αττικής. Στη μελέτη συμμετείχαν 3042 ενήλικα άτομα, 1514 άνδρες και 1528 γυναίκες, χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Στα άτομα της μελέτης μέσω ερωτηματολογίων έγινε καταγραφή των κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών, του ιατρικού ιστορικού, των διατροφικών συνηθειών, των επιπέδων της φυσικής δραστηριότητας και των καπνιστικών συνηθειών. Επίσης πραγματοποιήθηκε μέτρηση ανθρωπομετρικών στοιχείων, μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και αιμοληψία για βιοχημική ανάλυση. Η αξιολόγηση της προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή έγινε μέσω του διατροφικού δείκτη MedDietScore, που παίρνει τιμές από 0-55. Μεγαλύτερη βαθμολογία σημαίνει μεγαλύτερη προσκόλληση στο πρότυπο της Μεσογειακής Διατροφής.

Αποτελέσματα: Η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στη 10-ετία ήταν 14,9%, εκ των οποίων το 38,8% των περιπτώσεων αφορούσε γυναίκες, και το 61,2% αφορούσε άνδρες. Ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή, των ατόμων που εμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο (MedDietScore: 22,8), ήταν μικρότερος συγκριτικά με αυτών που δεν εμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο (MedDietScore: 26,4), ($p < 0,001$). Επίσης, φάνηκε η τάση της Μεσογειακής διατροφής να ασκεί προστατευτική επίδραση στην εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου, με πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία, το φύλο, την υπερχοληστερολαιμία, την υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη και την παχυσαρκία, ωστόσο η σχέση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Για κάθε 1 μονάδα αύξησης του MedDietScore, μειώνεται η πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά 1,9% ($\Sigma\Lambda = 0,981$, 95% $\Delta E = 0,955-1,009$). Τα επίπεδα της CRP στα άτομα που εμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο ήταν υψηλότερα (2,4 mg/L), σε σχέση με αυτούς που δεν την εμφάνισαν (1,89 mg/L), ($p = 0,020$). Τα επίπεδα της IL-6 ήταν υψηλότερα στα άτομα που εμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο (1,64 pg/mL), σε σχέση με αυτούς που δεν εμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο (1,44 pg/mL), ($p < 0,001$).

Επιπλέον, η CRP σχετίστηκε θετικά με την 10-ετή επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου, αύξηση της CRP κατά 1mg/L, σχετίστηκε με αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά 5,8% ($\Sigma\Lambda=1,058$, 95% $\Delta E=0,998-1,121$).

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα της μελέτης ενισχύουν τα ευρήματα προηγούμενων μελετών, τόσο για την πιθανή προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, όσο και για και τη θετική συσχέτιση της CRP, με την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.

Λέξεις κλειδιά: Μεσογειακή Διατροφή, δείκτες φλεγμονής, επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου

Abstract

Objectives: The evaluation of the relationship between the Mediterranean diet, and the most widely used markers of inflammation, with the 10-year incidence of cardiovascular disease.

Methods: The "ATTICA" study, is an epidemiological research of recording and monitoring the health of the population, and the factors that affect it. The study involved 1,514 adult men, and 1,528 adult women from the Attica area of Greece, without prior cardiovascular disease, who were randomly enrolled. Through questionnaires were recorded socio-demographic characteristics, medical history, dietary habits, levels of physical activity, and smoking habits. Also took anthropometric measurement, blood pressure measurement and blood sampling for biochemical analysis. Adherence to the Mediterranean diet was assessed by the dietary index MedDietScore (range 0-55), that incorporated the inherent characteristics of this diet. Higher values of the score meant closer adherence to the Mediterranean diet.

Results: The 10-year incidence of cardiovascular disease was 14.9 %, of which 38.8 % were women, and 61.2 % males. It was shown that the group of people who didn't develop cardiovascular disease had a greater adherence to the Mediterranean diet (MedDietScore: 26,4), compared to those who developed cardiovascular disease (MedDietScore: 22,8), ($p < 0,001$). The Mediterranean diet tends to have a protective effect on the incidence of cardiovascular disease, but this relationship did not appear to be statistically significant. For each unit increment in MedDietScore, the likelihood of developing cardiovascular disease is decreased by 1.9% ($OR=0.981$, 95% $CI = 0.955$ to 1.009). CRP levels in those who developed cardiovascular disease were higher (2,4 mg/L), compared to those who did not (1,89 mg/L), ($p = 0,020$). The level of IL-6 was higher in those who developed cardiovascular disease (1,64 pg/mL), compared to those who did not develop cardiovascular disease (1,44 pg/mL), ($p < 0,001$). Also, CRP was positively correlated with the 10-year incidence of cardiovascular disease. Moreover, an increment of 1mg/L in CRP levels, was associated with a 5.8% increment in the likelihood of occurring a cardiovascular disease event ($OR=1.058$, 95% $CI=0.998$ to 1.121).

Conclusions: The results of this study confirmed the possible protective effect of the Mediterranean diet on the occurrence of cardiovascular disease, and the positive correlation of CRP with the occurrence of cardiovascular disease.

Key words: Mediterranean diet, markers of inflammation, 10-year incidence of cardiovascular disease

Συντμήσεις

OEM: Οξύ Έμφραγμα του μυοκαρδίου

ΟΣΣ: Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση

ΣΝ: Στεφανιαία νόσος

CVDs: Καρδιαγγειακά νοσήματα

eNOS: συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου

ICAMs: Διακυτταρικά συνδετικά μόρια προσκόλλησης

IL-1,-6 : Ιντερλευκίνη-1, -6

Lp-PLA2: Λιποπρωτεϊνική φωσφολιπάση A2

M-CSF: Παράγοντας διέγερσης αποικίας μακροφάγων

MCP-1: Μονοκύτταρη χημειοελκτική πρωτεΐνη 1

MMPs: Μεταλλοπρωτεϊνάσες

NO: μονοξείδιο του αζώτου

PAF: Παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων

PAI-1 : Αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου

PDGF: Αυξητικός παράγοντας προερχόμενος από αιμοπετάλια

SAA: Αμυλοειδές Α του ορού

SMCs: Λεία μυϊκά κύτταρα

TGF-β: Αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β

TNF-α: Παράγοντας νέκρωσης όγκου α

VCAMs: Αγγειακά μόρια προσκόλλησης

WBC: Αριθμός λευκοκυττάρων

1. Καρδιαγγειακά νοσήματα

1.1 Ορισμός

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα (CVDs), περιλαμβάνουν παθήσεις της καρδιάς, των αιμοφόρων αγγείων και αγγειακές παθήσεις του εγκεφάλου. Διακρίνονται σε:

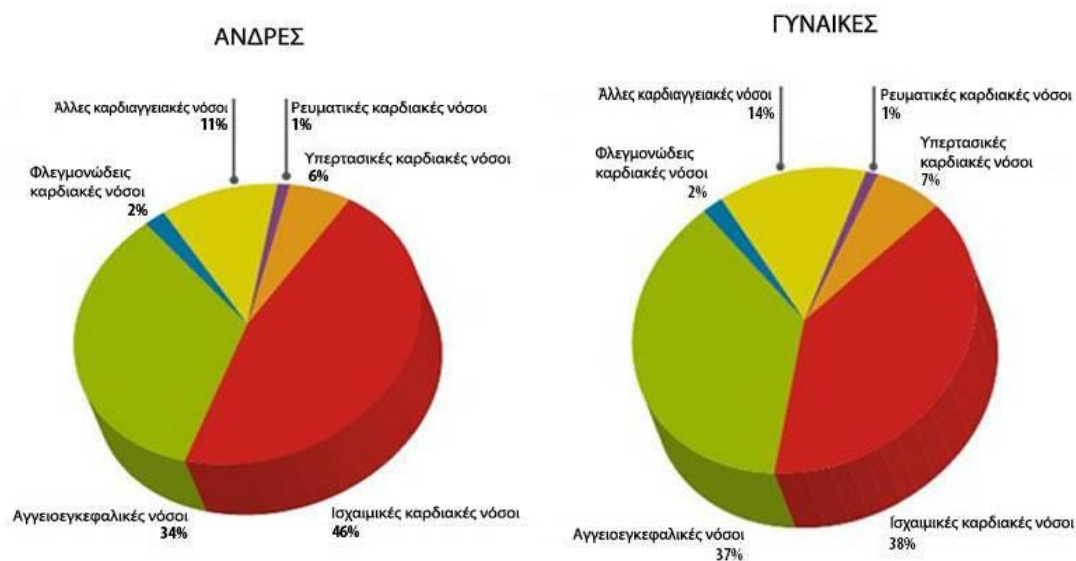
(α) Καρδιαγγειακά νοσήματα λόγω αθηροσκλήρωσης:

- ❖ ισχαιμική καρδιοπάθεια ή στεφανιαία νόσος, αποτελεί νόσο των αγγείων που τροφοδοτούν την καρδιά, και εκδηλώνεται με καρδιακή προσβολή,
- ❖ αγγειοεγκεφαλική νόσος, αποτελεί νόσο των αγγείων που τροφοδοτούν τον εγκέφαλο, και εκδηλώνεται με εγκεφαλικό επεισόδιο,
- ❖ περιφερική αγγειακή νόσος, αποτελεί νόσο των αγγείων που τροφοδοτούν τα άκρα.

(β) Άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα:

- ❖ συγγενής καρδιοπάθεια, χαρακτηρίζεται από συγγενείς δυσπλασίες της καρδιακής δομής,
- ❖ ρευματική καρδιακή νόσος, προκαλείται από βλάβη των μυών και των βαλβίδων της καρδιάς λόγω ρευματικού πυρετού, μετά από στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα/αμυγδαλίτιδα,
- ❖ μυοκαρδιοπάθειες, χαρακτηρίζονται από διαταραχές στη λειτουργία του καρδιακού μυός,
- ❖ καρδιακές αρρυθμίες, προκαλούνται από διαταραχές του συστήματος ηλεκτρικής αγωγιμότητας της καρδιάς.

Η αθηροσκλήρωση είναι μια πολύπλοκη παθολογική διεργασία, και φαίνεται πως είναι υπεύθυνη για μεγάλο ποσοστό των CVDs παγκοσμίως. Αποτελεί υποκείμενη αιτία της ασθένειας στα αιμοφόρα αγγεία, και οδηγεί σε στεφανιαία καρδιακή νόσο (καρδιακή προσβολή) και αγγειοεγκεφαλική νόσο (εγκεφαλικό επεισόδιο) (Εικόνα 1) (WHO, 2011).



Εικόνα 1: Η παγκόσμια κατανομή των θανάτων από καρδιαγγειακή νόσο που οφείλεται σε καρδιακή προσβολή, εγκεφαλικό επεισόδιο και άλλες μορφές καρδιαγγειακής νόσου σε άνδρες (αριστερά), και σε γυναίκες (δεξιά), το έτος 2008 (WHO, 2011).

1.2 Επιδημιολογία

Παγκοσμίως, τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι η σημαντικότερη αιτία θνησιμότητας και εκτιμάται ότι θα παραμείνει. Μάλιστα, ο αριθμός των θανάτων με καρδιαγγειακά αίτια αναμένεται ότι θα αυξηθεί και θα φτάσει τα 23,3 εκατομμύρια έως το 2030 (Mathers and Loncar, 2006). Για το έτος 2008, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), το 30% της συνολικής παγκόσμιας θνησιμότητας οφείλονταν στα CVDs, που μεταφράζεται ως 17,3 εκατομμύρια θάνατοι (εκ των οποίων 7,5 εκατομμύρια γυναίκες, και 6,6 εκατομμύρια άνδρες άνω των 60 ετών). Επιπλέον, περίπου 7,3 εκατομμύρια οφείλονταν σε στεφανιαία νόσο και 6,2 εκατομμύρια σε εγκεφαλικό επεισόδιο (WHO, 2011).

Στην Ευρώπη, η καρδιαγγειακή θνησιμότητα έχει μειωθεί σημαντικά (Perk et al., 2012). Παρ' όλα αυτά φαίνεται πως αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου για τις γυναίκες σε όλες τις ευρωπαϊκές χώρες (Panico and Mattiello, 2010), καθώς και για τους άνδρες στην πλειοψηφία των χωρών αυτών. Κάθε χρόνο 4 εκατομμύρια θάνατοι στην Ευρώπη αποδίδονται στα καρδιαγγειακά νοσήματα, που αντιστοιχούν στο 47%

της συνολικής θνησιμότητας (52% στις γυναίκες, και 42% στους άνδρες). Επιπλέον, υπολογίζεται ότι πάνω από το 80% της συνολικής καρδιαγγειακής θνησιμότητας, εμφανίζεται στις ανεπτυγμένες χώρες (Perk et al., 2012). Προκειμένου να δοθεί μια πιο σαφής εικόνα για τη βαρύτητα της κατάστασης, αναφέρεται ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα επιβαρύνουν την οικονομία της ΕΕ κατά 196 δισεκατομμύρια ευρώ περίπου, κάθε χρόνο (European Cardiovascular Disease Statistics, 2012).

Για την Ελλάδα, σύμφωνα με δεδομένα από τον ΠΟΥ, η συνολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα για το έτος 2008 ήταν 48% (WHO, 2011). Ενώ πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με την Ελληνική Στατιστική Αρχή για το έτος 2008, περίπου το 44,5% της συνολικής θνησιμότητας, οφείλονταν σε καρδιακά νοσήματα και σε νόσους των αγγείων του εγκεφάλου, δηλαδή 48.076 θάνατοι σε σύνολο 107.979 θανάτων (ΕΛ.ΣΤΑΤ., 2013).

1.3 Παθοφυσιολογία της νόσου: Ο ρόλος της φλεγμονής

Η αθηροσκλήρωση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διεργασία, η οποία αναγνωρίζεται ως η παθολογική βάση των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Libby, 2002). Πιο συγκεκριμένα, είναι μια νόσος του αρτηριακού τοιχώματος που εμφανίζεται σε ευπαθή σημεία των μεγάλων και μεσαίων αρτηριών, και οδηγεί στην προοδευτική απόφραξη τους. Οι αθηροσκληρωτικές βλάβες ξεκινούν στον έσω χιτώνα, και σταδιακά επηρεάζουν ολόκληρο το αρτηριακό τοίχωμα, συμπεριλαμβανομένου του μέσου και έξω χιτώνα (Insull, 2009).

Οι σχηματιζόμενες αθηροσκληρωτικές πλάκες, είναι τοπικές ασύμμετρες παχύνσεις του έσω χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος, και αποτελούνται από διάφορους τύπους κυττάρων, συστατικά του συνδετικού ιστού, λιπίδια και κυτταρικά θραύσματα. Φλεγμονώδη κύτταρα και κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που προέρχονται από την αιματική κυκλοφορία, είναι βασικά συστατικά της πλάκας μαζί με αγγειακά ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα (Chapman, 2007).

Η αθηροσκλήρωση είναι σήμερα γενικά αποδεκτή ως μια φλεγμονώδης νόσος. Αφού, είναι γνωστή η παρουσία τοπικής φλεγμονής κατά το σχηματισμό των πλακών, όπως και η παρουσία μακροφάγων και άλλα ανοσοαρμόδιων κυττάρων στις αλλοιώσεις από τα πρώιμα στάδια., καθώς και ο ρόλος της στην αποδυνάμωση του ινώδους περιβλήματος της προηγμένης πλάκας (Lind, 2003). Παρ' όλο που οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί πίσω από την αθηροσκλήρωση δεν είναι πλήρως κατανοητοί, η εναπόθεση λιπιδίων, το οξειδωτικό στρες, η αγγειακή φλεγμονή, η διαφοροποίηση των λείων μυϊκών κυττάρων, και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία διαδραματίζουν πρωταγωνιστικό ρόλο στη διαμόρφωση, εξέλιξη, και ρήξη της αθηρωματικής πλάκας (Badimon et al., 2010).

Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η διαδικασία της αθηρογένεσης ξεκινάει από νεαρή ηλικία (Wong et al., 2012). Επιπλέον, επιταχύνεται σημαντικά από την ταυτόχρονη παρουσία βασικών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, όπως η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, το κάπνισμα και η σπλαχνική παχυσαρκία, μέσω της επίδρασής τους στο ενδοθήλιο του αρτηριακού τοιχώματος (Chapman, 2007). Από το συνδυασμό διαφόρων γενετικών, περιβαλλοντικών, και συμπεριφοριστικών παραγόντων, η προκύπτουσα απόφραξη των αγγείων μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, με έμφραγμα του μυοκαρδίου και αιφνίδιο θάνατο (Wong et al., 2012).

1.3.1 Φυσιολογικός ρόλος ενδοθηλίου

Το ενδοθήλιο αποτελεί την επιφάνεια που καλύπτει το τοίχωμα του αγγείου, και έρχεται σε απευθείας επαφή με το αίμα που κυκλοφορεί στον αρτηριακό αυλό. Φυσιολογικά τα ενδοθηλιακά κύτταρα διατηρούν έναν χαλαρό αγγειακό τόνο, και χαμηλά επίπεδα οξειδωτικού στρες, μέσω της απελευθέρωσης μεσολαβητών όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO), η προστακυκλίνη (PGI₂) και η ενδοθηλίνη (ET-1), καθώς και μέσω του ελέγχου της τοπικής δραστηριότητας της αγγειοτενσίνης-II. Το ενδοθήλιο επίσης, ρυθμίζει ενεργά την αγγειακή διαπερατότητα σε συστατικά του πλάσματος, την συσσώρευση των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων, μειώνει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης ώστε να αποφευχθεί η διείσδυση των μακροφάγων, και

επιβραδύνει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων. Αναστέλλει επίσης την πήξη, μέσω της αναστολής της έκφρασης μιας προ-θρομβωτικής πρωτεΐνης, του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1), προάγει την ινωδόλυση και συμμετέχει ενεργά στις ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις.

Οι μηχανισμοί αυτοί είναι τελικά προστατευτικοί έναντι της αθηροσκλήρωσης (Landmesser et al., 2004), και οφείλονται κυρίως στο ένζυμο ενδοθηλιακή συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS), που ρυθμίζει τη σύνθεση και απελευθέρωση του NO, το οποίο εμποδίζει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης ICAM-1, VCAM-1 (θα αναφερθούν παρακάτω), αποτρέπει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και επάγει την αγγειοδιαστολή (Badimon et al., 2011).

1.3.2 Διαδικασία ανάπτυξης αθηρωματικής πλάκας

Ενεργοποίηση ενδοθηλίου



Εικόνα 2: Παράγοντες κινδύνου που εμπλέκονται στην επαγωγή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και η φλεγμονώδης αντίδραση στις αρτηρίες (Chapman, 2007).

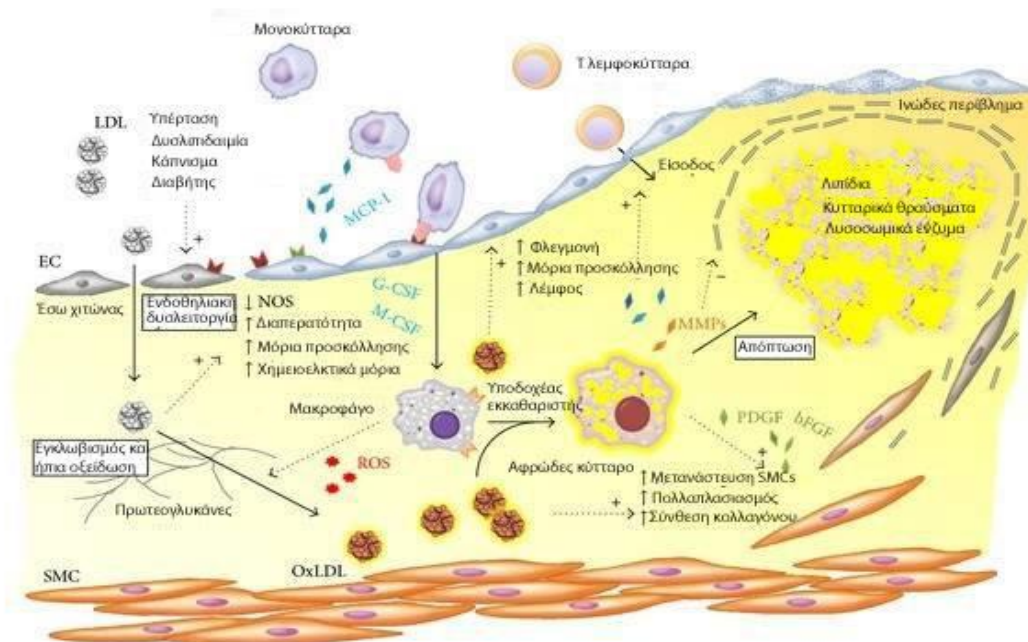
Η απώλεια της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου, γνωστή ως ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, είναι ένα πρώιμο στάδιο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σχετίζεται με αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης, αυξημένη σύνθεση προφλεγμονωδών και προ-θρομβωτικών παραγόντων, αυξημένο

οξειδωτικό στρες, και ανώμαλη ρύθμιση του αγγειακού τόνου, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε λειτουργικές εκδηλώσεις συμπεριλαμβανομένης και της μειωμένης αγγειοδιαστολής (Sitia et al., 2010).

Προ-φλεγμονώδη ερεθίσματα, στα οποία συμπεριλαμβάνονται, η κατανάλωση δίαιτας υψηλής σε κορεσμένα λιπαρά, η υπερχοληστερολαιμία, η παχυσαρκία, η υπεργλυκαιμία, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υπέρταση, και το κάπνισμα, οδηγούν στην ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων και τελικά την ανεπάρκεια του eNOS, που αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (Badimon et al., 2011). Επιπλέον, τα παραπάνω ερεθίσματα πυροδοτούν την έκφραση στο ενδοθήλιο μορίων προσκόλλησης, όπως οι P και E σελεκτίνες, τα διακυτταρικά συνδετικά μόρια προσκόλλησης (intercellular adhesion molecules-ICAMs), και τα αγγειακά μόρια προσκόλλησης (vascular cell adhesion molecules-VCAMs), που δρουν ως υποδοχείς για τα μονοκύτταρα και T-κύτταρα. Ιδίως το VCAM-1, δεσμεύει τους τύπους των λευκοκυττάρων που ανευρίσκονται στα αρχικά στάδια της αθηρωμάτωσης, δηλαδή τα μονοκύτταρα και τα T λεμφοκύτταρα (Packard and Libby, 2008),(Kaperonis et al., 2006).

Οι αθηροσκληρωτικές βλάβες συχνά δημιουργούνται σε διακλαδώσεις των αρτηριών. Οι περιοχές αυτές χαρακτηρίζονται από διαταραγμένη ροή του αίματος, και χαμηλές τιμές διατμητικής τάσης, που έχουν σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη δραστηριότητα των ενδοθηλιακών αθηροπροστατευτικών μορίων όπως το NO, ενώ παράλληλα ευνοείται η περιφερειακή έκφραση του VCAM-1. Αναταράξεις και ανώμαλες τιμές διατμητικής τάσης, μπορούν να αυξήσουν την παραγωγή του ICAM-1, και να προωθήσουν την παραγωγή πρωτεογλυκανών από τα αρτηριακά λεία μυϊκά κύτταρα, δίνοντας τους την ικανότητα δέσμευσης λιποπρωτεϊνών, οι οποίες μετά την οξείδωσή τους προωθούν τη φλεγμονώδη απόκριση στις θέσεις σχηματισμού πλάκας (Packard and Libby, 2008),(Kaperonis et al., 2006).

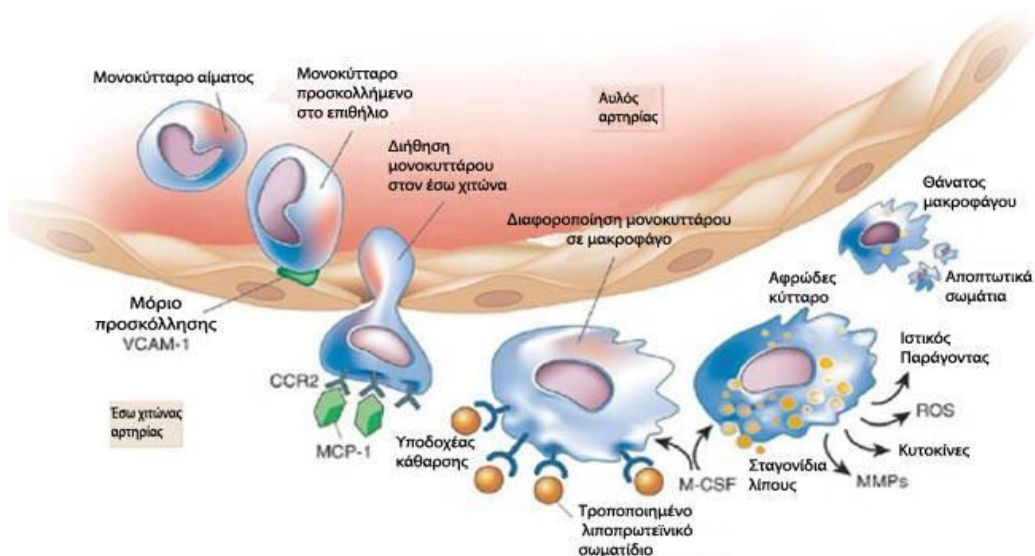
Κατακράτηση και οξείδωση λιποπρωτεϊνών



Εικόνα 3: Η διαδικασία δημιουργίας αθηροσκληρωτικής πλάκας, σύμφωνα με την οξειδωτική υπόθεση (Maiolino et al., 2013).

Πιο συγκεκριμένα, η είσοδος των σωματιδίων της LDL στο αρτηριακό τοίχωμα, ακολουθούμενη από την κατακράτηση τους μέσω της σύνδεσης της απολιποπρωτεΐνης B100 σε πρωτεογλυκάνες της εξωκυττάριας ουσίας, φαίνεται να αποτελεί παράγοντα έναρξης της πρώιμης αθηρογένεσης. Τα σωματίδια της LDL που έχουν παγιδευτεί υπενδοθηλιακά στην εξωκυττάρια ουσία του έσω χιτώνα, οξειδώνονται ήπια από τα κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος, διατηρώντας την ικανότητα σύνδεσής τους με τον υποδοχέα της LDL και άσκησης των προ-αθηρογόνων επιδράσεών τους. Τέτοιες επιδράσεις, συμπεριλαμβάνουν τη διέγερση των κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος για την παραγωγή της χημειοελκτικής πρωτεΐνης MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), κοκκιοκυττάρων, του παράγοντα διέγερσης M-CSF (macrophage-colony stimulating factor) κ.α. (Maiolino et al., 2013).

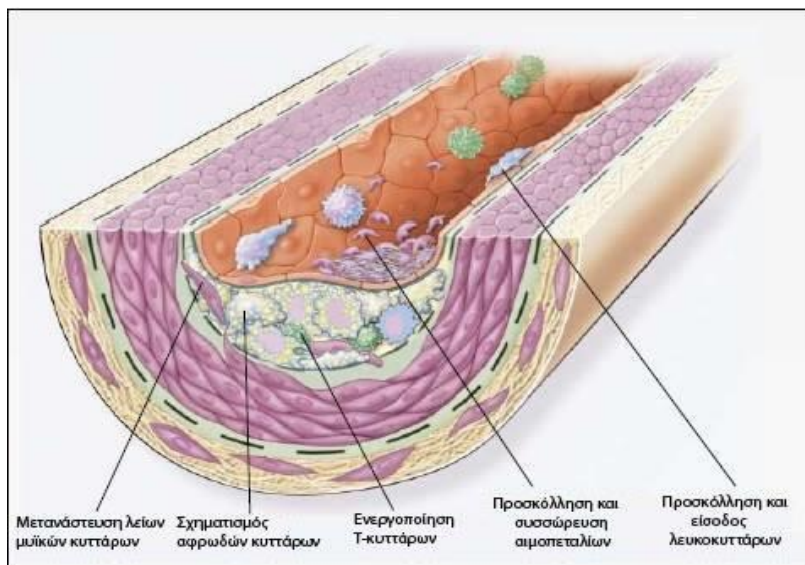
Διήθηση μονοκυττάρων στον υπενδοθηλιακό χώρο



Εικόνα 4: Τα μονοκύτταρα στην αθηρογένεση (Libby et al., 2010)

Με την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα, αρχίζει η μετανάστευση τους στον έσω χιτώνα, με τη βοήθεια πολλών χημειοελκτικών μορίων. Η χημειοελκτική πρωτεΐνη MCP-1, που παράγεται από τα κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος σε απόκριση προς τις τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες, φαίνεται να είναι υπεύθυνη για την μετανάστευση των μονοκυττάρων στον έσω χιτώνα, αφού αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα CCR2. Η πρόσληψη των μονοκυττάρων γίνεται με διαπίδυση μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα μονοκύτταρα επάγουν τη μεγάλη αύξηση της παραγωγής μιας μεταλλοπρωτεϊνάσης, της MMP-9 (monocyte matrix metalloproteinase-9), η οποία επιτρέπει την διήθηση των λευκοκυττάρων διαμέσου του ενδοθηλίου. Εντός του έσω χιτώνα, τα μονοκύτταρα ωριμάζουν σε μακροφάγα (Packard and Libby, 2008),(Libby et al., 2010). Μια άλλη κατηγορία των χημειοελκτικών T κυττάρων βοηθά την είσοδο των λεμφοκυττάρων στον έσω χιτώνα (Libby et al., 2002).

Διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε λιπιδοφάγα μακροφάγα και σχηματισμός λιπώδους γράμμωσης στο αγγείο



Εικόνα 5: Σχηματισμός λιπώδους γράμμωσης στην αθηροσκλήρωση (Ross, 1999).

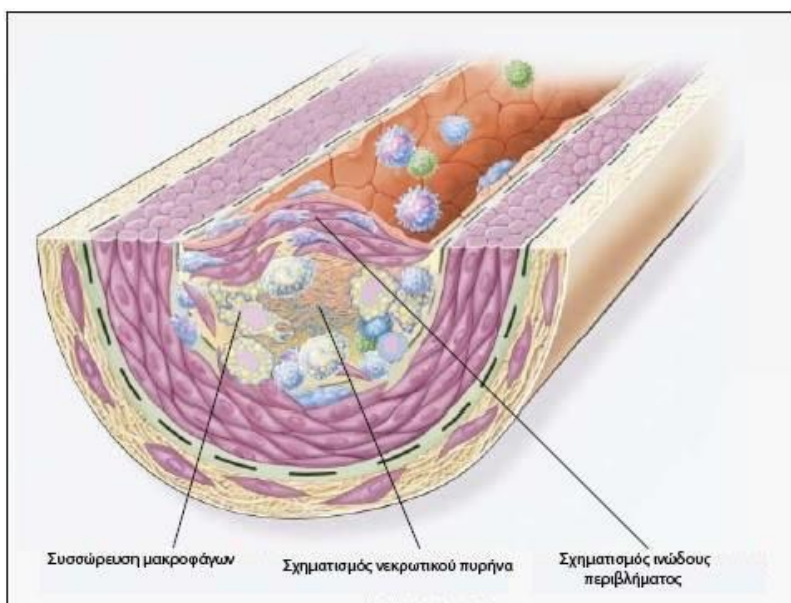
Εντός του έσω χιτώνα, τα μονοκύτταρα ωριμάζουν σε μακροφάγα υπό την επίδραση του παράγοντα διέγερσης M-CSF, ο οποίος υπερεκφράζεται σε περιπτώσεις φλεγμονής, και αυξάνει την έκφραση υποδοχέων εκκαθαριστών (scavenger receptors) για τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες στην επιφάνειά τους (Packard and Libby, 2008). Από τους υποδοχείς αυτούς έχει φανεί πειραματικά ότι οι SR-A και CD36 παίζουν σημαντικό ρόλο ποσοτικά στην αθηροσκλήρωση (Falk, 2006). Επίσης, ο M-CSF οδηγεί στον πολλαπλασιασμό των μακροφάγων, τα οποία είναι σε θέση να προωθήσουν την περαιτέρω οξείδωση τη LDL, μέσω της μυελοϋπεροξειδάσης και των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS-reactive oxygen species).

Η πλήρως οξειδωμένη LDL χαρακτηρίζεται από αυξημένο αρνητικό φορτίο απολιποπρωτεΐνης B100, αναγνωρίζεται από τους υποδοχείς εκκαθαριστές των μακροφάγων, και προσλαμβάνεται από αυτούς προς σχηματισμό αφρώδων κυττάρων, το σήμα κατατεθέν της αθηροσκληρωτικής βλάβης. Οι υποδοχείς που προσλαμβάνουν την οξειδωμένη LDL, σε αντίθεση με τους υποδοχείς που προσλαμβάνουν την μη οξειδωμένη LDL, δεν υπόκεινται σε προς τα κάτω ρύθμιση ως απάντηση προς την

αύξηση της ενδοκυτταρικής χοληστερόλης, γεγονός αυτό εξηγεί γιατί ο σχηματισμός των αφρωδών κυττάρων πραγματοποιείται με οξειδωμένη LDL και όχι με φυσιολογικά μόρια LDL (Maiolino et al., 2013).

Η συγκέντρωση αφρωδών κυττάρων είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα και των πρώιμων και των αναπτυγμένων αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων. Τα μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν συνεχώς λιποπρωτεΐνες, μέχρι τη στιγμή της απόπτωσης και νέκρωσής τους. Το αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας είναι ο σχηματισμός "λιπώδους γράμμωσης" στο αγγείο, που είναι το χαρακτηριστικό πρώιμο στάδιο της αθηροσκλήρωσης. Ο παράλληλος πολλαπλασιασμός των μακροφάγων ενισχύει τη φλεγμονώδη απόκριση μέσω της έκκρισης πολυάριθμων αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α (TNF- α) και η ιντερλευκίνη 1 β (IL-1 β) (Packard and Libby, 2008), (Lee and Choudhury, 2007).

Μετανάστευση και πολλαπλασιασμός λείων μυϊκών κυττάρων και σχηματισμός ινολιπώδους πλάκας



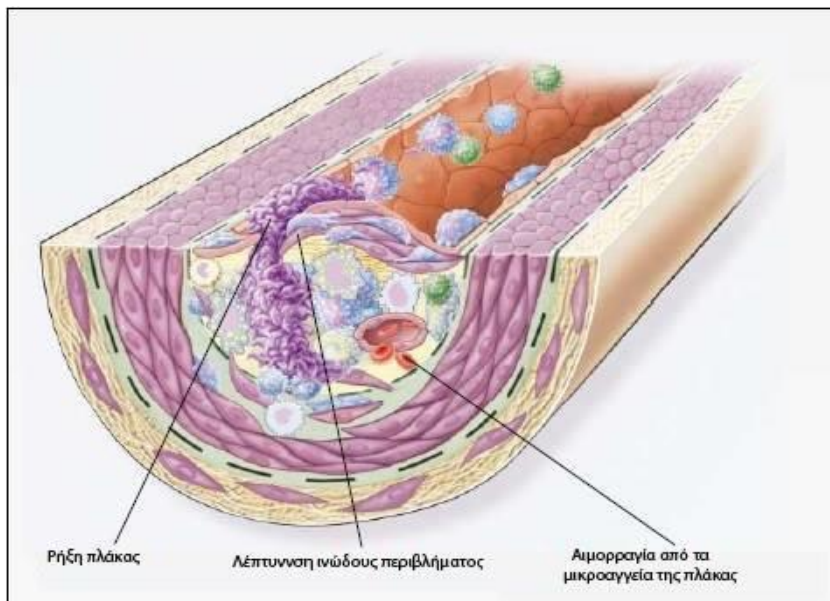
Εικόνα 6: Σχηματισμός ινολιπώδους πλάκας (Ross, 1999).

Λαμβάνοντας υπόψη ότι η συσσώρευση των αφρωδών κυττάρων, χαρακτηρίζει τις "λιπώδεις γραμμώσεις", η εναπόθεση ινώδους ιστού ορίζει την πιο προχωρημένη αθηροσκληρωτική βλάβη.

Τα ενεργοποιημένα T-κύτταρα στις περιοχές λιπώδους γράμμωσης, μαζί με κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος, εκκρίνουν κυτοκίνες (TNF- β , ιντερφερόνη- γ), ινωδογονικούς μεσολαβητές και αυξητικούς παράγοντες που μπορούν να προωθήσουν την μετανάστευση και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων (Smooth muscle cells-SMCs) και την κατασκευή μιας πυκνής εξωκυττάριας ουσίας γύρω τους.

Πρόκειται κυρίως, για τον αυξητικό παράγοντα προερχόμενο από αιμοπετάλια (Platelet Derived Growth Factor, PDGF) και τον αυξητικό παράγοντα μετασχηματισμού β (Transforming Growth Factor β , TGF- β). Ο PDGF απελευθερώνεται από ενεργοποιημένα μακροφάγα και ενδοθηλιακά κύτταρα, και οδηγεί στη μετανάστευση των SMCs από τον μέσο στον έσω χιτώνα (μέσω αποικοδόμησης της εξωκυττάριας ουσίας που προκαλείται από την MMP-9 και άλλες πρωτεϊνάσες), και στον πολλαπλασιασμό τους. Από τη άλλη πλευρά, υπό την επίδραση του TGF- β , τα SMCs πολλαπλασιάζονται στον έσω χιτώνα, και εκκρίνουν πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας, όπως το κολλαγόνο και η ελαστίνη. Ταυτόχρονα, τα SMCs εκκρίνουν παράγοντες που προσελκύουν πρόσθετα μονοκύτταρα. Σταδιακά, η λεγόμενη προχωρημένη αθηροσκληρωτική βλάβη σχηματίζεται, με τον χαρακτηριστικό πυρήνα λιπιδίων και νεκρωτικού ιστού, ο οποίος καλύπτεται από ένα ινώδες κάλυμμα (Packard and Libby, 2008),(Kaperonis et al., 2006).

1.3.3 Ρήξη αθηρωματικής πλάκας



Εικόνα 7: Ρήξη ασταθούς αθηροσκληρωτικής πλάκας (Ross, 1999).

Η ρήξη της πλάκας και η επακόλουθη θρόμβωση συνήθως προκαλούν οξείες αθηροσκληρωτικές επιπλοκές. Φαίνεται πλέον ότι η φλεγμονώδης ενεργοποίηση, και όχι τόσο ο βαθμός της στένωσης, καθιστά την αθηρωματική πλάκα επιρρεπή σε ρήξη, δημιουργία θρόμβου και σε επακόλουθη ισχαιμία των ιστών.

Τα βασικά ιστολογικά χαρακτηριστικά στις θέσεις των πλακών που έχουν υποστεί ρήξη, είναι η ένδεια SMCs και ο αυξημένος αριθμός μακροφάγων. Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές μπορούν να αναστείλλουν τη σύνθεση του κολλαγόνου και να προκαλέσουν την έκφραση των κολλαγενασών (ένζυμα που διασπούν το κολλαγόνο) από τα αφρώδη κύτταρα εντός του έσω χιτώνα. Πιο συγκεκριμένα, η IF- γ που εκκρίνεται από ενεργοποιημένα T κύτταρα, αναστέλλει την παραγωγή κολλαγόνου από τα SMCs.

Τα T λεμφοκύτταρα μπορούν επίσης να συμβάλλουν στον έλεγχο της κολλαγονόλυσης, εκκρίνοντας CD40L και IL-1, που επάγουν την απελευθέρωση κολλαγενασών από τα μακροφάγα, όπως είναι η MMP-1, -8, και -13. Επιπλέον, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι και η MMP-9 παίζει σημαντικό ρόλο σε διάφορα στάδια της αθηροσκλήρωσης, αφού φαίνεται πως συμβάλλει στην

απορρύθμιση της εξωκυττάριας ουσίας που οδηγεί σε ρήξη της πλάκας, ενώ προάγει και τον σχηματισμό θρόμβου μέσω αύξησης της έκφρασης του ιστικού παράγοντα (tissue factor) από τα μακροφάγα, και τη μεσολαβούμενη από αυτόν ενεργοποίηση του "καταρράκτη πήξης".

Αυτή η ανισορροπία μειώνει την περιεκτικότητα του ινώδους καλύμματος σε κολλαγόνο, καθιστώντας το αδύναμο και επιρρεπές σε ρήξη. Έτσι, όταν προκληθεί ρήξη της ινώδους κάψας, ο ιστικός παράγοντας που επάγεται από την ενεργοποίηση της φλεγμονώδους διαδικασίας, ενεργοποιεί την δημιουργία θρόμβου, που προκαλεί οξείες αθηροσκληρωτικές επιπλοκές. Κλινικά, αυτό μπορεί να μεταφραστεί σε ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Όμως η μοίρα της ρήξης μιας πλάκας καθορίζεται από τις συγκεντρώσεις του (PAI-1) και του ινωδογόνου στο κυκλοφορούν αίμα (Packard and Libby, 2008).

1.4 Κλασσικοί παράγοντες κινδύνου

Ο όρος παράγων κινδύνου, περιγράφει τα χαρακτηριστικά υγιών ατόμων, που σχετίζονται με τρόπο ανεξάρτητο με την μετέπειτα εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, και τα χαρακτηριστικά ατόμων με ήδη διαγνωσμένη καρδιαγγειακή νόσο, που συμβάλλουν στην εξέλιξη και στην πρόγνωση της (Wood, 2001).

Η ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου είναι μια πολυπαραγοντική διαδικασία, στην οποία συμβάλλουν ορισμένοι βιολογικοί, κλινικοί, γενετικοί, περιβαλλοντικοί, ψυχολογικοί, και συμπεριφοριστικοί παράγοντες, εξηγώντας την αιτιολογία της σε ποσοστό μεγαλύτερο από 80% (Liu et al., 2012).

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Ομοσπονδία για την Καρδιά (World Heart Federation), οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο διακρίνονται σε τροποποιήσιμους και σε μη τροποποιήσιμους. Στους μη τροποποιήσιμους περιλαμβάνονται η ηλικία, το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και η εθνικότητα. Ενώ στους τροποποιήσιμους περιλαμβάνονται η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία, το κάπνισμα κ.α. (World Heart Federation, 2013).

Όμως, συνήθως διακρίνονται σε κλασσικούς και νεότερους παράγοντες κινδύνου. Οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου διακρίνονται περαιτέρω σε μεταβολικούς, που είναι η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, το υπέρβαρο/η παχυσαρκία, και σε συμπεριφοριστικούς, που είναι το κάπνισμα, οι ανθυγιεινές διαιτητικές συνήθειες και η ελλιπής σωματική δραστηριότητα (WHO, 1990),(WHO, 2011).

1.4.1 Μεταβολικοί παράγοντες κινδύνου

Δυσλιπιδαιμία

Η διαταραχή στα επίπεδα των λιπιδίων, γνωστή ως δυσλιπιδαιμία, μπορεί να είναι είτε επίκτητη, είτε οικογενής. Πρόκειται για ανωμαλία του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών και περιλαμβάνει αυξήσεις της ολικής χοληστερόλης, της χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL-C), και των τριγλυκεριδίων, και μειώσεις της χοληστερόλης λιποπρωτεϊνών υψηλής πυκνότητας (HDL-C), μπορεί να είναι είτε επίκτητες είτε οικογενείς.

Όσον αφορά τα επίπεδα των λιπιδίων για τον ελληνικό πληθυσμό, σύμφωνα με δεδομένα από τη μελέτη "ΑΤΤΙΚΗ" η οποία πραγματοποιήθηκε σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού, διαπιστώθηκε ότι το 46% των ανδρών και το 40% των γυναικών είχε επίπεδα ολικής χοληστερόλης >200mg/dL, 15% των ανδρών και 12% των γυναικών είχε επίπεδα LDL χοληστερόλης >160mg/dL, και 52% των ανδρών και 48% των γυναικών είχε επίπεδα LDL χοληστερόλης >130mg/dL, 21% των ανδρών και 7% των γυναικών είχε επίπεδα HDL χοληστερόλης <35mg/dL, τέλος 28% των ανδρών και 13% των γυναικών είχε επίπεδα τριγλυκεριδίων >150 mg/dL (Panagiotakos et al., 2004).

Η δυσλιπιδαιμία αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη στεφανιαία και την καρδιαγγειακή νόσο. Προσδιορίζεται από εργαστηριακές εξετάσεις με τη χρήση προκαθορισμένων κριτηρίων (Bell et al., 2012). Η ταξινόμηση των επιπέδων των

κυριότερων κλασμάτων των λιπιδίων με βάση την τρίτη έκθεση του Εθνικού Προγράμματος Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη (National Cholesterol Education Program-NCEP) της ειδικής ομάδας για την ανίχνευση, αξιολόγηση, και θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης αίματος σε ενήλικες (Adult Treatment Panel III- ATP III) παρατίθεται στον πίνακα 1. Τα οφέλη από την ανίχνευση και τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο είναι σαφή (Bell et al., 2012).

Πίνακας 1.1: Ταξινόμηση των επιπέδων ολικής, LDL και HDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων (mg/dL) με βάση την τρίτη έκθεση του Εθνικού Προγράμματος Εκπαίδευσης για τη Χοληστερόλη (National Cholesterol Education Program-NCEP) της ειδικής ομάδας για την ανίχνευση, αξιολόγηση, και θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης αίματος σε ενήλικες (Adult Treatment Panel III- ATP III).

Ολική χοληστερόλη	< 200	Επιθυμητή
	200-239	Οριακά υψηλή
	≥ 240	Υψηλή
LDL χοληστερόλη	< 100	Ιδανική
	100-129	Σχεδόν ιδανική/λίγο πάνω από το ιδανικό
	130-159	Οριακά υψηλή
	160-189	Υψηλή
	≥ 190	Πολύ υψηλή
HDL χοληστερόλη	< 40	Χαμηλή
	≥ 60	Υψηλή
Τριγλυκερίδια	< 150	Φυσιολογικά
	150-199	Οριακά αυξημένα
	200-499	Αυξημένα
	≥ 500	Πολύ αυξημένα

- Ολική χοληστερόλη:

Σύμφωνα με διάφορες προοπτικές μελέτες, όπως η μελέτη Framingham (Anderson et al., 1987), η Μελέτη των Επτά Χωρών (Verschuren et al., 1995), πιο πρόσφατες

συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις (Lewington et al., 2007), (Zhang et al., 2003), η χοληστερόλη αίματος σχετίζεται ισχυρά με την καρδιαγγειακή νόσο, ενώ αύξησή της κατά 1 mmol/L, οδηγεί σε αύξηση του κινδύνου για στεφανιαία νόσο κατά 20% -25% (Graham et al., 2012).

- LDL χοληστερόλη

Η LDL χοληστερόλη αποτελεί έναν ισχυρό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο τόσο σε άνδρες, όσο και σε γυναίκες (Pöss et al., 2011). Κάθε μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 1.0 mmol/L, σχετίζεται με μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας, και του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 20-25%. Επιπλέον, η πτώση της σε τιμές $\leq 1,8$ mmol/L (70 mg/dL), συνδέεται με τον χαμηλότερο κίνδυνο επανεμφάνισης καρδιαγγειακού συμβάματος σε επίπεδο δευτεροβάθμιας πρόληψης πληθυσμού (Perk et al., 2012). Επομένως, η μείωση των επιπέδων της αποτελεί πρωταρχικό στόχο στη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας (Pöss et al., 2011). Η μείωση της με οποιονδήποτε τρόπο, αλλά κυρίως φαρμακευτικά με στατίνες, σχετίζεται με γραμμική μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (Graham et al., 2012).

- HDL χοληστερόλη

Σύμφωνα με επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης αποτελούν έναν ισχυρό αντίστροφο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Gordon and Rifkind, 1989), (Barter et al., 2007). Αυτό σημαίνει ότι, τα χαμηλά επίπεδα της στο πλάσμα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (Savel et al., 2012). Σύμφωνα με τους Barter et al., τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης ήταν προγνωστικά για μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με στατίνες. Αυτή η σχέση παρατηρήθηκε ακόμα και μεταξύ ασθενών με επίπεδα LDL χοληστερόλης <70 mg/dL (Barter et al., 2007). Ωστόσο, περισσότερη έρευνα απαιτείται προκειμένου να διευκρινιστεί εάν η αύξηση των επιπέδων της στο πλάσμα μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (Landmesser, 2012). Γι' αυτό το λόγο δεν υπάρχει κάποια τιμή που να αποτελεί στόχο για την HDL χοληστερόλη, παρ' όλο που τιμές της, της τάξης του 1.0 mmol/L (40 mg/dL) στους άνδρες και 1.2 mmol/L (45

mg/dL) στις γυναίκες μπορεί να θεωρηθούν ως δείκτης αυξημένου κινδύνου (Perk et al., 2012).

- Τριγλυκερίδια

Η υπερτριγλυκεριδαιμία, παρ'όλο που δε σχετίζεται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα τόσο ισχυρά όσο η υπερχοληστερολαιμία, αποτελεί έναν σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αυτά. Τα επίπεδα τριγλυκεριδίων νηστείας της τάξης του 1.7 mmol/L (150 mg/dL) θεωρούνται δείκτης αυξημένου κινδύνου, αλλά δεν υπάρχουν τιμές που να αποτελούν στόχο για τα τριγλυκερίδια λόγω ανεπαρκών δεδομένων (Perk et al., 2012).

Υπέρταση

Η αυξημένη αρτηριακή πίεση έχει προσδιοριστεί ως παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο (ΣΝ), καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειοεγκεφαλική νόσο, περιφερική αρτηριοπάθεια και κολπική μαρμαρυγή (Perk et al., 2012). Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο συνολικός επιπολασμός της αυξημένης αρτηριακής πίεσης, σε ενήλικες ηλικίας 25 ετών και άνω, ήταν περίπου 40% το 2008. (WHO, 2011). Για τον ελληνικό πληθυσμό, σύμφωνα με δεδομένα από τη μελέτη "ΑΤΤΙΚΗ" το 37% των ανδρών και το 25% των γυναικών ορίστηκαν ως υπερτασικοί (Pitsavos et al., 2003). Η ταξινόμηση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης με βάση τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Καρδιολογίας (European Society of Cardiology-ESC), παρατίθεται στον πίνακα 2 (Perk et al., 2012).

Δεδομένα από μια μετα-ανάλυση, που περιλαμβάνει δεδομένα από 61 μελέτες παρατήρησης στις οποίες συνολικά συμμετείχαν περίπου 1 εκατομμύριο άτομα, εκ των οποίων το 70% ήταν Ευρωπαίοι, δείχνουν ότι στη μέση και στην τρίτη ηλικία, η αρτηριακή πίεση είναι στενά και άμεσα συνδεδεμένη με την αγγειακή θνησιμότητα, καθώς και με τη συνολική θνησιμότητα. Ακόμη, ο αριθμός των θανάτων από ΣΝ και εγκεφαλικό επεισόδιο αυξάνεται προοδευτικά και γραμμικά, για τιμές αρτηριακής πίεσης μεγαλύτερες από 115/75 mm/Hg.

Από την ίδια μετα-ανάλυση φαίνεται ότι ανεξάρτητα από την ηλικία, η μέτρηση της Συστολικής Αρτηριακής Πίεσης (ΣΑΠ) δίνει περισσότερες πληροφορίες από τη μέτρηση της Διαστολικής Αρτηριακής Πίεσης (ΔΑΠ) στην πρόβλεψη των δυσμενών καρδιαγγειακών συνεπειών. Από την άλλη, η πίεση παλμού (διαφορά της ΣΑΠ από τη ΔΑΠ) δίνει λιγότερες πληροφορίες σε σχέση με τις δύο προηγούμενες μέχρι την ηλικία των 55, όμως μετά την ηλικία αυτή η συνεισφορά της αυξάνεται. Επιπλέον, φαίνεται πως μείωση της ΣΑΠ κατά 10mm Hg ή μείωση της ΔΑΠ κατά 5mm Hg, συνδέεται μακροπρόθεσμα με περίπου 40% χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου από εγκεφαλικό επεισόδιο, και περίπου 30% χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου από ισχαιμική καρδιοπάθεια ή άλλα αγγειακά αίτια, στη μέση ηλικία. (Lewington et al., 2003).

Αξίζει να τονιστεί ότι, στα υπερτασικά άτομα συνήθως συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου (σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία) οι οποίοι αλληλεπιδρούν. Επομένως, ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος μπορεί να είναι αυξημένος ακόμα και σε περιπτώσεις ήπιας και μέτριας υπέρτασης (Perk et al., 2012).

Πίνακας 1.2: Ορισμοί και ταξινόμηση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης με βάση τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Καρδιολογίας (ESC) (2012).

Κατηγορία	ΣΑΠ(mm/Hg)		ΔΑΠ(mm/Hg)
Ιδανική	<120	και	<80
Φυσιολογική	120-129	και/ή	80-84
Οριακά φυσιολογική	130-139	και/ή	85-89
Βαθμός 1 υπέρτασης (ήπια)	140-159	και/ή	90-99
Βαθμός 2 υπέρτασης (μέτρια)	160-179	και/ή	100-109
Βαθμός 3 υπέρτασης (σοβαρή)	≥180	και/ή	≥110
Μεμονωμένη συστολική υπέρταση	≥140	Και	<90

Σακχαρώδης διαβήτης

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κύρια αιτία θνησιμότητας και θνητότητας στα άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη (Candido et al., 2003). Σύμφωνα με την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία (American Diabetes Association-ADA), τα διαγνωστικά κριτήρια του σακχαρώδους διαβήτη είναι: τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (A_{1C}) $\geq 6,5\%$, ή τιμές γλυκόζης νηστείας $\geq 126\text{mg/dL}$, ή τιμές γλυκόζης πλάσματος στο 2ωρο $\geq 200\text{ mg/dL}$ σε δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη με τη χρήση 75g άνυδρης γλυκόζης, ή τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος $\geq 200\text{mg/dL}$ σε άτομο με συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (Diabetes Care, 2013).

Ο επιπολασμός του διαβήτη παγκοσμίως το 2008, ήταν 10% (WHO, 2011), ενώ για τον ελληνικό πληθυσμό, σύμφωνα με δεδομένα από τη μελέτη "ΑΤΤΙΚΗ" διαπιστώθηκε ότι το 8% των ανδρών και το 6% των γυναικών είχε ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη (Pitsavos et al., 2003). Ο επιπολασμός, η συχνότητα και η θνησιμότητα από όλες τις μορφές της καρδιαγγειακής νόσου είναι 2 έως 8 φορές υψηλότερη σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη σε σχέση με άτομα χωρίς διαβήτη. Το ποσοστό της εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου οφειλόμενης σε διαβήτη ή διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, κυμαίνεται από περίπου 14% σε λευκούς μέχρι 50% έως και 80% σε Ινδιάνους της Αμερικής (Grundy et al., 2002).

Η αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, σχετίζεται με την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης και άλλων παραγόντων κινδύνου στους διαβητικούς ασθενείς, όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και η παχυσαρκία (World Heart Federation, 2013). Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία (American Heart Association-AHA) ορίζει το διαβήτη ως «ασοδύναμο της στεφανιαίας νόσου ως προς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο», και υποδεικνύει ότι οι ασθενείς με διαβήτη ανήκουν στην ίδια κατηγορία κινδύνου με ασθενείς με διαγνωσμένη καρδιαγγειακή νόσο (Grundy et al., 2002).

Υπέρβαρο/Παχυσαρκία

Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) [βάρος (kg)/ύψος (m)²], η αναλογία περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων (waist-hip ratio, WHR), και η περίμετρος μέσης (waist circumference, WC), αποτελούν τις συνηθέστερες μετρήσεις για τον προσδιορισμό του υπερβάλλοντος σωματικού βάρους (EHN, 2011).

Η αύξηση του ΔΜΣ σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Επιπλέον, φαίνεται πως η παχυσαρκία είναι ένα αυξανόμενο πρόβλημα υγείας τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες (Perk et al., 2012), που περιπλέκει τις προσπάθειες για τον έλεγχο μιας σειράς άλλων βασικών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, αφού σχετίζεται με υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης, σακχαρώδη διαβήτη και δυσλιπιδαιμία (WHO, 2011).

Οι ενήλικες με ΔΜΣ που κυμαίνεται από 25 έως 29,9 kg/m² χαρακτηρίζονται ως υπέρβαροι, ενώ με ΔΜΣ ≥ 30 kg/m² χαρακτηρίζονται ως παχύσαρκοι (Perk et al., 2012). Σύμφωνα με δεδομένα από τον ΠΟΥ το 2008 το 33,6 % των ανδρών και 35 % των γυναικών άνω των 20 ετών ήταν υπέρβαροι, ενώ το 9,8 % των ανδρών και 13,8 % των γυναικών ήταν παχύσαρκοι (WHO, 2011). Για την Ευρώπη, φαίνεται από στοιχεία της Διεθνούς Ομάδας Δράσης της Παχυσαρκίας (International Obesity Task Force, IOTF), πως το σύνηθες μοτίβο είναι ο αριθμός των παχύσαρκων γυναικών να είναι μεγαλύτερος από αυτόν των ανδρών, αλλά ο επιπολασμός του υπέρβαρου στους άνδρες να είναι μεγαλύτερος (EHN, 2011). Για τον ελληνικό πληθυσμό, από τη μελέτη "ΑΤΤΙΚΗ" διαπιστώθηκε ότι το 20% των ανδρών και το 15% των γυναικών ήταν παχύσαρκοι, ενώ επιπλέον το 75% των ανδρών και το 45% των γυναικών ήταν υπέρβαροι είχαν ΔΜΣ μεγαλύτερο από 25kg/m² (Pitsavos et al., 2003).

Σύμφωνα με δεδομένα από διάφορες μελέτες, όπως η MONICA, η INTERHEART, η INTERSTROKE κ.α., φαίνεται ότι στην καθημερινή κλινική εξέταση των ενηλίκων εκτός από τον υπολογισμό του ΔΜΣ, η μέτρηση της περιμέτρου μέσης ως δείκτης της κεντρικής κατανομής λίπους, προσφέρει καλύτερη εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (EHN, 2011), (Yusuf et al., 2004). Όσον αφορά τις επιθυμητές τιμές των δεικτών αυτών, από μια μεγάλη συγκεντρωτική ανάλυση 19 προοπτικών

μελετών, με συμμετοχή 1,46 εκατομμυρίων υγιών λευκών ενηλίκων, μη καπνιζόντων, φάνηκε ότι άτομα με ΔΜΣ από 20,0 έως 24,9 kg/m² χαρακτηρίζονταν από χαμηλότερη θνησιμότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας (Berrington et al., 2011). Αντιθέτως, υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα έχουν αυξημένη προδιάθεση για ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου, εγκεφαλικού επεισοδίου και φαίνεται να έχουν αυξημένη συνολική θνησιμότητα. Επιπλέον, ο κίνδυνος για καρδιαγγειακή νόσο είναι ιδιαίτερα αυξημένος παρουσία κεντρικής παχυσαρκίας, που ορίζεται ως τιμές περιφέρειας μέσης ≥ 102 cm στους άνδρες και ≥ 88 cm στις γυναίκες (NCEP-ATP III, 2002).

Από την Prospective Studies Collaboration, διαπιστώθηκε ότι αύξηση του ΔΜΣ κατά πέντε μονάδες, συνοδεύεται από αύξηση κατά 30% της συνολικής θνησιμότητας, και αύξηση κατά 40% της καρδιαγγειακής θνησιμότητας (Whitlock et al., 2009). Ενώ όσον αφορά, τη σχέση της κεντρικής παχυσαρκίας με την καρδιαγγειακή νόσο, στη μελέτη INTERHEART, το 36% και 20% των επιζησάντων από καρδιακή προσβολή, ανδρών και γυναικών αντίστοιχα, χαρακτηρίζονταν από κοιλιακή παχυσαρκία (Yusuf et al., 2004). Ομοίως, το 26% των επιζησάντων από εγκεφαλικό επεισόδιο ανδρών και γυναικών, της μελέτης INTERSTROKE (O'Donnell et al., 2010).

Παρ' όλο που σε επίπεδο πληθυσμού η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας, μεταξύ ατόμων με διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο τα στοιχεία είναι αντιφατικά, και έχει προταθεί το «παράδοξο της παχυσαρκίας», σύμφωνα με το οποίο η παχυσαρκία φαίνεται να είναι προστατευτική έναντι κακής πρόγνωσης (Romero-Corral et al., 2006),(Hastie et al., 2010).

1.4.2 Συμπεριφοριστικοί παράγοντες κινδύνου

Κάπνισμα

Το κάπνισμα είναι μια πολύ δημοφιλής συνήθεια εισπνοής καπνού, κατά την οποία τα τοξικά συστατικά του καπνού (νικοτίνη, μονοξειδίο του άνθρακα, ελεύθερες ρίζες κ.α) διανέμονται στον οργανισμό μέσω της κυκλοφορίας του αίματος

(Nikodemowicz, 2007). Αποδεδειγμένα σχετίζεται με πολλές νόσους, και είναι υπεύθυνο για το 50% όλων των αποτρέψιμων θανάτων στους καπνιστές, εκ των οποίων οι μισοί οφείλονται σε καρδιαγγειακά νοσήματα. Πιο συγκεκριμένα, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για όλους τους τύπους καρδιαγγειακής και στεφανιαίας νόσου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αρτηριοπάθεια, και ανεύρυσμα της κοιλιακής αορτής (WHO, 2011).

Ο επιπολασμός του καπνίσματος στην Ευρώπη, είναι περίπου 31% (WHO, 2011). Ενώ όσον αφορά τον ελληνικό πληθυσμό, σύμφωνα με δεδομένα από τη μελέτη "ΑΤΤΙΚΗ" διαπιστώθηκε ότι το 51% των ανδρών και το 39% των γυναικών ήταν καπνιστές (Pitsavos et al., 2003).

Φαίνεται πως, η αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο που οφείλεται στην έκθεση στον καπνό, είναι δοσοεξαρτώμενη (Haskell, 2003). Επιπλέον, όταν συγκρίνονται καπνιστές με άτομα που δεν υπήρξαν καπνιστές, οι καπνιστές 10 έως 20 τσιγάρων την ημέρα έχουν συνήθως διπλάσιο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο και πενταπλάσιο κίνδυνο αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (Waters et al., 1996).

Κίνδυνοι για την υγεία από τη χρήση του καπνού, προκύπτουν όχι μόνο από την άμεση κατανάλωση καπνού, αλλά επίσης και από την έκθεση σε παθητικό κάπνισμα (second-hand smoke) (WHO, 2011). Μάλιστα, οι επιδράσεις του παθητικού καπνίσματος στο καρδιαγγειακό σύστημα, είναι παρόμοιες σε ποσοστό περίπου 80%-90% με εκείνες από το ενεργητικό κάπνισμα (Barnoya and Glantz, 2005), και ο κίνδυνος ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου είναι αυξημένος κατά 30% (Faught et al., 2009). Επιπλέον, σύμφωνα με μια μετα-άναλυση 11 μελετών, φαίνεται ότι η απαγόρευση του καπνίσματος στην κοινότητα σχετίζονται με μείωση του κινδύνου οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 17% (Meyers et al., 2009).

Τέλος, η διακοπή του καπνίσματος μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, αν και μπορεί να παραμείνει σε υψηλά επίπεδα για μια δεκαετία ή και περισσότερο μετά τη διακοπή (Burns, 2003). Ενδεικτικά αναφέρεται ότι, ο κίνδυνος για αγγειακό εγκεφαλικό

επεισόδιο όπως και για στεφανιαία νόσο μετά από 15 χρόνια διακοπής του καπνίσματος είναι ο ίδιος με έναν μη καπνιστή (CDC, 2004).

Διατροφικές συνήθειες

Οι διατροφικές συνήθειες είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, είτε ανεξάρτητα, είτε μέσω της επίδρασής που έχουν στους παράγοντες κινδύνου, όπως η χοληστερόλη ορού, η αρτηριακή πίεση, το σωματικό βάρος, και ο διαβήτης (Perk et al., 2012).

Η μελέτη των Επτά Χωρών, ήταν η πρώτη μελέτη που διερεύνησε τη σχέση μεταξύ διατροφικών συνηθειών και καρδιαγγειακής νόσου. Τα αποτελέσματα από την 25ετή παρακολούθηση, έδειξαν ότι ο επιπολασμός της καρδιαγγειακής νόσου διέφερε μεταξύ των χωρών της Νότιας Ευρώπης (2 έως 10%), και των χωρών της Βόρειας Ευρώπης (10 έως 18%). Επιπλέον τα ποσοστά θανάτου διέφεραν σημαντικά μεταξύ των χωρών, με ακραία παραδείγματα την Ανατολική Φινλανδία με 268 ανά 1000 άτομα, και την Κρήτη με 25 ανά 1000 άτομα (Toshima et al., 1994). Οι ερευνητές απέδωσαν τις διαφορές αυτές, στις διατροφικές συνήθειες των συμμετεχόντων, και ειδικότερα στην πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων και στα φλαβονοειδή, ενώ αποκαλύφθηκε η καρδιοπροστατευτική δράση της Μεσογειακής Διατροφής (Tyrovolas et al., 2010).

- **Λίπος**

Στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου μέσω των διαιτητικών αλλαγών, το λίπος αποτέλεσε το επίκεντρο της προσοχής από το 1950, ενώ φαίνεται πως το είδος του προσλαμβανόμενου λίπους είναι σημαντικότερο από την συνολική ποσότητα (Astrup et al., 2011). Τα στοιχεία από επιδημιολογικές, κλινικές και μηχανιστικές μελέτες, έχουν δείξει με ότι ο κίνδυνος της στεφανιαίας νόσου, σε χώρες που ακολουθούν έναν δυτικό τρόπο διατροφής, μειώνεται κατά 2-3%, όταν το 1% της προσλαμβανόμενης ενέργειας από κορεσμένα λιπαρά οξέα, αντικαθίσταται με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (Mozaffarian et al., 2010),(Lloyd-Williams et al., 2008). Τα

μονοακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν θετική επίδραση στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης, όταν αντικαθιστούν τα κορεσμένα λιπαρά οξέα ή τους υδατάνθρακες στη διαίτα (Mensink et al., 1992). Ενώ, τα ω-3 λιπαρά οξέα, έχει αποδειχθεί να μειώνουν τη θνησιμότητα λόγω στεφανιαίας νόσου, και σε μικρότερο βαθμό τη θνησιμότητα από εγκεφαλικό επεισόδιο (He et al., 2004). Όσον αφορά τα trans λιπαρά οξέα, μια μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών, έδειξε ότι κατά μέσο όρο, μια υψηλότερη από 2% πρόσληψη trans λιπαρών οξέων, αυξάνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου κατά 23% (Mozaffarian et al., 2006). Σχετικά με την επίδραση της διαιτητικής χοληστερόλης στα επίπεδα της χοληστερόλης ορού, φαίνεται αυτή να είναι ασθενής, συγκριτικά με την επίδραση της σύνθεσης των λιπαρών οξέων της διατροφής (Perk et al., 2012).

- Άλατα

Εκτός από το προσλαμβανόμενο λίπος και άλλα συστατικά της διαίτας σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο. Μια πρόσφατη μελέτη προσομοίωσης εκτίμησε ότι, μια μείωση της πρόσληψης αλατιού κατά του 3 g/ημέρα, οδηγεί σε μείωση από 5.9 έως 9.6% της συχνότητας εμφάνισης στεφανιαίας νόσου, και σε μείωση από 5,0 έως 7,8% της συχνότητας εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου (Bibbins-Domingo et al., 2010). Επιπλέον, ο σχετικός κίνδυνος αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου είναι σχεδόν 40% χαμηλότερος στο χαμηλότερο πεμτημόριο της πρόσληψης καλίου (μ.ο. 61 mmol/ημέρα), σε σχέση με το υψηλότερο πεμτημόριο της πρόσληψης του (μ.ο. 110 mmol / ημέρα) (He et al., 2001).

- Άλλα στοιχεία της διατροφής

Επιπλέον, ευεργετικά συστατικά της διατροφής που σχετίζονται με τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, είναι οι διαιτητικές ίνες, ένα ευρύ φάσμα αντιοξειδωτικών, βιταμίνες του συμπλέγματος B (B6, B12, και νιασίνη), το φυλλικό οξύ και το ασβέστιο (Perk et al., 2012).

Ανεπαρκής σωματική δραστηριότητα

Η καθιστική ζωή αποτελεί παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, ενώ η συμμετοχή σε τακτική σωματική δραστηριότητα και/ή αεροβική άσκηση σχετίζεται με μείωση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας (Perk et al., 2012). Για τους ενήλικες ο ΠΟΥ, συστήνει τουλάχιστον 150 λεπτά μέτριας σωματικής δραστηριότητας ή 75 λεπτά έντονης σωματικής δραστηριότητας την εβδομάδα. Επιπλέον, η συμμετοχή σε δραστηριότητες υψηλότερης έντασης, μεγαλύτερης διάρκειας, και μυϊκής ενδυνάμωσης έχει πρόσθετα οφέλη για την υγεία (WHO, 2010).

Σύμφωνα με έρευνα του Eurobarometer , με ανάθεση από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Γενικής Διεύθυνσης Εκπαίδευσης και Πολιτισμού και συμμετείχαν 26.788 ευρωπαίοι από 27 κράτη-μέλη της ΕΕ, και πραγματοποιήθηκε το 2009, φάνηκε ότι η συμμετοχή σε οποιαδήποτε μορφή άσκησης ή σε κάποιο άθλημα ήταν σχετικά χαμηλή, με το 39% των ενηλίκων να αναφέρουν ότι ποτέ δεν συμμετέχουν σε τέτοιου είδους δραστηριότητες ενώ μόνο το 21% δήλωσε ότι συμμετέχει τρεις φορές την εβδομάδα ή περισσότερο (European Commission. Special Eurobarometer, 2010). Όσον αφορά τον ελληνικό πληθυσμό, σύμφωνα με δεδομένα από τη μελέτη "ΑΤΤΙΚΗ" διαπιστώθηκε ότι το 57% των ανδρών και το 59% των γυναικών χαρακτηρίζονταν από καθιστική ζωή (Pitsavos et al., 2003).

Στους ενήλικες, η συμμετοχή σε 150 λεπτά μέτριας σωματικής δραστηριότητα την εβδομάδα (ή ισοδύναμο), εκτιμάται ότι μειώνει τον κίνδυνο ισχαιμικής καρδιακής νόσου κατά περίπου 30% (WHO,2011). Ακόμη, τα αυξανόμενα επίπεδα τόσο της σωματικής δραστηριότητας όσο και της καρδιοαναπνευστικής αντοχής, σε υγιή άτομα, σχετίζονται με μείωση κατά 20-30% του κινδύνου καρδιαγγειακής θνησιμότητας, σχέση που φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη (Perk et al., 2012).

1.4.3 Άλλοι παράγοντες

Ψυχολογικές παράμετροι

Ολοένα αυξανόμενες ενδείξεις υποστηρίζουν την ύπαρξη ισχυρής και ανεξάρτητης σχέσης μεταξύ ψυχοκοινωνικών στρεσογόνων παραγόντων, κυρίως της κατάθλιψης και του άγχους, με την ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου (Perk et al., 2012). Πολλές συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-ανалύσεις έδειξαν ότι η κλινική κατάθλιψη και τα καταθλιπτικά συμπτώματα συμβάλλουν στην πρόβλεψη των περιστατικών στεφανιαίας νόσου και επιδεινώνουν την πρόγνωση της (Rugulies, 2002),(Nicholson et al., 2006),(van Melle et al., 2004).

Κατάθλιψη εμφανίζεται σε ποσοστό 18% έως 45% των ασθενών με στεφανιαία αρτηριακή νόσο, όπου συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο οξέος στεφανιαίου επεισοδίου και θνησιμότητας (Dowlati et al., 2010). Στον ελληνικό πληθυσμό, σύμφωνα με δεδομένα από τη μελέτη "ΑΤΤΙΚΗ" διαπιστώθηκε ότι το 19% των ανδρών και το 38% των γυναικών είχε ήπια έως σοβαρά συμπτώματα κατάθλιψης (Pitsavos et al., 2003). Ωστόσο, η προσφορά κοινωνικής υποστήριξης φαίνεται να εξουδετερώνει τις δυσμενείς επιδράσεις της, ενώ η έλλειψη υποστήριξης βρέθηκε να ενισχύσει αρνητικές επιπτώσεις της (Perk et al., 2012).

Το άγχος είναι μια άλλη ψυχολογική διαταραχή που έχει λάβει επίσης ιδιαίτερη προσοχή τα τελευταία χρόνια και έχει συσχετιστεί με την καρδιαγγειακή νόσο. Έχει προταθεί ότι η χρόνια κατάθλιψη και το άγχος μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου, λόγω της αλληλεπίδρασής τους με διάφορες ανθυγιεινές συμπεριφορές, όπως είναι το κάπνισμα και η έλλειψη σωματικής άσκησης, λόγω της προώθησης της αθηρογένεσης μέσω της αύξησης του κινδύνου για υπέρταση και δυσλιπιδαιμία, και λόγω της μείωσης των επιπέδων της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού. Ωστόσο, οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί και συμπεριφοριστικοί μηχανισμοί, που διέπουν τη σχέση μεταξύ της κατάθλιψης και του άγχους με την καρδιαγγειακή νόσο δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως (Antonogeorgos et al., 2012).

Τέλος, δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η θεραπεία της κλινικά σοβαρής κατάθλιψη και του άγχους, βελτιώνει τα τελικά σημεία της καρδιαγγειακής νόσου. Όμως, εν αναμονή απτών αποτελέσματα μια συνετή προσέγγιση σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρία (ESC) επί του παρόντος, είναι η προσφορά θεραπείας (ψυχοθεραπεία, αντικαταθλιπτικά, αγχολυτικά φάρμακα) για την αντιμετώπιση αυτών των περιπτώσεων (Perk et al., 2012).

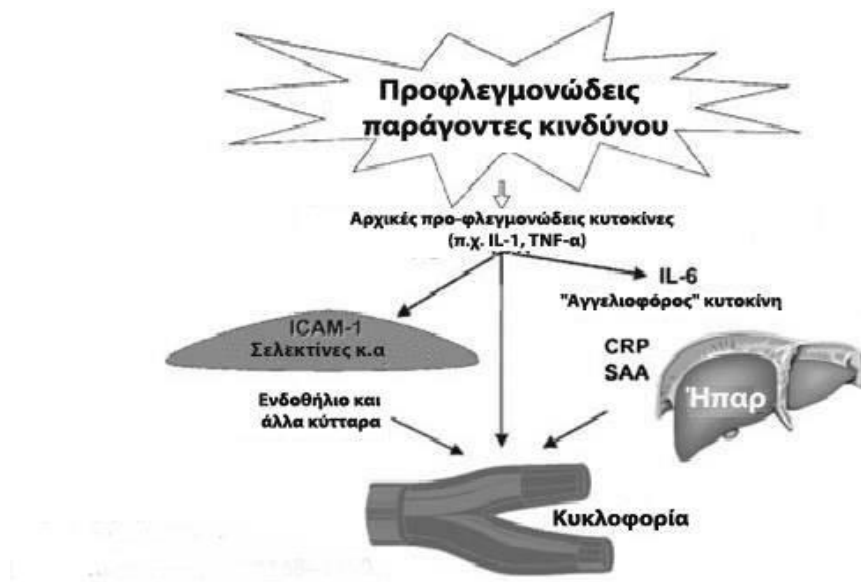
2. Δείκτες φλεγμονής

Η αθηροσκλήρωση, όπως αναφέρθηκε, χαρακτηρίζεται από μια χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονώδη απόκριση, που μπορεί να μετρηθεί με δοκιμασίες υψηλής ευαισθησίας εστιάζοντας σε μια μεγάλη ποικιλία από διαφορετικά υποψήφια μόρια. Στις περισσότερες περιπτώσεις μεγάλων, καλά ελεγχόμενων, προοπτικών επιδημιολογικών μελετών φαίνεται η ύπαρξη σχέσης, μεταξύ των αυξημένων επιπέδων αυτών των φλεγμονωδών βιολογικών δεικτών και των διαφόρων καρδιαγγειακών εκβάσεων (Zannad et al., 2012).

Ως εκ τούτου, είναι πιθανό αυτοί οι δείκτες να μπορούν να χρησιμοποιηθούν όχι μόνο για τη βελτίωση της κατηγοριοποίησης του κινδύνου αλλά, και ως δείκτες για τη διάγνωση των οξέων ή χρόνιων συνδρόμων, την έγκαιρη ανίχνευση της υποκλινικής νόσου, την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου, την επιλογή θεραπείας, και την πιθανή απόκριση στη θεραπεία. Μέχρι στιγμής, η κλινική χρησιμότητα όλων αυτών των δεικτών παραμένει αμφιλεγόμενη. Ωστόσο, τα περισσότερα δεδομένα αφορούν την hsCRP, την κλασική πρωτεΐνη οξείας φάσης, και τη λιποπρωτεϊνική φωσφολιπάση A2 (Lp-PLA2), ένα προ-φλεγμονώδες ένζυμο (Zannad et al., 2012).

Με βάση τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που αναλύθηκαν παραπάνω, οι πιθανοί στόχοι για μέτρηση, περιλαμβάνουν προφλεγμονώδεις παράγοντες κινδύνου, όπως η οξειδωμένη LDL, προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (π.χ. IL-1, TNF-α), μόρια προσκόλλησης (π.χ. ICAM-1,σελεκτίνες), φλεγμονώδη ερεθίσματα με ηπατικά αποτελέσματα (π.χ. ιντερλευκίνη-6), ή τα προϊόντα της ηπατικής διέγερσης, όπως SAA και CRP, καθώς και ένα πλήθος άλλων πρωτεϊνών οξείας φάσης (εικόνα 8). Τέλος,

άλλοι δείκτες κυτταρικής απόκρισης στη φλεγμονή, όπως ο αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων, θα μπορούσαν να αξιολογηθούν (Pearson et al., 2003). Παρακάτω αναφέρονται κάποιοι από τους πιο μελετημένους δείκτες.



Εικόνα 8: Ο φλεγμονώδης καταρράκτης (Pearson et al., 2003)

2.1 Προφλεγμονώδεις δείκτες

2.1.1 Λιποπρωτεϊνική φωσφολιπάση A2/Lp-PLA2

Η Lp-PLA2, γνωστή και ως ακετυλοϋδρολάση του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, (platelet-activating factor acetylhydrolase, PAF acetylhydrolase), είναι μια πρωτεΐνη μέλος της υπερικογένειας της φωσφολιπάσης A2, που παράγεται από φλεγμονώδη κύτταρα μυελοειδούς προέλευσης και σχετίζεται με τις κυκλοφορούσες αθηρογόνες λιποπρωτεΐνες. Έχει ανιχνευθεί σε αθηροσκληρωτικές πλάκες, ιδιαίτερα σε πλάκες με μεγάλο νεκρωτικό πυρήνα που έχουν υποστεί ρήξη. Εκφράζεται από τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα, ενώ το 80% της κυκλοφορούσας Lp-PLA2 απαντάται δεσμευμένο κυρίως σε LDL λιποπρωτεΐνες και εν μέρει σε λιποπρωτεΐνες (α)-Lp(a) (Bhatti et al., 2010),(Piñón et al., 2006).

Το ένζυμο έχει προφλεγμονώδεις ιδιότητες, αφού υδρολύει οξειδωμένα φωσφολιπίδια, προς λυσοφωσφατιδυλοχολίνη και ελεύθερα οξειδωμένα λιπαρά οξέα. Και τα δύο προϊόντα έχουν προφλεγμονώδεις δράσεις και συμβάλλουν στην έναρξη και

την εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας, σε μεγάλο βαθμό μέσα από τη συγκέντρωση και ενεργοποίηση των μονοκυττάρων και των μακροφάγων. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι η λυσοφωσφατιδυλοχολίνη και τα οξειδωμένα λιπαρά οξέα μπορεί να εμπλέκονται στην αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας (Bhatti et al., 2010),(Piñón et al., 2006).

Από την άλλη, το ένζυμο θα μπορούσε να έχει αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες, αφού συμμετέχει στην υδρόλυση του PAF και άλλων φωσφολιπιδίων. Παρ' όλα αυτά, όλο και περισσότερες ενδείξεις υποστηρίζουν ότι η Lp-PLA2 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης και των κλινικών συνεπειών της (Bhatti et al., 2010),(Piñón et al., 2006).

Διαγνωστική-Προγνωστική αξία

Αρκετές μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες έχουν δείξει την ύπαρξη σχέσης μεταξύ της Lp-PLA2 και των καρδιαγγειακών και αγγειακών εγκεφαλικών συμβαμάτων. Η West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS), η Atherosclerosis Risk in Communities study (ARIC), και η Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease study (MONICA), αναγνώρισαν τα υψηλότερα επίπεδα της κυκλοφορούσας Lp-PLA2, ως ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη της πρώτης εμφάνισης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (OEM) ή καρδιακού θανάτου, σε ασθενείς με κίνδυνο για ΣΝ, αλλά χωρίς αυτή να έχει επιβεβαιωθεί αγγειογραφικά. Ομοίως, η μελέτη του Ρότερνταμ έδειξε 40% με 100% υψηλότερο κίνδυνο καρδιακού θανάτου και OEM, σε ασθενείς με συστηματική δραστηριότητα του ενζύμου, πάνω από το χαμηλότερο τεταρτημόριο. Η Lp-PLA2 έχει αναδειχθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για ΣΝ και εγκεφαλικό επεισόδιο. Η συσχέτιση αυτή φάνηκε να είναι ανεξάρτητη των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η ηλικία, υπέρταση, παχυσαρκία, η CRP, και παρούσα σε μεγάλο εύρος των επιπέδων της χοληστερόλης (Bhatti et al., 2010),(Piñón et al., 2006).

2.1.2 TNF- α και IL-1

Η IL-1 και ο TNF α είναι πρωτογενείς προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που παράγονται κυρίως από μονοκύτταρα και μακροφάγα, και διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην αρχική ενίσχυση της φλεγμονώδους απόκρισης. Μπορούν να προωθήσουν την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, να επάγουν την έκκριση χημειοκινών και, μέσω της επαγωγής της IL-6, να προωθήσουν τη σύνθεση των πρωτεϊνών οξείας φάσης από το ήπαρ (Young et al., 2002).

Κατά τα τελευταία χρόνια έχει φανεί ότι πολλοί άλλοι τύποι κυττάρων, όπως τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα SMCs, και τα T λεμφοκύτταρα, μπορούν να εκφράσουν αυτά τα μόρια. Επομένως είναι προφανές ότι οι δύο αυτές κυτοκίνες εκφράζονται στις αθηροσκληρωτικές βλάβες. In vivo και in vitro βασική έρευνα έχει αναδείξει την πιθανή προαθηρογόνο δράση τους (Young et al., 2002).

Πιο συγκεκριμένα, έχει φανεί ότι τόσο ο TNF- α , όσο και IL-1 θα μπορούσαν να επάγουν την έκφραση των μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, να προωθήσουν την έκκριση διαφόρων κυτοκινών και χημειοκινών από τα μονοκύτταρα, και να ενισχύσουν τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των SMCs. Μπορούν να συμμετέχουν ενεργά στη διαδικασία σχηματισμού των αφρωδών κυττάρων, κυρίως μέσω της επαγωγής αυξητικών παραγόντων, όπως ο M-CSF και ο GM-CSF από τα SMCs, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα. Αυτές οι κυτοκίνες, θα μπορούσαν επίσης να επηρεάσουν τη σταθερότητα της πλάκας. Στην πραγματικότητα τόσο η IL-1 και TNF- α διεγείρουν την έκφραση των MMP στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα SMCs, καθώς και στα μακροφάγα. Ενώ τέλος, μπορούν να επάγουν τον TF στα μονοκύτταρα και στα μακροφάγα (Young et al., 2002).

Διαγνωστική-Προγνωστική αξία

Στη μελέτη δευτερογενούς πρόληψης CARE (Cholesterol and Recurrent Events), οι αυξήσεις του TNF- α , μεταξύ ασθενών σε σταθερή φάση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο υποτροπιάζοντος στεφανιαίου

επεισοδίου. Ειδικά τα άτομα με βασικά επίπεδα του TNF-α πάνω από το 95ο εκατοστημόριο, είχαν 2,7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο επαναλαμβανόμενου επεισοδίου (Ridker et al., 2000). Τα επίπεδα του TNF-α στο πλάσμα, έχει επίσης φανεί να συσχετίζεται με τη βαρύτητα της αθηροσκλήρωσης όπως αυτή αξιολογείται με υπερηχογράφημα των καρωτίδων μεταξύ υγιών μεσήλικων ανδρών (Skoog et al., 2002).

Ενώ, ασθενείς με αυξημένα επίπεδα IL-6 και του ανταγωνιστή υποδοχέα IL-1, 48 ώρες μετά την εισαγωγή για οξεία στεφανιαία σύνδρομα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών στο νοσοκομείο (Biasucci et al., 1999).

2.2 Φλεγμονώδη ερεθίσματα με επίδραση στο ήπαρ

2.2.1 IL-6

Η IL-6 είναι μια δευτερεύουσα φλεγμονώδης κυτοκίνη, που παράγεται από διαφορετικά είδη κυτταρικών στοιχείων, όπως ενεργοποιημένα μακροφάγα, λεμφοκύτταρα, ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα, και αγγειακά SMCs, υπό τη διέγερση της IL-1 και του TNFα. Κατά την απόκριση οξείας φάσης, η IL-6 ασκεί κύριες φλεγμονώδεις λειτουργίες, προωθώντας τη σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης (π.χ. CRP, ινωδογόνο) από τα ηπατοκύτταρα, και την ωρίμανση και διαφοροποίηση των λεμφοκυττάρων (Rattazzi et al., 2005).

Η IL-6, θα μπορούσε να ασκήσει προφλεγμονώδεις επιδράσεις με επιπτώσεις στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, και προπηκτικές επιδράσεις με συνέπεια θρομβωτικές επιπλοκές. Στην πραγματικότητα, έχει φανεί ότι η IL-6 επάγει τη φλεγμονώδη ενεργοποίηση των μακροφάγων και των ενδοθηλιακών κυττάρων, και θα μπορούσε να ασκήσει κάποια προθρομβωτικές επιδράσεις αυξάνοντας την σύνθεση του γονιδίου του παράγοντα VIII, των κυκλοφορούντων επιπέδων του παράγοντα von Willebrand, την επιφανειακή έκφραση του TF στα μονοκύτταρα και ενισχύοντας την παραγωγή και συσσώρευση των αιμοπεταλίων (Kerr et al., 2001).

Διαγνωστική-Προγνωστική αξία

Οι Ridker et al., έδειξαν ότι σε ένα πληθυσμό φαινομενικά υγιών ανδρών, η προγνωστική αξία της IL-6 στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, είναι ανεξάρτητη από άλλους δείκτες φλεγμονής, όπως για παράδειγμα τη CRP (Ridker et al., 2000). Από την PHS (Physicians' Health Study) έχει βρεθεί ότι η αύξηση των επιπέδων της IL-6, μπορεί να προβλέψει μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα. Τα άτομα με επίπεδα IL-6 στο υψηλότερο τεταρτημόριο, είχαν 2,3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με τα άτομα στο χαμηλότερο τεταρτημόριο (Ridker et al., 2000). Επιπλέον, ασθενείς με αυξημένα επίπεδα IL-6 και του ανταγωνιστή υποδοχέα IL-1, 48 ώρες μετά την εισαγωγή για οξεία στεφανιαία σύνδρομα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών στο νοσοκομείο (Biasucci et al., 1999). Οι Cesari et al., βρήκαν ότι η IL-6 είχε καλύτερη ικανότητα πρόβλεψης της στεφανιαίας νόσου από την CRP. Επίσης, η συσχέτιση της με το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν ιδιαίτερα ισχυρή (Cesari et al., 2003). Οι Harris et al., διαπίστωσαν ότι η IL-6 είναι ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης από τη CRP για την πρόβλεψη της καρδιαγγειακής θνησιμότητας (Harris et al., 1999).

2.3 Πρωτεΐνες οξείας φάσης

2.3.1 C-αντιδρώσα πρωτεΐνη/ CRP

Η CRP είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης, καθώς και μη ειδικός δείκτης φλεγμονής, που παράγεται κυρίως από τα ηπατοκύτταρα, αλλά και από τα λιποκύτταρα και τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα σε απόκριση προς τις διάφορες κυτοκίνες. Συνήθως κυκλοφορεί ελεύθερη στο αίμα, παρά προσδεμένη στις κυκλοφορούσες λιποπρωτεΐνες. Η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), αποτελεί ένα από τις πιο ισχυρά ερεθίσματα για την παραγωγή της CRP (Calabro et al., 2003), η οποία διεγείρεται με τη σειρά της από τον TNF-α και την IL-1 (Zwaka et al., 2001).

Η CRP προσδένει άμεσα την άκρως αθηρογόνα οξειδωμένη LDL χοληστερόλη, και είναι παρούσα στις λιπώδεις πλάκες. Ο πιθανός ρόλος της CRP στο σχηματισμό της

πλάκας είναι εξαιρετικά περίπλοκος, ασκώντας προ-αθηρογόνες επιδράσεις σε πολλά εμπλεκόμενα στην αθηροσκλήρωση κύτταρα. Φαίνεται ότι, η CRP παίζει ένα κεντρικό ρόλο στην πρόσληψη της LDL από τα μακροφάγα, στην απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών, στην έκφραση των MCP-1, ICAM-1, και VCAM-1 (Pasceri et al., 2001),(Berk et al., 1990). Μπορεί να διευκολύνει την προσκόλληση των μονοκυττάρων και τη μετανάστευσή τους εντός του τοιχώματος των αγγείων. Επιπλέον, η πόλωση των M1 μακροφάγων, που καταλύεται από τη CRP, οδηγεί στη διήθηση των μακροφάγων στις αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις. Ακόμα, Πέρα από το ρόλο της στην ενεργοποίηση της ανοσίας κατά το σχηματισμό των πλακών, in vitro μελέτες έχουν δείξει την ύπαρξη σχέσης της CRP, με την αναστολή του ενζύμου eNOS, και τη διαταραγμένη αγγειακή λειτουργία. Μία ισομορφή της CRP, η μονομερής CRP, διεγείρεται από την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και έχει προ-θρομβωτικές και φλεγμονώδεις ιδιότητες (Yousuf et al., 2013).

Διαγνωστική-Προγνωστική αξία

Η CRP, είναι ευαίσθητος και δυναμικός δείκτης συστηματικής φλεγμονής (Pepys et al., 2003) που παρουσιάζει σταθερότητα κατά την διάρκεια μακροχρόνιας αποθήκευσης σε δείγματα κατεψυγμένου αίματος. Τα επίπεδα της στην κυκλοφορία μπορεί να αυξηθούν έως και 10.000 φορές κατά τη διάρκεια της απόκρισης οξείας φάσης σε σοβαρή λοίμωξη ή καταστροφή μείζονος ιστού (Gabay et al., 1999). Ωστόσο, απουσία τέτοιων καταστάσεων, τα επίπεδα της μεταβάλλονται στα άτομα, με τρόπο παρόμοιο με τη συνολική συγκέντρωση χοληστερόλης και τη ΣΑΠ (Emberson et al., 2003). Στις περισσότερες περιπτώσεις, ο όρος CRP δηλώνει την υψηλής ευαισθησίας CRP (δηλ. αυτή που μετράται με μια δοκιμασία υψηλής ευαισθησίας), η οποία συνιστάται για χρήση στην κλινική πρακτική (Ridker et al., 1997).

Η ύπαρξη σχέσης μεταξύ της υψηλής ευαισθησίας CRP (high sensitivity-hsCRP), και του κινδύνου για CVD, έχει προταθεί από πολλές μελέτες. Η MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) ήταν η πρώτη από πολλές προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες πρωτογενούς πρόληψης, που έδειξε μια ισχυρή σχέση μεταξύ

των επιπέδων της hsCRP και της θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο σε μεσήλικες άνδρες υψηλού κινδύνου (Ridker et al., 1997).

Στην WHS (Women's Health Study), μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 27.939 υγιείς γυναίκες, οι οποίες παρακολουθήθηκαν κατά μέσο όρο για 8 έτη, για έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή καρδιαγγειακό θάνατο, συγκρίθηκε ένας καθιερωμένος βιολογικός δείκτης της αθηροσκλήρωσης, η LDL-C, με την hsCRP. Ύστερα από προσαρμογή για την ηλικία και τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου, η hsCRP φάνηκε να είναι ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης για καρδιαγγειακά συμβάματα από την LDL-C. Μάλιστα, οι γυναίκες που ανήκαν στην υπο-ομάδα με υψηλή hsCRP και χαμηλή LDL-C, ήταν σε μεγαλύτερο απόλυτο κίνδυνο από την υποομάδα με χαμηλή hsCRP και υψηλή LDL-C. Ενώ η χρήση και των δύο δεικτών, παρείχε καλύτερη πρόγνωση, απ' ότι ο καθένας ξεχωριστά (Ridker et al., 2002).

Τα δεδομένα από πολλές προοπτικές μελέτες μεγάλης κλίμακας, αποδεικνύουν ότι η CRP προβλέπει ισχυρά και ανεξάρτητα τα δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα, στα οποία συμπεριλαμβάνονται το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (Ridker et al., 2002),(Kuller et al., 1996),(Ridker et al., 1997),(Ridker et al., 2000),(Koenig et al., 2004),(Pai et al., 2004). Πράγματι, με την αύξηση των επιπέδων των ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, οι βασικές συγκεντρώσεις της CRP ακολουθούν μια παράλληλη και διαβαθμισμένη αύξηση. Η προσθήκη της CRP στον παραδοσιακό έλεγχο της χοληστερόλης, ενισχύει την πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου, ανεξάρτητα από την LDL-C, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυξημένες συγκεντρώσεις CRP, μπορούν να εντοπίσουν ασυμπτωματικά άτομα με μέσες συγκεντρώσεις χοληστερόλης, τα οποία είναι σε υψηλό κίνδυνο για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα (Ridker et al., 2002). Η συγκέντρωση της CRP, έχει επίσης σημαντική προγνωστική αξία σε όλα τα επίπεδα του Framingham risk score (Ridker et al., 2002),(Koenig et al., 2004).

Αυτά τα αποτελέσματα έχουν οδηγήσει στην ανάπτυξη του Reynolds risk score, σε μια προσπάθεια βελτίωσης της αξιολόγησης του παγκόσμιου καρδιαγγειακού

κινδύνου στις γυναίκες. Ο αλγόριθμος αυτός προσθέτει την CRP στο Framingham risk score και βελτιώνει την παγκόσμια πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου, ανακατατάσσοντας σωστά έως και το 50% των γυναικών που θεωρείται ότι διατρέχουν ενδιάμεσο κίνδυνο, σε κατηγορίες υψηλότερου ή χαμηλότερου κινδύνου (Ridker et al., 2007).

Με βάση αυτά τα δεδομένα και για τη βελτίωση της κατηγοριοποίησης του καρδιαγγειακού κινδύνου στην πρωτογενή πρόληψη του πληθυσμού, μια ομάδα ειδικών επιστημόνων, που δημιουργήθηκε από τα Κέντρα Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων και την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρία, όρισε την CRP ως ανεξάρτητο δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου. Η επιτροπή προτείνει τη χρήση της, παγκοσμίως για την πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασυμπτωματικά άτομα, και ιδιαίτερα σε εκείνα που θεωρούνται σε ενδιάμεσο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, με βάση τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου. Τα συνιστώμενα όρια στην κλινική πράξη, είναι οι τιμές συγκέντρωσης της CRP <1 mg/L για τον χαμηλό κίνδυνο, 1-3 mg/L για τον ενδιάμεσο κίνδυνο, και >3 mg/L για τον υψηλό κίνδυνο (Pearson et al., 2003).

2.3.2 Αμυλοειδές Α του ορού/ SAA

Το SAA (Serum Amyloid A), είναι μια απολιπορωτεΐνη που μεταφέρεται στην κυκλοφορία κυρίως συνδεδεμένη με την HDL. Ανήκει στις πρωτεΐνες οξείας φάσης, συντίθεται κυρίως στο ήπαρ σε απόκριση προς διάφορες κυτοκίνες όπως ο TNF-α, η IL-1 και η IL-6 (Chait et al., 2005). Επίσης, φαίνεται ότι εκκρίνεται και σε κάποιο βαθμό από τα μακροφάγα, τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, και τα ενδοθηλιακά κύτταρα (Kosuge et al., 2007), (Meek et al., 1994). Όπως η CRP, έτσι και το SAA, αυξάνουν ταχέως στο αίμα σε περίπτωση οξείας φλεγμονής (Chait et al., 2005).

Το SAA έχει βρεθεί στις αθηροσκληρωτικές βλάβες, είτε λόγω της τοπικής σύνθεσης, είτε λόγω της εναπόθεσης του κυκλοφορούντος SAA, είτε λόγω της κατακράτησης των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν SAA. Εκφράζεται από τα μακροφάγα, τα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, και επομένως η τοπική έκφραση και η σύνθεσή του στο αθηροσκληρωτικό περιβάλλον,

μπορεί να παίζει ένα βιολογικό ρόλο στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης (King et al., 2011).

Ακόμα, πειράματα *in vitro* και μελέτες σε πειραματόζωα, δείχνουν ότι το SAA μπορεί να δράσει ως χημειοελκτικό για φλεγμονώδη κύτταρα όπως μονοκύτταρα, πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων, και T-λεμφοκύτταρα (Badolato et al., 1994),(Xu et al., 1995), και να διεγείρει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως IL-1β και TNF-α από αυτά (O'Hara et al., 2004),(Badolato et al., 1994). Μπορεί ακόμα, να επάγει την παραγωγή των MMPs, που μπορούν να οδηγήσουν σε αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας (King et al., 2011). Ωστόσο, το SAA εκφράζεται επίσης στο λιπώδη ιστό, και διερευνάται ο ρόλος του στη φλεγμονή του λιπώδους ιστού, στην αντίσταση στην ινσουλίνη και στο διαβήτη. Επομένως, η σχέση του με τα CVDs, θα μπορούσε να είναι άμεση, ή έμμεση μέσω κλινικών παθήσεων που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (King et al., 2011).

Διαγνωστική-Προγνωστική αξία

Σε αρκετές προοπτικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης, τα επίπεδα του SAA σχετίζονται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, με τρόπο ανάλογο με τα επίπεδα της CRP, αλλά σε μικρότερο βαθμό (Jousilahti et al., 2001),(Ridker et al., 1998),(Ridker et al., 2000),(Erren et al., 1999). Ωστόσο, οι Kosuge et al. έδειξαν ότι οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα SAA, είχαν υψηλότερα ποσοστά ανεπιθύμητων συμβαμάτων (θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, επείγουσα επαναγγείωση) στις 30 ημέρες, ανεξάρτητα από το αν η CRP ήταν αυξημένη. Επιπρόσθετα, αυξημένη CRP με κανονικά επίπεδα SAA δεν σχετίστηκε με ανεπιθύμητες εκβάσεις σε διάστημα 30 ημερών (Kosuge et al., 2007).

Τα επίπεδα του SAA αυξάνονται σε συνθήκες που συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως η παχυσαρκία (Leinonen et al., 2003),(Jousilahti et al., 2001), η αντίσταση στην ινσουλίνη (Leinonen et al., 2003),(Ebeling et al., 1999), το μεταβολικό σύνδρομο (Leinonen et al., 2004), ο διαβήτης (Leinonen et al., 2003), (Ebeling et al., 1999),(Haffner et al., 2000), και η ρευματοειδής αρθρίτιδα (Wong et al.,

2003). Επομένως, μια χρόνια μέτρια αύξηση του SAA, φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (Chait et al., 2005). Οι Katayama et al. έδειξαν μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του SAA στην οξεία φάση του OEM, και της κλινικής πρόγνωσης, επίσης ανέφεραν ότι το SAA δεν μπορεί να προβλέψει τον καρδιακό θάνατο (Katayama et al., 2005).

2.3.3 Ινωδογόνο

Το ινωδογόνο είναι μια συμμετρική γλυκοπρωτεΐνη, και συμπεριλαμβάνεται στις πρωτεΐνες οξείας φάσης. Η συσχέτιση μεταξύ της υψηλής συγκέντρωσης του ινωδογόνου και του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο είναι καλά τεκμηριωμένη (Ahmed et al., 2012). Η σχέση αυτή αναφέρθηκε για πρώτη φορά στα προκαταρκτικά αποτελέσματα της μελέτης Northwick Park Heart Study το 1980 (Meade et al., 1980).

Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί με τους οποίους το ινωδογόνο μπορεί να αυξήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Φαίνεται πως η εξειδικευμένη πρόσδεσή του σε ενεργοποιημένα αιμοπετάλια μέσω των γλυκοπρωτεϊνών IIb/IIIa, συμβάλλει στην συσσώρευση των αιμοπεταλίων. Η αύξηση των επιπέδων του ινωδογόνου που πραγματοποιείται σε καταστάσεις φλεγμονής, προάγει το σχηματισμό του ινώδους. Τέλος, σημαντική είναι η συμβολή του στη ρύθμιση του ιξώδους του πλάσματος (Stec et al., 2000).

Διαγνωστική-Προγνωστική αξία

Ο ρόλος του ινωδογόνου του πλάσματος ως ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου είναι τεκμηριωμένος (Davies et al., 1996). Αποφρακτικοί θρόμβοι έχουν βρεθεί στις περισσότερες περιπτώσεις OEM, αιφνίδιου καρδιακού ισχαιμικού θανάτου, και ασταθούς στηθάγχης (Eriksson et al., 1999),(Thompson et al., 1995). Κεντρικός μηχανισμός αυτών των αθηροσκληρωτικών επιπλοκών, έχει αναγνωριστεί να είναι η θρόμβωση (Davies et al., 1996),(Eriksson et al., 1999).

Το ινωδογόνο πλάσματος επίσης σχετίζεται με παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα και η παχυσαρκία (Stec et al., 2000). Οι Fogari et al. βρήκαν ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου αυξάνονται με την αύξηση του αριθμού των καπνιζόμενων τσιγάρων, ενώ με τη διακοπή του καπνίσματος τα επίπεδα του πέφτουν ταχύτατα (Fogari et al., 1994). Η συσχέτιση των αυξημένων επιπέδων ινωδογόνου και της παχυσαρκίας, αυξάνει τον κίνδυνο της καρδιαγγειακής νόσου (Stec et al., 2000). Ενώ μια μείωση του ΔΜΣ, ύστερα από την εφαρμογή δίαιτας χαμηλών θερμίδων για 6 μήνες, φαίνεται πως συνοδεύεται από πτώση των επιπέδων του (Ditschuneit et al., 1995). Η συσχέτιση μεταξύ διαβήτη και αυξημένων επιπέδων ινωδογόνου πλάσματος φάνηκε να προκαλεί υπεραντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων (Stec et al., 2000). Ενώ ο ανεπαρκής διαβητικός έλεγχος, συνδέεται με υψηλότερα επίπεδα ινωδογόνου (Vanninen et al., 1994).

Οι Gil et al. συσχέτισαν τα αυξημένα επίπεδα του ινωδογόνου στο πλάσμα, με δυσμενή έκβαση του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ΟΣΣ) (Gil et al., 2002). Τέλος, έχει υπολογιστεί ότι η μέτρηση του ινωδογόνου θα μπορούσε να βελτιώσει την πρόβλεψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 8% σε σχέση με την μέτρηση των κλασικών παραγόντων κινδύνου (Maresca et al., 1999).

2.4 Άλλοι Δείκτες που σχετίζονται με τη φλεγμονή

2.4.1 Αριθμός Λευκοκυττάρων/ WBC

Η αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων, WBC (White Blood Cell Count), είναι καλά τεκμηριωμένο ότι σχετίζεται με συστηματικές βακτηριακές λοιμώξεις και με φλεγμονώδεις διεργασίες (Ahmed et al., 2012).

Διαγνωστική-Προγνωστική αξία

Οι Rana et al. ανέφεραν ότι η στεφανιαία νόσος σχετίζεται με τον αυξημένο συνολικό αριθμό λευκοκυττάρων (Rana et al., 2007). Σαφής, θετική συσχέτιση μεταξύ

του αριθμού των λευκοκυττάρων και του κινδύνου για ΣΝ έχει τεκμηριωθεί από αρκετές προοπτικές μελέτες που διεξήχθησαν σε άτομα χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΣΝ (Phillips et al., 1992),(Kannel et al., 1992),(Gillum et al., 1993).

Αυτή η συσχέτιση φαίνεται να παραμένει, ακόμη και μετά την προσαρμογή για άλλους παράγοντες κινδύνου (Brown et al., 2001). Καθώς το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΣΝ, φαίνεται ότι τα λευκά αιμοσφαίρια είναι υψηλότερα στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Οι Madjid et al. επιβεβαίωσαν τον αυξημένο WBC ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο, επιπλέον συσχέτισαν τον WBC, με τη συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου (Madjid et al., 2004). Σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς αγωγή, τα αυξημένα λευκοκυττάρια συσχετίστηκαν με την μετέπειτα καρδιαγγειακή νοσηρότητα, ανεξάρτητα από τα επίπεδα πίεσης του αίματος, το κάπνισμα, το διαβήτη, και τα επίπεδα των λιπιδίων (Schillaci et al., 2007). Αρκετές cross sectional μελέτες, έχουν δείξει μια θετική σχέση μεταξύ της ΣΑΠ, και των δεικτών φλεγμονής όπως η CRP και ο WBC. Ενώ, ακόμα και αυξημένη ΣΑΠ εντός του φυσιολογικού εύρους, σχετίζεται με αυξημένο WBC (Orakzai et al., 2006).

2.4.2 Ομοκυστεΐνη

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα θειούχο αμινοξύ, που παράγεται από το μεταβολισμό του αμινοξέος μεθειονίνη, ένα βασικού αμινοξέος που προσλαμβάνεται μέσω της διατροφής. Πιο συγκεκριμένα, είναι ένα ενδιάμεσο προϊόν του μεταβολισμού της μεθειονίνης, που μπορεί είτε να επαναμεθυλιωθεί προς μεθειονίνη, είτε να μεταβολιστεί προς κυστεΐνη. Ωστόσο, μπορεί να προκληθεί σημαντική αύξηση των επιπέδων της στο σώμα, η οποία μπορεί να οφείλεται σε γενετικές ανωμαλίες των ενζύμων που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της, σε ανεπάρκειες βιταμινών όπως το φυλλικό οξύ, η βιταμίνη B12, και σε μικρότερο βαθμό η βιταμίνη B6, και τέλος, σε ορισμένες ασθένειες, καθώς και διάφορα φάρμακα (Faeh et al., 2006).

Η υπερομοκυστεϊναιμία, θα μπορούσε να προάγει την αθηροσκλήρωση μέσω της παρεμπόδισης της λειτουργίας των στεφανιαίων μικροαγγειακών διαστολέων, μέσω

του πολλαπλασιασμού των SMCs, της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, της θρομβογένεσης, της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, και της σύνθεσης του κολλαγόνου (Shai et al., 2004). In vitro και in vivo μελέτες, δείχνουν ότι η ομοκυστεΐνη είναι ένας ισχυρός επαγωγέας της φλεγμονής (McCully et al., 1989), και εμπλέκεται σε φλεγμονώδεις λειτουργίες των ενδοθηλιακών κυττάρων, στο επίπεδο της γονιδιακής έκφρασης (Roth et al., 2001).

Τα αυξημένα επίπεδα της ομοκυστεΐνης, οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή της IL-6 από τα μονοκύτταρα, σε προς τα πάνω ρύθμιση των αγγειακών κυτταρικών μορίων προσκόλλησης, και σε ενίσχυση της προσκόλλησης των μονοκυττάρων (Shai et al., 2004). Σε μοντέλα ποντικών, η ομοκυστεΐνη ενισχύει τους δείκτες φλεγμονής (Hofmann et al., 2001). Σε ποντίκια με αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, παρατηρήθηκαν και αυξημένα επίπεδα του TNF α (Janssen-Heininger et al., 2000), γεγονός που προτείνει μια προφλεγμονώδη επίδραση της υψηλής ομοκυστεΐνης πλάσματος (Shai et al., 2004).

Διαγνωστική-Προγνωστική αξία

Όσον αφορά τα επιθυμητά επίπεδα της ομοκυστεΐνης, κάποιοι επιστήμονες προτείνουν συγκεντρώσεις <10 $\mu\text{mol/L}$ (Malinow et al., 1999). Όμως με αυτόν τον τρόπο, η υπερομοκυστεϊναιμία θα χαρακτηρίζει το 30-50% του γενικού πληθυσμού. Ένας πιο ρεαλιστικός στόχος έχει προταθεί από προοπτικές μελέτες, όπου φαίνεται σημαντική και ουσιαστική αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου στα 13-15 $\mu\text{mol/L}$ (Knekt et al., 2001),(Hoogeveen et al., 2000).

Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης πλάσματος, είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης, καθώς και προγνωστικός δείκτης σε ισχαιμική καρδιακή νόσο (Wald et al., 2002),(Kerkeni et al., 2006). Από μια μετα-ανάλυση, με προσαρμογή 6 ή 7 παραγόντων κινδύνου κατά Framingham, όπου αναφέρθηκαν μείζονα στεφανιαία συμβάματα, βρέθηκε ότι κάθε αύξηση κατά 5 $\mu\text{mol/L}$ στα επίπεδα της ομοκυστεΐνης, παρείχε μια αύξηση κατά περίπου 9% του κινδύνου για

στεφανιαία νόσο, ανεξάρτητα από άλλους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου (Ganji et al., 2006).

Τα επίπεδα ομοκυστεΐνης μπορεί να μειωθούν με χορήγηση συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος, βιταμίνης B6 και B12 (Wald et al., 2001). Σε ασθενείς με σημαντικά αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης, η θεραπεία με βιταμίνες, συσχετίστηκε με μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, σε μια ελεγχόμενη μελέτη (Yap et al., 2001). Σε άτομα με μέτρια υπερομοκυστεϊναιμία, τα συμπληρώματα βιταμίνης μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης (Moat et al., 2003), όταν η ημερήσια πρόσληψη φυλλικού οξέος υπερβαίνει τα 400 μg/ημέρα (Beitz et al., 2002), γεγονός που θα μπορούσε να μειώσει το σχετικό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου κατά περίπου 10% στον γενικό πληθυσμό, και έως 25% στις ομάδες υψηλού κινδύνου (Ueland et al., 2000), (Malinow et al., 1999).

Τέλος, επιδημιολογικές μελέτες για τη συσχέτιση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης με τη φλεγμονή, είναι αραιές και με ασυνεπή αποτελέσματα, ενώ η CRP σχετίστηκε θετικά με την ομοκυστεΐνη μόνο σε διαβητικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο (Mojiminiyi et al., 2002).

3. Μεσογειακή διατροφή

3.1 Ορισμός

Τα διατροφικά πρότυπα που κυριαρχούν στη περιοχή της Μεσογείου, παρόλο που παρουσιάζουν διαφοροποιήσεις μεταξύ τους, μπορούν να θεωρηθούν ως παραλλαγές ενός ενιαίου διατροφικού προτύπου, στο οποίο κεντρική θέση κατέχει το ελαιόλαδο, τη Μεσογειακή Διατροφή. Ορίζεται ως το διατροφικό πρότυπο που συναντάται στις ελαιοκομικές περιοχές της Μεσογείου στα τέλη της δεκαετίας του 1950 και στις αρχές της δεκαετίας του 1960, δηλαδή την περίοδο που είχαν ξεπεραστεί οι επιπτώσεις του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, αλλά δεν είχε "εισβάλει" ακόμα η νοοτροπία του "γρήγορου φαγητού" στην περιοχή (Trichoroulou, 1997). Πιο συγκεκριμένα, θεωρείται ότι αντανάκλα τις διατροφικές συνήθειες της περιοχής της Κρήτης, μεγάλου μέρους της υπόλοιπης Ελλάδας και της βόρειας Ιταλίας στη δεκαετία του 1960 (Willet et al., 1995).

Στην παραδοσιακή Μεσογειακή Διατροφή, η συνολική πρόσληψη λίπους ποικίλλει από <25% έως και >35% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης, με τα κορεσμένα λίπη να αντιπροσωπεύουν $\leq 7-8\%$. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί τιμές πρόσληψης λίπους της τάξης του 40% στην Κρήτη και σε άλλες περιοχές της Ελλάδας. Σε όλες τις περιπτώσεις, η αναλογία των μονοακόρεστων προς κορεσμένα λίπη είναι πολύ υψηλότερη απ' ό,τι σε άλλα μέρη του κόσμου, συμπεριλαμβανομένης της Βόρειας Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής (Trichoroulou, 1997). Το διατροφικό αυτό πρότυπο έχει 8 χαρακτηριστικά, τα οποία είναι:

- (1) Υψηλός λόγος μονοακόρεστων/κορεσμένα λιπαρά οξέα
- (2) Μέτρια πρόσληψη αλκοόλ
- (3) Υψηλή κατανάλωση οσπρίων
- (4) Υψηλή κατανάλωση δημητριακών (συμπεριλαμβανομένου και του ψωμιού)
- (5) Υψηλή κατανάλωση φρούτων
- (6) Υψηλή κατανάλωση λαχανικών
- (7) Χαμηλή κατανάλωση κρέατος και προϊόντων με βάση το κρέας
- (8) Μέτρια κατανάλωση γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων (Trichoroulou, 1997)

Πιο αναλυτικά, θα μπορούσε να περιγραφεί με τα ακόλουθα στοιχεία :

(α) καθημερινή κατανάλωση : μη επεξεργασμένων δημητριακών και των προϊόντων τους (ψωμί ολικής άλεσης , ζυμαρικά , καστανό ρύζι κλπ) , λαχανικών (2-3 μερίδες/ημέρα), φρούτων (4-6 μερίδες/ημέρα), ελαιολάδου (ως το κύριο προστιθέμενο λίπος) και άπαχων ή χαμηλών σε λιπαρά γαλακτοκομικών προϊόντων (1-2 μερίδες/ημέρα),

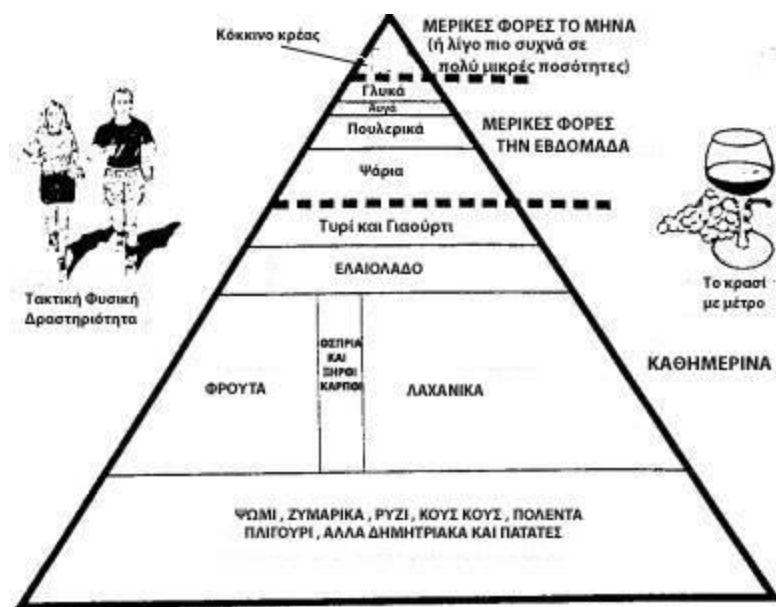
(β) εβδομαδιαία κατανάλωση : πατάτας (4-5 μερίδες/εβδομάδα) , ψαριών (4-5 μερίδες/εβδομάδα) , ελιάς , οσπρίων , ξηρών καρπών (>4 μερίδες/εβδομάδα) , και πιο σπάνια πουλερικών (1-3 μερίδες/εβδομάδα), αυγών και γλυκών (1-3 μερίδες/εβδομάδα), και

(γ) μηνιαία κατανάλωση : κόκκινου κρέατος και προϊόντων με βάση το κρέας (4-5 μερίδες/μήνα). Επίσης, χαρακτηρίζεται από μέτρια κατανάλωση κρασιού (1-2 ποτήρια κρασιού/ημέρα), κυρίως κατά τη διάρκεια των γευμάτων , και τον υψηλό λόγο μονοακόρεστων προς κορεσμένα λιπαρά (>2). Επιπλέον, αν και η πρόσληψη του γάλακτος είναι μέτρια , η κατανάλωση τυριού (κυρίως φέτας) και γιαουρτιού είναι σχετικά υψηλή (Panagiotakos et al., 2006).

3.2 Πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής

Η Μεσογειακή Διατροφή αναπαριστάται γραφικά με τη μορφή μιας πυραμίδας, η οποία σχεδιάστηκε με σκοπό να δοθεί μια γενική εικόνα των σχετικών αναλογιών και της συχνότητας κατανάλωσης μερίδων τροφίμων και ομάδων τροφίμων. Ο ρόλος της πυραμίδας είναι να παρέχει μια συνολική εικόνα των υγιεινών διατροφικών επιλογών, απευθύνεται στο γενικό ενήλικο πληθυσμό, επομένως και επομένως πρέπει να προσαρμοστεί σε περιπτώσεις μπορεί ειδικών ομάδων του πληθυσμού (εγκύους, παιδιά, ηλικιωμένους κ.α.).

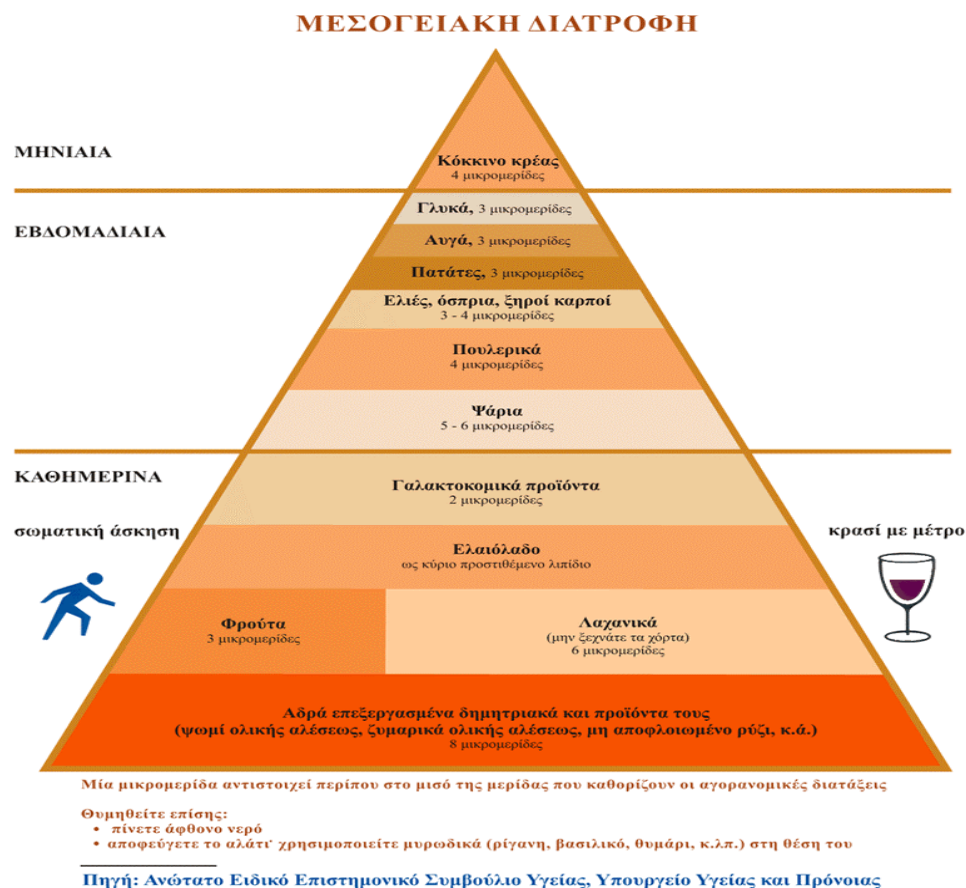
Παραδοσιακή Πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής



Εικόνα 9: Η Παραδοσιακή Πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής, που δημιουργήθηκε στο Διεθνές Συνέδριο της Μεσογειακής Διατροφής (1993), η οποία δημιουργήθηκε με τη συνεργασία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Χάρβαρντ (Harvard School of Public Health), του Οργανισμού Διαφύλαξης της Παράδοσης και Αξιοπιστης Ανταλλαγής (Oldways Preservation and Exchange Trust), και με την ουσιαστική συμβολή Ελλήνων επιστημόνων (Willet et al., 1995).

Φαίνεται ότι, στη βάση της πυραμίδας βρίσκονται τα τρόφιμα που πρέπει να παρέχουν την υψηλότερη ενεργειακή πρόσληψη, και στα ανώτερα επίπεδα τα τρόφιμα που πρέπει να καταναλώνονται σε μέτριες ποσότητες, όπως τα ζωικής προέλευσης τρόφιμα και τα πλούσια σε σάκχαρα και λίπη τρόφιμα, που θα πρέπει να καταναλώνονται με μέτρο και μερικά από αυτά μόνο σε ειδικές περιπτώσεις. Επίσης, γίνεται αναφορά στη μέτρια κατανάλωση αλκοόλ με τη μορφή κυρίως κρασιού, καθώς και στην τακτική φυσική δραστηριότητα.

Ελληνική Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής

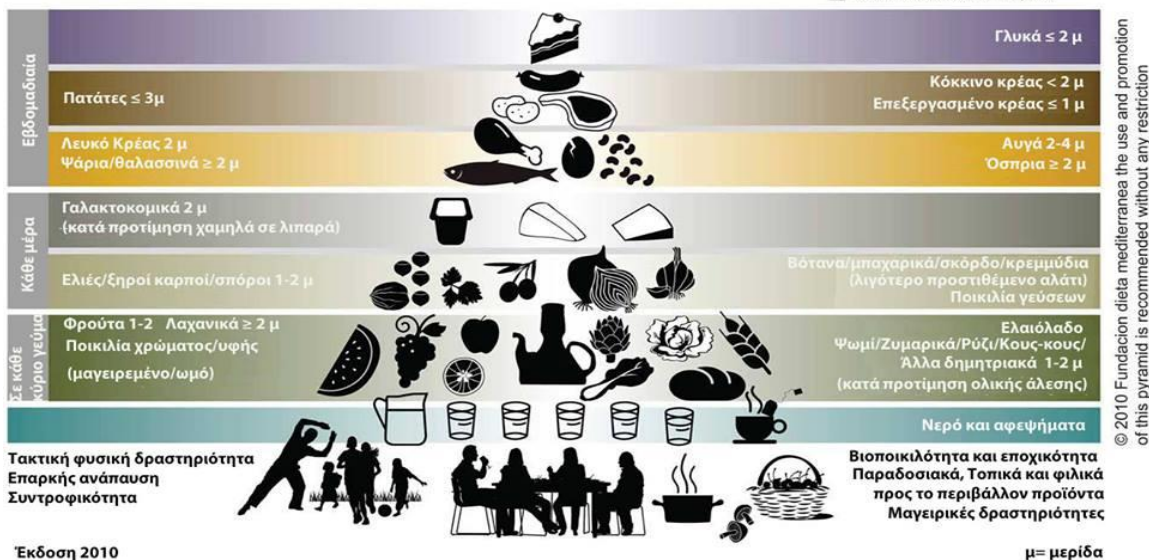


Εικόνα 10: Η ελληνική εκδοχή της Πυραμίδας της Μεσογειακής Διατροφής (Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας, Διεύθυνση Αγωγής Υγείας, 1999)

Σύγχρονη Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής

Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής: ένας τρόπος ζωής για σήμερα
Οδηγίες για ενήλικες

Η μερίδα σερβιρίσματος είναι βασισμένη
στη λιπότητα και στις τοπικές συνήθειες
Το κρασί με μέτρο και με σεβασμό
στις κοινωνικές πεποιθήσεις



Fundación
Dieta Mediterránea

ICAF
International Commission on the
Anthropology of Food and Nutrition

FORUM ON
MEDITERRANEAN
FOOD CULTURES

Predimed
Prevention with the Mediterranean Diet

UNIVERSITA POLITECNICA
DI BARI

Ciiscam
National Center of Excellence
in Community Medicine

H.H.F.
HEALTHY HABITS
FOUNDATION

IUNS
International Union of
Nutritional Sciences

CIHEAM
International Centre for
Horticulture and Agriculture
in the Mediterranean

fens
Federation of European
Nutrition Societies

Εικόνα 11: Η σύγχρονη Πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής (Bach-Faig et al., 2011)

Μετά την αναγνώριση της Μεσογειακής διατροφής ως Άυλη Πολιτιστική Κληρονομιά της Ανθρωπότητας από την UNESCO το 2010, και λαμβάνοντας υπόψη το παγκόσμιο ενδιαφέρον για την παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή, οι επιστήμονες παρουσίασαν μια ανανεωμένη έκδοση της παραδοσιακής μεσογειακής πυραμίδας το 2010 (Εικόνα 3). Η νέα πυραμίδα αντανακλά τις αλλαγές που συμβαίνουν στη μεσογειακή διατροφή στις κοινωνίες μεσογειακού τύπου. Σκοπός ήταν η καλύτερη συμμόρφωση σε αυτό το πρότυπο υγιεινής διατροφής, μέσα από την προσαρμογή στις ιδιαιτερότητες της κάθε χώρας (π.χ. μέγεθος μερίδας), και στην ποικιλία των διατροφικών προτύπων που σχετίζεται με τη γεωγραφική, κοινωνικο-οικονομική και πολιτισμική κατάσταση της περιοχής της Μεσογείου (Bach-Faig et al., 2011).

Η γραφική αναπαράσταση ακολουθεί το αρχικό μοντέλο: στη βάση βρίσκονται τα τρόφιμα που πρέπει να παρέχουν την υψηλότερη ενεργειακή πρόσληψη, και στα ανώτερα επίπεδα τα τρόφιμα που πρέπει να καταναλώνονται σε μέτριες ποσότητες, ή περιστασιακά. Το ελαιόλαδο τοποθετείται στο κέντρο της πυραμίδας, και πρέπει να είναι η κύρια πηγή διατροφικού λίπους εξ αιτίας της υψηλής διατροφικής αξίας του. Η πυραμίδα καθιερώνει καθημερινές, εβδομαδιαίες και περιστασιακές διαιτητικές οδηγίες, με σκοπό να ακολουθείται μια υγιεινή και ισορροπημένη διατροφή (Bach-Faig et al., 2011).

Οι καινοτομίες της νέας αναπαράστασης αποτελούν:

- (α) η εξασφάλιση μιας καλής ενυδάτωσης, στην οποία μπορεί να συμβάλλουν και τα εκχυλίσματα βοτάνων χωρίς ζάχαρη, και οι ζωμοί (φτωχοί σε λιπαρά και αλάτι),
- (β) η χρήση μπαχαρικών, βοτάνων, σκόρδου και κρεμμυδιών, ως ένας καλού τρόπου για την ενίσχυση της γεύσης και τη μείωση της προσθήκης αλατιού στα πιάτα,
- (γ) η μέτρια κατανάλωση κρασιού κατά τη διάρκεια των γευμάτων με σεβασμό στις θρησκευτικές και κοινωνικές πεποιθήσεις,
- (δ) η ενσωμάτωση του τρόπου ζωής και πολιτιστικών στοιχείων (μετριοπάθεια στο μέγεθος της μερίδας, κοινωνικοποίηση μέσω των γευμάτων, μεγάλη σημασία στη διαδικασία του μαγειρέματος, εποχικότητα, βιοποικιλότητα, φιλικότητα προς το περιβάλλον, τα παραδοσιακά και τοπικά προϊόντα διατροφής που παρουσιάζονται στο κάτω μέρος της πυραμίδας),
- (ε) τέλος, εκτός από τη μέτρια τακτική σωματική δραστηριότητα συστήνεται και η ξεκούραση, ως κομμάτι ενός υγιεινού και ισορροπημένου τρόπου ζωής (Bach-Faig et al., 2011).

3.3 Μεσογειακή διατροφή και καρδιαγγειακή νόσος

Η μεσογειακή διατροφή έγινε ευρύτερα γνωστή για πρώτη φορά στη δεκαετία του 1970, από τον Μελέτη των Επτά Χωρών (Keys et al., 1986). Από τότε, υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι η υιοθέτησή της συνδέεται με, μειωμένη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, και βελτίωση στα επίπεδα των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (Assmann et al., 1997),(Trichopoulos and Lagiou, 2001),(Pitsavos et al., 2002),

(Martinez-Gonzalez et al., 2002),(Trichopoulou et al., 2003), (Hu, 2003),(Trichopoulou and Critselis, 2004),(Psaltopoulou et al., 2004),(Chrysohoou et al., 2004),(Schroder et al., 2004),(Estruch et al., 2006).

Σχετικά πρόσφατα, ο Willet, ανέφερε ότι, σε μη καπνίζοντες, με τακτική σωματική δραστηριότητα, και υγιεινές επιλογές τροφίμων, που είναι σύμφωνες με τη Μεσογειακή διατροφή, μπορεί να αποφευχθεί πάνω από το 80% της στεφανιαίας νόσου, το 70% των εγκεφαλικών επεισοδίων και το 90% του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (Willet, 2006).

Πρόσφατες μετα-αναλύσεις, επιβεβαίωσαν την προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής διατροφής, έναντι της καρδιαγγειακής νόσου και της συνολικής θνησιμότητας (Sofi et al., 2008),(Sofi et al., 2010). Ωστόσο, αν και οι παραπάνω ενδείξεις είναι ισχυρές και γενικά αποδεκτές, οι μηχανισμοί με τους οποίους η Μεσογειακή διατροφή ασκεί την προστατευτική της επίδραση έναντι της καρδιαγγειακής νόσου και της συνολικής θνησιμότητας, δεν είναι πλήρως κατανοητοί.

Μεσογειακή διατροφή και δείκτες φλεγμονής

Χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή, όπως αναλύθηκε παραπάνω, φαίνεται ότι συμμετέχει στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης, ως εκ τούτου και της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου. Αυτό συνεπάγεται ότι, τα μέτρα που αποσκοπούν στη μείωση τη φλεγμονώδους διαδικασίας, θα μπορούσαν να είναι επωφελή στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Από την άλλη, η Μεσογειακή διατροφή έχει προταθεί ως προστατευτική, ενάντια στην καρδιαγγειακή νόσο. Επομένως, θα ήταν λογικό να υποτεθεί ότι, η προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, μπορεί, να οφείλεται, εν μέρει, σε διάφορους αντι-φλεγμονώδεις μηχανισμούς.

Από μια μελέτη σε πληθυσμό υγιών Ιταλών, η hs-CRP σχετίστηκε αντίστροφα με την υψηλή κατανάλωση ελαιολάδου, λαχανικών, οσπρίων, σούπας, φρούτων και ψαριού (Centritto et al., 2009). Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε μια μελέτη παρέμβασης,

με Ιταλούς άνδρες και γυναίκες με μεταβολικό σύνδρομο, τυχαία κατανεμημένους σε δύο ομάδες, μια που ακολούθησε τη Μεσογειακή Διατροφή, και μια ομάδα που ακολούθησε μια "συνετή" δίαιτα σύμφωνη με τις οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας, με υψηλότερο περιεχόμενο σε υδατάνθρακες, και χαμηλότερο περιεχόμενο σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (MUFA) και ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA). Από αυτήν φάνηκε μετά από 2 χρόνια, ότι στους ασθενείς που ακολουθούσαν τη Μεσογειακή Διατροφή, τα επίπεδα της hs-CRP και της IL-6, είχαν μειωθεί σημαντικά, σε σχέση με τους ασθενείς που ακολουθούσαν την άλλη δίαιτα (Esposito et al., 2004).

Μια μικρότερη μελέτη Ισπανών ανδρών και γυναικών με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, δε βρήκε κάποια συσχέτιση μεταξύ της προσκόλλησης σε μια ισπανική Μεσογειακή διατροφή, και των μειωμένων τιμών φλεγμονωδών δεικτών. Αλλά βρήκε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της IL-6 και της κατανάλωσης φρούτων και δημητριακών, ενώ τα επίπεδα της hs-CRP και της IL-6 ήταν χαμηλότερα σε αυτούς με την υψηλότερη κατανάλωση ελαιολάδου και ξηρών καρπών (Salas-Salvadó et al., 2008).

Οι Chrysoshoou et al, με δεδομένα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, σε υγιείς ενήλικες, βρήκαν ότι η υψηλότερη προσκόλληση σε ένα Μεσογειακό πρότυπο διατροφής, σχετίστηκε με 20% χαμηλότερες επίπεδα hs-CRP, 17% χαμηλότερα επίπεδα IL-6, 14% χαμηλότερα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων, 6% χαμηλότερα επίπεδα ινωδογόνου, και μια μικρή αλλά μη στατιστικά σημαντική μείωση του TNFα, και του SAA, σε σχέση με αυτούς που βρίσκονταν στο χαμηλότερο τριτημόριο της προσκόλλησης, (Chrysoshoou et al., 2004).

Παρόμοια αποτελέσματα βρήκαν οι Panagiotakos et al , μεταξύ των ασθενών που είχαν επιζήσει από έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπου φάνηκε μια προοδευτική μείωση της hs-CRP και της IL-6, με την αύξηση της προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή (Panagiotakos et al., 2009).

Τέλος, σε Έλληνες με κοιλιακή παχυσαρκία που τοποθετήθηκαν σε Μεσογειακή δίαιτα για 2 μήνες, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην hs-CRP, παρόλο που οι δείκτες της ενδοθηλιακής λειτουργίας, όπως η διαστολική αρτηριακή πίεση, βελτιώθηκαν (Rallidis et al., 2009).

4. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της Μεσογειακής Διατροφής, των πιο διαδεδομένων δεικτών φλεγμονής, και της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακού επεισοδίου εντός της επόμενης δεκαετίας.

5. Μεθοδολογία

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

5.1 Δείγμα της μελέτης

Το δείγμα της μελέτης περιλάμβανε 3042 άτομα από τους 4056 που κλήθηκαν τυχαία (75% συμμετοχή), από τον Μάιο του 2001 μέχρι τον Αύγουστο του 2002, να συμμετάσχουν στη μελέτη. Το επιδιωκόμενο τελικό μέγεθος του δείγματος προέκυψε ύστερα από ανάλυση στατιστικής ισχύος, ούτως ώστε να επιτρέπεται σε προοπτική παρακολούθηση 10 ετών, η αποτίμηση διαφορών μεγαλύτερων από 10% στον εκτιμώμενο σχετικό κίνδυνο, σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μικρότερης του 0,05 (τιμή p) και με στατιστική ισχύ > 80%, για ελέγχους δύο κατευθύνσεων. Η δειγματοληψία ήταν τυχαία, και στρωματοποιημένη ανά πόλη (με βάση τον πληθυσμό των Δήμων και Κοινοτήτων της Υπερνομαρχίας ΑΤΤΙΚΗΣ καθώς επίσης και των νομαρχιών Ανατολικής και Δυτικής ΑΤΤΙΚΗΣ), ηλικιακή κατηγορία και φύλο. Με

βάση την πληθυσμιακή στρωματοποίηση της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας της Ελλάδος (Ε.Σ.Υ.Ε.) δημιουργήθηκαν «χάρτες» ανά περιοχή μελέτης, έτσι ώστε να προσδιορίζεται επακριβώς ο πληθυσμός-στόχος. Η συνεισφορά των ευρύτερων περιοχών της ΑΤΤΙΚΗΣ στο τελικό δείγμα της μελέτης ήταν η εξής:

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

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

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

Από το δείγμα των 3042 ατόμων που τελικώς ανταποκρίθηκαν στο κάλεσμα της μελέτης «ΑΤΤΙΚΗ», **1514** ήταν **άνδρες** (48%) και **1528** **γυναίκες** (52%). Οι άνδρες είχαν ηλικία από 18 ως 87 έτη ενώ οι γυναίκες 18-89 έτη.

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

5.2 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά

Συνολικά στην μελέτη «ΑΤΤΙΚΗ» μελετήθηκαν:

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

5.2.1 Κοινωνικοοικονομικές μεταβλητές

Ως προς το μορφωτικό τους επίπεδο, οι συμμετέχοντες κατατάχτηκαν σε

- ❖ χαμηλό: < 9 έτη σπουδών
- ❖ μέσο: 10-12 έτη (εκπαίδευση άνω της υποχρεωτικής, δηλαδή, Λύκειο ή τεχνικές σχολές)
- ❖ υψηλό: >12 ετών (πανεπιστημιακές ή άλλες ανώτερες / ανώτατες σχολές).

Το μέσο ετήσιο δηλωθέν εισόδημα κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριών ετών καταγράφηκε και το οικονομικό επίπεδο των συμμετεχόντων ταξινομήθηκε σε τέσσερις ομάδες:

- ❖ χαμηλό: <8.000 ευρώ,
- ❖ μεσαίο: 8.000-10.000 ευρώ,
- ❖ υψηλό: 10.000-20.000 ευρώ
- ❖ πολύ υψηλό: >20.000 ευρώ

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

5.2.2 Αποτίμηση τρόπου ζωής

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

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

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

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

- ❖ χαμηλής φυσικής δραστηριότητας (1ο τριτημόριο)
- ❖ μεσαίας φυσικής δραστηριότητας (2ο τριτημόριο)
- ❖ υψηλής φυσικής δραστηριότητας (3ο τριτημόριο).

Στην κατηγορία μεσαίας φυσικής δραστηριότητας κατατάχθηκαν όσοι ανέφεραν ένα από τα τρία ακόλουθα κριτήρια:

- 1) περισσότερες από τρεις μέρες έντονης δραστηριότητας τουλάχιστον 20 λεπτών/ημέρα ή
- 2) περισσότερες από πέντε μέρες μέτριας δραστηριότητας ή περπατήματος τουλάχιστον 30 λεπτών/ημέρα ή
- 3) περισσότερες από πέντε μέρες συνδυασμού βαδίσματος και μέτριας ή έντονης δραστηριότητας που να ξεπερνά τα 600 μεταβολικά ισοδύναμα το λεπτό ανά εβδομάδα.

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

5.2.3 Διατροφικές συνήθειες

5.2.3.1 Διατροφική αξιολόγηση

Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών στηρίχθηκε σε ένα έγκυρο ημιποσοτικό ερωτηματολόγιο εβδομαδιαίας καταγραφής της συχνότητας κατανάλωσης των τροφίμων, που συμπληρώθηκε από τους συμμετέχοντες, με την βοήθεια εκπαιδευμένων ατόμων¹. Το ερωτηματολόγιο προερχόταν από το εργαστήριο Υγιεινής και Επιδημιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και είναι το ίδιο με αυτό που χρησιμοποιείται και για το Ελληνικό τμήμα της μελέτης Ευρωπαϊκής Προοπτικής Έρευνας για τον Καρκίνο και την διατροφή (EPIC) (Gnardellis et al., 1995),(Katsouyanni et al., 1997).

Ζητήθηκε από όλους τους συμμετέχοντες να αναφέρουν τη μέση ημερήσια ή εβδομαδιαία πρόσληψη διαφόρων τροφίμων που κατανάλωναν στην διάρκεια των

τελευταίων δώδεκα μηνών, καθώς και το μέγεθος της μερίδας αυτών (μικρή, μεσαία και μεγάλη, σε σύγκριση με αυτής του εστιατορίου). Κατόπιν, η συχνότητα κατανάλωσης κάθε τροφίμου ποσοτικοποιήθηκε κατά προσέγγιση, αποδιδόμενη σε φορές ανά μήνα. Έτσι, η ημερήσια κατανάλωση πολλαπλασιάστηκε επί τριάντα και η εβδομαδιαία επί τέσσερα ενώ μηδενική τιμή αποδόθηκε σε τρόφιμα που καταναλώνονταν σπάνια ή ουδέποτε. Η κατανάλωση αλκοόλ μετρήθηκε με ποτήρια του κρασιού (100 ml) και ποσοτικοποιήθηκε αναλόγως της πρόσληψης αιθανόλης (γραμμάρια ανά ποτό). Ένα ποτήρι του κρασιού ισοδυναμούσε με συγκέντρωση αιθανόλης 12%.

Όσον αφορά τα μη αλκοολούχα ποτά και ροφήματα, υπήρχαν ερωτήσεις σχετικά με την κατανάλωση διαφόρων ειδών καφέ και τσαγιού. Όλα τα είδη καφέ (στιγμιαίος, «ελληνικός», φίλτρου ή καπουτσίνο) προσαρμόστηκαν σε όγκο 150 mL και συγκέντρωση καφεΐνης 27,5%. Επίσης, καταγράφηκε η κατανάλωση καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ), αναψυκτικών που περιείχαν καφεΐνη και η κατανάλωση ροφήματος σοκολάτας.

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

5.2.3.2 Δείκτης αποτίμησης προσήλωσης στη Μεσογειακή Διατροφή (MedDietScore)

Προκειμένου να περιγραφεί το σύνολο της διατροφικής πρόσληψης, χρησιμοποιήθηκαν σύνθετοι πίνακες βαθμολόγησης, που είναι απαραίτητοι για την εκτίμηση επιδημιολογικών συσχετίσεων. Στις διάφορες συσχετίσεις τα τρόφιμα παρουσιάζονται συχνά ομαδοποιημένα (π.χ. γαλακτοκομικά, φρούτα, λαχανικά). Ωστόσο, στο επίκεντρο της μελέτης και των διαφόρων συσχετίσεων βρέθηκε κυρίως η Μεσογειακή διατροφή. Το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο ορίστηκε σύμφωνα με την

διατροφική πυραμίδα, που έχει προταθεί από το Ανώτατο Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας του Υπουργείου Υγείας και Πρόνοιας (SSHC Ministry of Health 1999).

Αρχικά, ακολουθώντας την λογική της Μεσογειακής πυραμίδας εκτιμήθηκε η κατανάλωση 11 ομάδων τροφίμων (με γνώμονα ότι οι τροφές της ίδιας ομάδας έχουν παρόμοια επίπεδα μακροθρεπτικών και ειδικών συστατικών), προκειμένου για κάθε άτομο να υπολογιστεί ο δείκτης αποτίμησης προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή (εύρος 0-55). Οι 11 ομάδες ήταν:

- | | |
|------------------------------|---------------------------------|
| ❖ Μη επεξεργασμένα σιτηρά, | ❖ Πουλερικά, |
| ❖ Πατάτες, | ❖ Πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα |
| ❖ Φρούτα, | (τυρί, γιαούρτι, γάλα), |
| ❖ Λαχανικά, | ❖ Χρήση ελαιολάδου στο |
| ❖ Όσπρια, | μαγείρεμα (φορές/εβδομάδα) |
| ❖ Ψάρια, | και |
| ❖ Κόκκινο κρέας και παράγωγα | ❖ Αλκοολούχα ποτά (ml/ημέρα, |
| του, | όπου 100 ml = 12 gr. αιθανόλης) |

Ο δείκτης προέκυπτε ως το άθροισμα των επί μέρους βαθμολογιών για τροφές κοντά και μακριά από το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο (Willett et al., 1995) καθώς και για το αλκοόλ. Όσο υψηλότερο το διατροφικό σκορ, τόσο μεγαλύτερη η προσήλωση στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο (Panagiotakos et al., 2006). Πιο συγκεκριμένα, τροφές που χαρακτηρίζουν την Μεσογειακή διατροφή (π.χ. φρούτα ή λαχανικά, όπως αναλύθηκε παραπάνω) βαθμολογήθηκαν με:

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

Αντιθέτως, για την κατανάλωση τροφών που δεν συνάδουν τόσο με την συγκεκριμένη παραδοσιακή διατροφή, όπως το κρέας και τα προϊόντα αυτού, η καθημερινή

κατανάλωση τους βαθμολογούνταν με 0, ενώ με 5 η σπάνια ή μηδενική κατανάλωσή τους.

Όσον αφορά τη χρήση αλκοόλ, δόθηκε:

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

Για την ακριβέστερη αριθμητική απεικόνιση της διατροφής των συμμετεχόντων χρησιμοποιήθηκαν σύνθετες βαθμολογίες, οι οποίες είναι απαραίτητες για την αξιολόγηση των επιδημιολογικών συσχετίσεων. Έτσι, χρησιμοποιήθηκε μια τροποποιημένη έκδοση του αρχικού MedDietScore (εύρος 0-55) (Panagiotakos et al., 2006). Στην τροποποιημένη βαθμολογία που χρησιμοποιήθηκε, στην κατανάλωση πατάτας δόθηκε:

- ❖ βαθμολογία 5 για τη συνιστώμενη πρόσληψη των 3-4 μερίδων την εβδομάδα (SSHC Ministry of Health, 1999),
- ❖ βαθμολογία 4 δόθηκε για 1-2 μερίδες την εβδομάδα, και
- ❖ βαθμολογίες 3 - 0 δόθηκαν για σπάνια, συχνή, πολύ συχνή και καθημερινή κατανάλωση, αντίστοιχα.

Προκειμένου να υπολογιστεί ο δείκτης αποτίμησης προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή, η διατροφική αξιολόγηση επαναλήφθηκε στο ίδιο δείγμα. Βάσει πινάκων σύνθεσης τροφίμων, υπολογίστηκε επίσης, η ημερήσια ολική ενεργειακή πρόσληψη των συμμετεχόντων (σε kcal) και το ποσοστό συνεισφοράς κάθε μακροθρεπτικού (Trichopoulou, 1992),(Trichopoulou and Georga, 2003). Ειδικά για τα λίπη, υπολογίστηκε η ημερήσια πρόσληψη λίπους (σε γραμμάρια), προερχόμενη από κάθε τύπο, με βάση τον βαθμό κορεσμού του (κορεσμένα, μονοακόρεστα, πολυακόρεστα) και ο λόγος μονοακόρεστων προς κορεσμένα (Trichopoulou et al., 1993).

5.2.4 Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά

Το ύψος των ατόμων μετρήθηκε μια φορά, στρογγυλοποιημένο στο πλησιέστερο μισό του εκατοστού του μέτρου. Κατά την μέτρηση του αναστήματος, τα άτομα του δείγματος δεν έφεραν υποδήματα, είχαν την πλάτη ίσια και ακουμπισμένη σε μέτρο του τοίχου και τους οφθαλμούς να κοιτάζουν ίσια εμπρός. Το βάρος των ατόμων -χωρίς υποδήματα, με ελαφρά ένδυση- μετρήθηκε μια φορά, με ράβδο εξισορρόπησης. Η ζυγαριά ρυθμιζόταν και ελεγχόταν πριν και μετά από κάθε ζύγιση. Οι μετρήσεις στρογγυλοποιήθηκαν στην πλησιέστερη εκατοντάδα γραμμαρίων.

Στη συνέχεια, ο δείκτης μάζας σώματος (Δ.Μ.Σ.) υπολογίστηκε ως το πηλίκο του βάρους (σε χιλιόγραμμα) προς το τετράγωνο του ύψους (σε μέτρα). Σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες, ως παχυσαρκία ορίζεται δείκτης μάζας σώματος $> 29,9 \text{ Kg/m}^2$ ενώ υπέρβαρο χαρακτηρίζεται το άτομο με δείκτη μάζας σώματος $25\text{-}29,9 \text{ Kg/m}^2$ (WHO, 1997).

Μετρήθηκε επίσης η περίμετρος μέσης σε εκατοστά (στο μέσο μεταξύ 12ου πλευρού και λαγόνιας ακρολοφίας), καθώς και η περίμετρος ισχίων, στο πιο προεξέχον σημείο. Οι περίμετροι αυτές χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της κεντρικής παχυσαρκίας. Ως κεντρική παχυσαρκία ορίστηκε ο λόγος περίμετρος μέσης προς περίμετρο ισχίων (Π.Μ/Π.Ι.) $\geq 0,95$ στους άνδρες και $\geq 0,8$ στις γυναίκες (Dobbelsteyn et al., 2001).

5.2.5 Κλινικά χαρακτηριστικά

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε στο τέλος της φυσικής εξέτασης κι αφού ο εξεταζόμενος βρισκόταν σε καθιστή θέση τουλάχιστον για 30 λεπτά. Λαμβανόταν από καρδιολόγο, τρεις φορές στο δεξί χέρι, -το οποίο έπρεπε να είναι χαλαρό και καλά υποστηριζόμενο από τραπέζι- σε γωνία 45ο από τον κορμό (με τη χρήση σφυγμομανομέτρου ELKA, της γερμανικής εταιρείας Von Schlieben Co). Αν για κάποιο λόγο, η μέτρηση γινόταν στο άλλο χέρι, αυτό σημειωνόταν στην κάρτα-ερωτηματολόγιο του ατόμου. Επίσης, σημειωνόταν τυχόν διαφορά στην ψηλάφηση του σφυγμού στις κερκιδικές αρτηρίες των δύο χεριών, οπότε σ' αυτήν την περίπτωση, η

αρτηριακή πίεση μετριόταν και στα δύο άκρα. Ο χρόνος που μεσολαβούσε μεταξύ των μετρήσεων ήταν ακριβώς όσος απαιτείτο για την καταγραφή της προηγούμενης μέτρησης και το πλήρες ξεφούσκωμα της περιχειρίδας. Προ της μέτρησης της αρτηριακής πίεσεως ελεγχόταν ότι η στήλη υδραργύρου ήταν στο 0 mmHg της κλίμακας, όταν η περιχειρίδα ήταν εντελώς ξεφουσκωμένη. Το επίπεδο της συστολικής αρτηριακής πίεσης καθοριζόταν από τον πρώτο ήχο καλής ακουστικής ποιότητας, ενώ η διαστολική πίεση από την πλήρη εξαφάνιση των επαναλαμβανόμενων ήχων (φάση V). Αλλαγές στην ένταση των ήχων δεν αξιολογήθηκαν. Τα άτομα με μέσα επίπεδα αρτηριακής πίεσεως ίσα ή μεγαλύτερα των 140/90 mm Hg καθώς και εκείνοι υπό αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή κατατάχθηκαν στους υπερτασικούς, σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική των επιδημιολογικών μελετών (JNC, 2003).

Ως υπερχοληστερολαιμία ορίστηκαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης νηστείας >200 mg/dl ή η λήψη υπολιπιδαιμικών φαρμάκων (NCEP, 2002). Η ύπαρξη επιπέδων σακχάρου νηστείας >125mg/dl ή αντιδιαβητικής –διαιτητικής ή φαρμακευτικής-αγωγής έθετε την διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη ενώ καθώς υπήρχαν δεδομένα μόνο για τη γλυκόζη νηστείας, ως προδιαβήτη ορίστηκε η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) για τιμές σακχάρου 100-125 mg/dl (ADA, 2006). Ως μεταβολικό σύνδρομο ορίστηκε η συνύπαρξη τουλάχιστον τριών χαρακτηριστικών από τα εξής: 1) Κεντρικού τύπου παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης για τους άνδρες >102 cm και για τις γυναίκες >88 cm), 2) Τριγλυκερίδια ορού >150 mg/dl (ή χρήση φαρμάκων για υπερτριγλυκεριδαιμία) 3) HDL-χοληστερόλη <40 mg/dl στους άνδρες και <50 mg/dl στις γυναίκες (ή χρήση αναλόγων φαρμάκων) 4) Συστολική αρτηριακή πίεση 130 ή διαστολική 85 mmHg (ή αντιυπερτασική αγωγή) και 5) Επίπεδα γλυκόζης νηστείας >100 mg (ή χρήση αντιδιαβητικών φαρμάκων) (Grundy et al 2005).

5.2.6 Εργαστηριακές μετρήσεις

Τα δείγματα του αίματος λήφθηκαν μεταξύ 8 και 10 π.μ., σε καθιστή θέση μετά από 12ωρη νηστεία και αποχή από το αλκοόλ. Η βιοχημική ανάλυση διενεργήθηκε, για όλες τις περιπτώσεις, στο ίδιο εργαστήριο, που πληροί τα κριτήρια των Εργαστηρίων Αναφοράς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Η γενική εξέταση αίματος διενεργήθηκε με χρήση αυτόματου αιματολογικού αναλυτή H1 ή H2 της Medicon. Οι

βιοχημικές εξετάσεις: ολική χοληστερόλη ορού (mg/dl), HDL-χοληστερόλη (mg/dl) και τριγλυκερίδια (mg/dl), ουρικό οξύ (mg/dl), ALT (IU/L), AST (IU/L) και γGT(IU/L) μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας χρωματογραφική ενζυμική μέθοδο σε έναν αυτόματο αναλυτή Technicon RA-1000 (Dade Behring, Marburg, Germany). Υπολογίστηκε ακόμη, ο λόγος AST/ALT. Η HDL-χοληστερόλη προσδιορίστηκε μετά από απόπλυση των περιεχομένων στην απολιποπρωτεΐνη-B λιποπρωτεϊνών με δεξτράνη-μαγνήσιο-χλώριο. Ο ορός που χρησιμοποιήθηκε για τις μετρήσεις των λιπιδίων συλλέχτηκε αμέσως μετά την λήψη του αίματος. Η LDL χοληστερόλη υπολογίστηκε με τη χρήση του τύπου Friedewald: {ολική χοληστερόλη} – {HDL χοληστερόλη} – 1/5 (τριγλυκερίδια) (Friedewald et al., 1972). Υπάρχει εσωτερικός ποιοτικός έλεγχος για την αξιολόγηση της εγκυρότητας των μεθόδων μέτρησης της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της HDL. Οι συντελεστές μεταβλητότητας των επιπέδων χοληστερόλης δεν υπερβαίνουν το 9%, των τριγλυκεριδίων το 4%, της HDL το 4% και των ηπατικών ενζύμων το 5%. Η οξειδωμένη LDL-χοληστερόλη (U/L) μετρήθηκε στο πλάσμα με τη χρήση ενζυμικά-προσδεδεδμένου αντιδραστηρίου, σε δοκιμασία ανοσοαπορρόφησης (Mercodia, Uppsala, Sweden) και τεχνική ELISA. Το αναμενόμενο εύρος τιμών της οξειδωμένης LDL ήταν 30 -120 U/L και οι συντελεστές μεταβλητότητας δεν ξεπερνούσαν το 3%. Τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (mg/dl) μετρήθηκαν αμέσως μετά την λήψη, με αναλυτή Beckman Glucose Analyzer. Οι συγκεντρώσεις ινσουλίνης (μU/ml) μετρήθηκαν με ανοσοδοκιμασία (RIA-100, Pharmacia Co., Erlangen, Germany), με ακρίβεια 12% για τα χαμηλά (3 μU/ml) και 5% για τα υψηλά (90 μU/ml) επίπεδα ορού, με συντελεστή μεταβλητότητας 9%. Η αντίσταση στην ινσουλίνη εκτιμήθηκε με τον υπολογισμό του μοντέλου εκτίμησης της ομοιόστασης της ινσουλίνης HOMA-R, σύμφωνα με τον τύπο (γλυκόζη σε mmol/l x ινσουλίνη σε μU/ml/22,5) (προκειμένου να μετατραπούν τα mg/dl γλυκόζης σε mmol/l, πολλαπλασιάστηκαν επί 0,055), ενώ για την εκκριτική ικανότητα του β κυττάρου, HOMA-B, χρησιμοποιήθηκε ο τύπος: ινσουλίνη νηστείας σε μU/ml x 3,33/(γλυκόζη σε mg/dl-3,5) (González-Ortiz et al., 2003),(Matthews et al., 1985). Το HOMA-B δεν υπολογίστηκε στα διαβητικά άτομα που λάμβαναν ως αγωγή ινσουλίνη, γιατί σε αυτά, ο δείκτης δεν είναι αξιόπιστος. Για τον καθορισμό του ινωδογόνου, τα αίμα τέθηκε σε αντιπηκτικό με 3,8% κιτρικό τρινάτριο (αναλογία όγκων 9:1) και ψύχθηκε ωστόσο φυγοκεντρηθεί. Το ινωδογόνο (mg/dl), η υψηλής ευαισθησίας (hs) CRP (mg/l) και το

αμυλοειδές ορού A- SAA (mg/l) μετρήθηκαν με αυτόματο νεφελόμετρητή (BNII της Dade Behring, Marburg GmbH, Marburg, Germany). Η hs-CRP είχε εύρος τιμών από 0,175 ως 1100mg/L και συντελεστές μεταβλητότητας μικρότερους από 5%, το ίδιο και το SAA ενώ οι αντίστοιχοι συντελεστές για το ινωδογόνο δεν ξεπερνούσαν το 9%. Η ιντερλευκίνη 6 (pg/ml) μετρήθηκε με υψηλής ευαισθησίας (ενζυμο-προσδεδεμένη) ανοσοδοκιμασία και είχε συντελεστή μεταβλητότητας <10%. Η ομοκυστεΐνη μετρήθηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο φθορισμού pulsar. Για τον ποσοτικό προσδιορισμό του TNF-α (pg/ml) αντιγράφου στα δείγματα από τον ορό των συμμετεχόντων, χρησιμοποιήθηκε το «κίτ» ανοσοδοκιμασίας «Quantikine HS/human TNF-alpha» (R&D Systems Inc., Minneapolis, Minnesota). Τέλος, η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα-TAC (mol/L) μετρήθηκε με χρωματομετρική δοκιμασία στον ορό (ImAnOx - Immunodiagnostik AG, Bensheim, Germany). Ο καθορισμός της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας βασίστηκε στην αντίδραση των αντιοξειδωτικών του δείγματος με ένα καθορισμένο ποσό υπεροξειδίου του υδρογόνου που χορηγήθηκε εξωγενώς. Η τιμή των 280μmol/l θεωρήθηκε χαμηλή αντιοξειδωτική ικανότητα ενώ τιμές υψηλότερες από 320 μmol/l θεωρήθηκαν υψηλές, σύμφωνα με τον προμηθευτή. Όλοι οι συντελεστές της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας δεν ξεπερνούσαν το 7%.

5.3 Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέσες τιμές $\pm$ τυπική απόκλιση. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες (%). Οι συσχετίσεις μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών εξετάστηκαν με τον έλεγχο χ^2 , ενώ οι συσχετίσεις μεταξύ των συνεχών μεταβλητών εξετάστηκαν με τον έλεγχο t-test του Student. Η πιθανότητα παρουσίας καρδιαγγειακής νόσου, συσχετίστηκε με το βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή και τους διερευνούμενους δείκτες φλεγμονής, λαμβάνοντας υπόψη πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, μέσω εφαρμογής πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης, από την οποία προέκυψαν οι σχετικοί λόγοι και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για κάθε εξεταζόμενη παράμετρο. Για την έλεγχο της καλής προσαρμογής των υποδειγμάτων της πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης στα δεδομένα, χρησιμοποιήθηκε το κριτήριο Hosmer – Lemeshow.

Όλες οι αναλύσεις εκτιμήθηκαν σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p=0,05$.
Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το λογισμικό SPSS 18 (SPSS Inc., Chicago, USA).

6. Αποτελέσματα

Περιγραφικά χαρακτηριστικά

Η μελέτη "ΑΤΤΙΚΗ", είναι μια έρευνα 10-ετούς παρακολούθησης, που περιλαμβάνει 3042 άτομα από τη ευρύτερη περιοχή της Αττικής, χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου. Όσον αφορά τη σύνθεση του δείγματος, μελετήθηκαν 1514 άνδρες ηλικίας 18-87 ετών (48%), και 1528 γυναίκες ηλικίας 18-89 ετών (52%). Τελικά, η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στη 10έτια ήταν 14,9% (299 άτομα εμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο σε σύνολο 2009 ατόμων που απέμειναν στη μελέτη), εκ των οποίων το 61,2% των περιπτώσεων ήταν άνδρες, και το 38,8% ήταν γυναίκες.

Στον πίνακα 6.1 παρουσιάζονται κάποια κοινωνικά, δημογραφικά, κλινικά και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, σε σχέση με την εμφάνιση ή όχι καρδιαγγειακής νόσου μετά από 10-ετή παρακολούθηση. Παρατηρούμε πως στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων υπήρχαν για το φύλο ($p<0,001$), την ηλικία ($p<0,001$), τα έτη σπουδών ($p<0,001$), την οικογενειακή κατάσταση ($p<0,001$), τις τιμές του δείκτη MedDietScore ($p<0,001$), τις τιμές του ΔΜΣ ($p<0,001$), τις τιμές της περιφέρειας μέσης ($p<0,001$), το λόγο περιφέρειας μέσης προς περιφέρεια ισχίων ($p<0,001$). Επίσης στατιστικά σημαντικές διαφορές υπήρχαν για την παρουσία παχυσαρκίας ($p<0,001$), υπερχοληστερολαιμίας ($p<0,001$), υπέρτασης ($p<0,001$) και σακχαρώδους διαβήτη ($p<0,001$). Ενώ για τις καπνιστικές συνήθειες ($p=0,524$), τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας ($p=0,077$), την οικονομική κατάσταση ($p=0,409$), δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων.

Πιο συγκεκριμένα, τα άτομα που εμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο ήταν μεγαλύτερα σε ηλικία, είχαν χαμηλότερο επίπεδο μόρφωσης, είχαν μικρότερη προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή, μεγαλύτερο ΔΜΣ και περιφέρεια μέσης, και εμφάνιζαν σε μεγαλύτερο ποσοστό παχυσαρκία, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία και σακχαρώδη διαβήτη σε σχέση με τα άτομα που δεν εμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο ($p<0,05$, για κάθε περίπτωση).

Πίνακας 6.1 Κοινωνικο-δημογραφικά, ανθρωπομετρικά, και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων της μελέτης "ΑΤΤΙΚΗ", σε σχέση με την εμφάνιση ή όχι της καρδιαγγειακής νόσου, μετά από 10-ετή παρακολούθηση.

	Εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στη 10-ετία		
	Όχι	Ναι	P
Κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά			
Ηλικία	42,9±12,8	57,6±13	<0,001
Φύλο			<0,001
Ανδρες	897 (52,5%)	116 (38,8%)	
Γυναίκες	813 (47,4%)	183 (61,2%)	
Έτη σπουδών	12,5±3,6	10,4±4,2	<0,001
Οικογενειακή κατάσταση			<0,001
Ανύπαντροι	415 (24,3%)	29 (9,7%)	
Παντρεμένοι	1197 (70%)	232 (77,6%)	
Διαζευγμένοι	56 (3,3%)	10 (3,3%)	
Χήροι	42 (2,5%)	28 (9,4%)	
Οικονομικό επίπεδο			0,409
Χαμηλό: <8.000€	239 (22,5%)	36 (24,7%)	
Μεσαίο: 8.000-10.000€	341 (32,2%)	44 (30,1%)	
Υψηλό: 10.000-20.000€	341 (32,2%)	53 (36,3%)	
Πολύ υψηλό: >20.000€	139 (13,1%)	13 (8,9%)	
Φυσική δραστηριότητα			0,077
Ελάχιστα δραστήριοι	1090 (63,7%)	195 (65,2%)	
Μέτρια αερόβια	436 (25,5%)	71 (23,7%)	
Έντονη αερόβια	96 (5,6%)	25 (8,4%)	
Αερόβια + αντιστάσεις	88 (5,1%)	8 (2,7%)	

Καπνιστικές συνήθειες			0,524
Καπνιστές	932 (54,5%)	169 (56,5%)	
Μη καπνιστές	777 (45,5%)	130 (43,5%)	
MedDietScore (0-55)	26,4±6,2	22,8 ±6,5	<0,001
Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά			
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m ²)	26±4,5	28±4,5	<0,001
Περιφέρεια μέσης (cm)	89,3±15,1	97,2±13,7	<0,001
Περιφέρεια μέσης/Περιφέρεια ισχίων	0,85±0,11	0,91±0,11	<0,001
Κλινικά χαρακτηριστικά			
Παχυσαρκία	288 (17,1%)	82 (27,9%)	<0,001
Υπέρταση	452 (28,1%)	143 (51,4%)	<0,001
Υπερχοληστερολαιμία	682 (39,9%)	171 (57,2%)	<0,001
Σακχαρώδης διαβήτης	79 (4,6%)	60 (20,1%)	<0,001

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή± τυπική απόκλιση ή ως απόλυτες και σχετικές (%) συχνότητες

Στον πίνακα 6.2 παρουσιάζονται κάποια βιοχημικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων σε σχέση με την εμφάνιση ή όχι καρδιαγγειακής νόσου στη 10-ετία. Παρατηρούμε πως για τις βιοχημικές παραμέτρους που μελετήθηκαν, υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των επιπέδων τους μεταξύ των δύο ομάδων ($p<0,001$), με μόνες εξαιρέσεις την οξειδωμένη LDL χοληστερόλη ($p=0,357$), και την ομοκυστεΐνη ($p=0,078$). Επομένως συγκρίνοντας την ομάδα των ατόμων που εμφάνισε τη νόσο, σε σχέση με την ομάδα των ατόμων που δεν εμφάνισε τη νόσο, στους πρώτους παρατηρούνται υψηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης ($p<0,001$), LDL χοληστερόλης ($p<0,001$), CRP ($p=0,02$), και IL-6 ($p<0,001$), και χαμηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης ($p<0,001$).

Πίνακας 6.2 Βιοχημικές – εργαστηριακές παράμετροι των συμμετεχόντων της μελέτης "ΑΤΤΙΚΗ", σε σχέση με την εμφάνιση ή όχι της καρδιαγγειακής νόσου, μετά από 10-ετή παρακολούθηση.

	Εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στη 10-ετία		
	Όχι	Ναι	P
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	192,6±41,5	206,9±42,3	<0,001
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	49,3±14,6	45,1±11,7	<0,001
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	121,4±37,4	131,9±38,9	<0,001
Οξειδωμένη LDL χοληστερόλη (mg/dL)	56,6±25,5	58,4±27,1	0,357
Ομοκυστεΐνη (μmol/L)	11,9±6	12,7±5,4	0,078
C αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)	1,89±2,4	2,4±2,7	0,020
IL-6 (pg/mL)	1,44±0,55	1,64±0,52	<0,001

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή± τυπική απόκλιση

Πολλαπλή Λογαριθμική παλινδρόμηση

Για την αξιολόγηση της εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ανάλογα με την προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή (βαθμολογία διατροφικού δείκτη MedDietScore) και τους διερευνούμενους δείκτες φλεγμονής, αναπτύχθηκαν τα παρακάτω υποδείγματα.

Στον πίνακα 6.3 παρατίθενται τα αποτελέσματα από το πρώτο υπόδειγμα πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης που αναπτύχθηκε με σκοπό την αξιολόγηση της εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, σε σχέση με τη βαθμολογία του διατροφικού δείκτη MedDietScore, με πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία και το φύλο των ατόμων. Τα συμπεράσματα είναι πως η αύξηση της ηλικίας κατά 1 έτος, αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά 8,4% ($\Sigma\Lambda=1,084$, 95% $\Delta E=1,071-1,097$), και οι άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες έχουν περίπου 1,8 φορές περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν καρδιαγγειακή νόσο ($\Sigma\Lambda=1,799$, 95% $\Delta E=1,356-2,385$). Επιπλέον, για κάθε 1 μονάδα αύξησης του MedDietScore, μειώνεται η πιθανότητα

εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου κατά 1,8% ($\Sigma\Lambda=0,982$, 95% $\Delta E=0,959-1,006$). Επομένως, φαίνεται η τάση της Μεσογειακής διατροφής να ασκεί προστατευτική επίδραση στην εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου, η οποία ωστόσο δεν είναι στατιστικά σημαντική.

Πίνακας 6.3 Αποτελέσματα από το πρώτο υπόδειγμα πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης, που αναπτύχθηκε με σκοπό την αξιολόγηση της εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου, σε σχέση με την προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή (δείκτης MedDietScore).

	Σχετικός λόγος	95% διάστημα εμπιστοσύνης	
Ηλικία	1,084	1,071	1,097
Φύλο	1,799	1,356	2,385
MedDietScore (0-55)	0,982	0,959	1,006

Στη συνέχεια προστέθηκαν στο υπόδειγμα κλασικοί συγχυτικοί παράγοντες, όπως η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη και η παχυσαρκία. Τα αποτελέσματα του δεύτερου αυτού υποδείγματος παρατίθενται στον πίνακα 6.4, όπου φαίνεται ότι παραμένει η τάση της Μεσογειακής διατροφής για προστατευτική επίδραση στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε μονάδα αύξησης του MedDietScore, μειώνεται η πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά 1,9% ($\Sigma\Lambda=0,981$, 95% $\Delta E=0,955-1,009$), σχέση που ωστόσο δεν είναι στατιστικά σημαντική. Επίσης, όσον αφορά τους κλασσικούς συγχυτικούς παράγοντες, οι άνδρες έχουν περίπου 1,7 φορές μεγαλύτερες πιθανότητες ($\Sigma\Lambda=1,653$, 95% $\Delta E=1,228-2,225$) να εμφανίσουν καρδιαγγειακή νόσο σε σχέση με τις γυναίκες. Η αύξηση της ηλικίας κατά 1 έτος αυξάνει κατά 7,7% ($\Sigma\Lambda=1,077$, 95% $\Delta E=1,063-1,091$) την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη αυξάνει κατά περίπου 1,8 φορές την πιθανότητα ($\Sigma\Lambda=1,816$, 95% $\Delta E=1,188-2,775$) εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Τέλος, η υπέρταση ($\Sigma\Lambda=1,157$, 95% $\Delta E=0,856-1,564$), η υπερχοληστερολαιμία ($\Sigma\Lambda=1,134$, 95% $\Delta E=0,848-1,517$), και η παχυσαρκία ($\Sigma\Lambda=1,318$, 95% $\Delta E=0,945-1,839$), δε φάνηκαν να σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου.

Πίνακας 6.4 Αποτελέσματα από το δεύτερο υπόδειγμα πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης, που αναπτύχθηκε με σκοπό την αξιολόγηση της εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου, σε σχέση με την προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή (δείκτης MedDietScore), λαμβάνοντας υπόψη πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

	Σχετικός λόγος	95% διάστημα εμπιστοσύνης	
Ηλικία	1,077	1,063	1,091
Φύλο	1,653	1,228	2,225
MedDietScore (0-55)	0,981	0,955	1,009
Υπέρταση	1,157	0,856	1,564
Υπερχοληστερολαιμία	1,134	0,848	1,517
Σακχαρώδης διαβήτης	1,816	1,188	2,775
Παχυσαρκία	1,318	0,945	1,839

Στο επόμενο υπόδειγμα (πίνακας 6.5), έγινε προσθήκη της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, με σκοπό να γίνει έλεγχος για το διαμεσολαβητικό ρόλο των επίπεδων της στην εμφάνιση ή όχι της καρδιαγγειακής νόσου. Τα αποτελέσματα δείχνουν πως μια αύξηση της CRP κατά 1mg/L σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά 5,8% (ΣΛ=1,058, 95% ΔΕ=0,998-1,121), σχέση η οποία είναι οριακά στατιστικά σημαντική. Η τάση για προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής διατροφής, συνεχίζει να υπάρχει και μετά τον έλεγχο για το διαμεσολαβητικό ρόλο αυτού δείκτη φλεγμονής. Φαίνεται πως η αύξηση του MedDietScore κατά 1 βαθμό, μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά 1,8% (ΣΛ=0,982, 95%, ΔΕ=0,954-1,011), παραμένει όμως μη στατιστικά σημαντική. Η αύξηση της ηλικίας (ΣΛ=1,079, 95%, ΔΕ=1,064-1,095), το ανδρικό φύλο (ΣΛ=1,536, 95%, ΔΕ=1,117-2,112), και η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη (ΣΛ=1,707, ΔΕ=1,072-2,717), συνεχίζουν να δρουν επιβαρυντικά στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο, η υπέρταση, η παχυσαρκία, και η υπερχοληστερολαιμία δε φαίνεται να σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.

Πίνακας 6.5 Αποτελέσματα από το τρίτο υπόδειγμα πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης, που αναπτύχθηκε με σκοπό την αξιολόγηση της εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου, σε σχέση με τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, λαμβάνοντας υπόψη την προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή (δείκτης MedDietScore), και άλλους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

	Σχετικός λόγος	95% διάστημα εμπιστοσύνης	
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)	1,058	0,998	1,121
Ηλικία	1,079	1,064	1,095
Φύλο	1,536	1,117	2,112
MedDietScore (0-55)	0,982	0,954	1,011
Υπέρταση	1,316	0,957	1,810
Υπερχοληστερολαιμία	1,138	0,834	1,551
Σακχαρώδης διαβήτης	1,707	1,072	2,717
Παχυσαρκία	1,091	0,756	1,575

Αντικαθιστώντας την CRP του προηγούμενου υποδείγματος με την IL-6, πρόέκυψε το υπόδειγμα, του πίνακα 6.6. Τα αποτελέσματα δε δείχνουν να σχετίζονται τα επίπεδα της IL-6 με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου λαμβάνοντας υπόψη τους προαναφερθέντες συγχυτικούς παράγοντες ($\Sigma\Lambda=1,024$, 95% ΔΕ 0,792-1,324). Η προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής διατροφής στην εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, συνεχίζει να υπάρχει και ύστερα από τον έλεγχο για το διαμεσολαβητικό ρόλο της IL-6, χωρίς ωστόσο να είναι στατιστικά σημαντική ($\Sigma\Lambda=0,977$, 95% ΔΕ=0,949-1,006). Η αύξηση της ηλικίας, το ανδρικό φύλο, και η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, αναδεικνύονται για ακόμη μια φορά ως επιβαρυντικοί παράγοντες στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο, η υπέρταση, η παχυσαρκία, και η υπερχοληστερολαιμία, δε φαίνεται να σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.

Πίνακας 6.6 Αποτελέσματα από το τέταρτο υπόδειγμα πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης, που αναπτύχθηκε με σκοπό την αξιολόγηση της εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου, σε σχέση με τα επίπεδα της IL-6, λαμβάνοντας υπόψη την προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή (δείκτης MedDietScore), και άλλους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

	Σχετικός λόγος	95% διάστημα εμπιστοσύνης	
IL-6	1,024	0,792	1,324
Ηλικία	1,075	1,060	1,090
Φύλο	1,556	1,139	2,125
MedDietScore (0-55)	0,977	0,949	1,006
Υπέρταση	1,273	0,930	1,743
Υπερχοληστερολαιμία	1,148	0,847	1,555
Σακχαρώδης διαβήτης	1,766	1,114	2,798
Παχυσαρκία	1,247	0,878	1,772

Ομοίως με τα προηγούμενα υποδείγματα, ο πίνακας 6.7 περιλαμβάνει τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης εξετάζοντας αυτή τη φορά το διαμεσολαβητικό ρόλο των επιπέδων της ομοκυστεΐνης στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Έτσι, λαμβάνοντας υπόψη τους προαναφερθέντες συγχυτικούς παράγοντες, η ομοκυστεΐνη δε φαίνεται να σχετίζεται με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ($\Sigma\Lambda=1,002$, 95% ΔΕ 0,972-1,032). Όπως και στα προηγούμενα υποδείγματα, αναδεικνύεται η τάση της Μεσογειακής διατροφής για προστατευτική επίδραση στην εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου, η οποία είναι πολύ κοντά στο να θεωρηθεί στατιστικά σημαντική ($\Sigma\Lambda=0,971$, 95% ΔΕ=0,939-1,004). Άρα, παρατηρείται πως ύστερα από τον έλεγχο για το διαμεσολαβητικό ρόλο της ομοκυστεΐνης αυξήθηκε η προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής διατροφής. Επιπλέον, η αύξηση της ηλικίας, και η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, συνεχίζουν να δρουν επιβαρυντικά στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο, το φύλο, η υπέρταση, η παχυσαρκία και η υπερχοληστερολαιμία, σε αυτό το υπόδειγμα δε σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.

Πίνακας 6.7 Αποτελέσματα από το πέμπτο υπόδειγμα πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης, που αναπτύχθηκε με σκοπό την αξιολόγηση της εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου, σε σχέση με τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης, λαμβάνοντας υπόψη την προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή (δείκτης MedDietScore), και άλλους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

	Σχετικός λόγος	95% διάστημα εμπιστοσύνης	
Ομοκυστεΐνη	1,002	0,972	1,032
Ηλικία	1,071	1,054	1,089
Φύλο	1,376	0,949	1,996
MedDietScore (0-55)	0,971	0,939	1,004
Υπέρταση	1,198	0,826	1,736
Υπερχοληστερολαιμία	1,309	0,917	1,868
Σακχαρώδης διαβήτης	1,960	1,133	3,389
Παχυσαρκία	1,338	0,895	2,000

Στους επόμενους πίνακες παρατίθενται τα αποτελέσματα των πολλαπλών λογαριθμικών παλινδρομήσεων που αναπτύχθηκαν με σκοπό την αξιολόγηση της εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με την προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή, λαμβάνοντας υπόψη ως πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία, φύλο, την υπέρταση, την υπερχοληστερολαιμία, το σακχαρώδη διαβήτη και την παχυσαρκία· ύστερα από τη διαστρωματοποίηση του δείγματος: 1) με βάση τα επίπεδα της CRP (πίνακας 6.8), όπου σαν διαχωριστικό σημείο χρησιμοποιήθηκε η τιμή 3mg/L, αφού άτομα με μεγαλύτερα επίπεδα CRP ορίζονται ως υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (Pearson et al., 2003), 2) με βάση τα επίπεδα της IL-6 (πίνακας 6.9), όπου σαν διαχωριστικό σημείο χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή του δείγματος, και τέλος 3) με βάση τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης (πίνακας 6.10), όπου σαν διαχωριστικό σημείο χρησιμοποιήθηκε η τιμή 13 μmol/L, αφού φαίνεται ότι για μεγαλύτερες τιμές αυξάνεται ο κίνδυνος για καρδιαγγειακή νόσο (Knekt et al., 2001),(Hoogeveen et al., 2000).

Από τα αποτελέσματα του πίνακα 6.8, φαίνεται ότι ελέγχοντας για τον τροποποιητικό ρόλο των επιπέδων της CRP στην αξιολόγηση της συσχέτισης της Μεσογειακής διατροφής με την καρδιαγγειακή νόσο:

- στην ομάδα με επίπεδα CRP $\leq 3\text{mg/L}$, μόνο η αύξηση της ηλικίας, και η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη (οριακά στατιστικά σημαντική) σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου,
- στην ομάδα με επίπεδα CRP $> 3\text{mg/L}$, μόνο η αύξηση της ηλικίας, και το ανδρικό φύλο σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου,
- και στις δυο ομάδες παρατηρήθηκε η τάση της Μεσογειακής διατροφής για άσκηση προστατευτικής επίδρασης στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, χωρίς όμως η σχέση αυτή να είναι στατιστικά σημαντική.

Πίνακας 6.8 Αποτελέσματα από την πολλαπλή λογαριθμική παλινδρόμηση, που αναπτύχθηκε με σκοπό την αξιολόγηση της εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, σε σχέση με την προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή (δείκτης MedDietScore), ελέγχοντας για τον τροποποιητικό ρόλο των επιπέδων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης.

	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη $\leq 3\text{mg/L}$		C-αντιδρώσα πρωτεΐνη $> 3\text{mg/L}$	
	Σχετικός λόγος	95% διάστημα εμπιστοσύνης	Σχετικός λόγος	95% διάστημα εμπιστοσύνης
Ηλικία	1,066	1,034-1,098	1,084	1,066-1,101
Φύλο	1,517	0,793-2,902	1,492	1,033-2,155
MedDietScore	0,980	0,922-1,043	0,982	0,950-1,016
Υπέρταση	1,238	0,641-2,392	1,354	0,937-1,958
Υπερχοληστερολαιμία	1,348	0,716-2,540	1,071	0,749-1,532
Σακχαρώδης διαβήτης	2,157	0,973-4,783	1,493	0,837-2,663
Παχυσαρκία	1,047	0,539-2,036	1,160	0,750-1,793

Από τα αποτελέσματα του πίνακα 6.9 φαίνεται ότι ελέγχοντας για τον τροποποιητικό ρόλο της IL-6, στην αξιολόγηση της συσχέτισης της Μεσογειακής διατροφής με την καρδιαγγειακή νόσο:

- στα άτομα με επίπεδα IL-6 $\leq 1,358\text{pg/mL}$ μόνο η ηλικία σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου,
- στα άτομα με επίπεδα IL-6 $> 1,358\text{pg/mL}$, η αύξηση της ηλικίας, το ανδρικό φύλο, και η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου,
- και στις δυο ομάδες, παρατηρήθηκε η τάση της Μεσογειακής διατροφής για άσκηση προστατευτικής επίδρασης στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική.

Πίνακας 6.9 Αποτελέσματα από την πολλαπλή λογαριθμική παλινδρόμηση, που αναπτύχθηκε με σκοπό την αξιολόγηση της εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου, σε σχέση με την προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή (δείκτης MedDietScore), ελέγχοντας για τον τροποποιητικό ρόλο των επιπέδων της IL-6.

	IL-6 $\leq 1,358\text{pg/mL}$		IL-6 $> 1,358\text{pg/mL}$	
	Σχετικός λόγος	95% διάστημα εμπιστοσύνης	Σχετικός λόγος	95% διάστημα εμπιστοσύνης
Ηλικία	1,075	1,038-1,114	1,067	1,049-1,085
Φύλο	1,643	0,841-3,210	1,437	1,005-2,056
MedDietScore	0,954	0,894-1,019	0,982	0,951-1,014
Υπέρταση	1,204	0,594-2,441	1,260	0,886-1,792
Υπερχοληστερολαιμία	1,242	0,662-2,330	1,079	0,761-1,530
Σακχαρώδης διαβήτης	0,318	0,037-2,744	2,062	1,270-3,347
Παχυσαρκία	1,508	0,656-3,466	1,142	0,772-1,687

Τέλος, από τα αποτελέσματα του πίνακα 6.10, φαίνεται ότι ελέγχοντας για τον τροποποιητικό ρόλο των επιπέδων της ομοκυστεΐνης στην αξιολόγηση της συσχέτισης της Μεσογειακής διατροφής με την καρδιαγγειακή νόσο:

- στα άτομα με ομοκυστεΐνη $\leq 13 \mu\text{mol/L}$, μόνο η αύξηση της ηλικίας, και η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου,
- στα άτομα με ομοκυστεΐνη $> 13 \mu\text{mol/L}$, μόνο η αύξηση της ηλικίας σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου
- και στις δυο ομάδες, παρατηρήθηκε η τάση της Μεσογειακής διατροφής για άσκηση προστατευτικής επίδρασης στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική.

Πίνακας 6.10 Αποτελέσματα από την πολλαπλή λογαριθμική παλινδρόμηση, που αναπτύχθηκε με σκοπό την αξιολόγηση της εμφάνισης της καρδιαγγειακής νόσου, σε σχέση με την προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή (δείκτης MedDietScore), ελέγχοντας για τον τροποποιητικό ρόλο των επιπέδων της ομοκυστεΐνης .

	Ομοκυστεΐνη $\leq 13 \mu\text{mol/L}$		Ομοκυστεΐνη $> 13 \mu\text{mol/L}$	
	Σχετικός λόγος	95% διάστημα εμπιστοσύνης	Σχετικός λόγος	95% διάστημα εμπιστοσύνης
Ηλικία	1,079	1,056-1,102	1,063	1,034-1,092
Φύλο	1,392	0,898-2,159	1,343	0,655-2,753
MedDietScore (0-55)	0,983	0,943-1,024	0,957	0,905-1,012
Υπέρταση	1,285	0,818-2,017	1,065	0,551-2,057
Υπερχοληστερολαιμία	1,422	0,919-2,198	1,076	0,576-2,008
Σακχαρώδης διαβήτης	2,139	1,076-4,251	1,730	0,682-4,385
Παχυσαρκία	1,559	0,953-2,551	1,003	0,486-2,086

7. Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε η σχέση της προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή (η οποία εκτιμήθηκε με τη χρήση του δείκτη MedDietScore), με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, μετά από 10-ετή παρακολούθηση σε αρχικά υγιείς ενήλικες. Η σχέση αυτή εξετάστηκε ελέγχοντας για το διαμεσολαβητικό ρόλο μερικών από τους πιο διαδεδομένους δείκτες φλεγμονής (CRP, IL-6, ομιοκυστεΐνη), καθώς και ελέγχοντας για τον τροποποιητικό ρόλο των δεικτών αυτών.

Το ενδιαφέρον για τη Μεσογειακή Διατροφή προήλθε αρχικά από τα αποτελέσματα της Μελέτης των Επτά Χωρών. Οι Keys et al., κατέδειξαν ότι το ποσοστό θνησιμότητας από ΣΝ μετά από 5-15 χρόνια παρακολούθησης ήταν δύο έως τρεις φορές χαμηλότερο στη Νότια Ευρώπη, σε σχέση με τη Βόρεια Ευρώπη ή τις ΗΠΑ (Keys et al., 1986). Στην εν λόγω μελέτη, η θνησιμότητα από ΣΝ καθώς και η συνολική θνησιμότητα ήταν πολύ χαμηλότερες στην ομάδα της Κρήτης σε σχέση με τις άλλες χώρες της Νότιας Ευρώπης. Από αρκετές μελέτες έχει τεκμηριωθεί ότι οι άνθρωποι στις χώρες της Μεσογείου είναι μακροβιότεροι και πιο υγιείς από εκείνους σε άλλες βιομηχανοποιημένες χώρες, παρά τον υψηλό επιπολασμό του καπνίσματος και τις ελλείψεις στον τομέα των υπηρεσιών υγείας στη διάθεσή τους (de Lorgeril et al., 1999),(Trichopoulou et al., 2003),(Panagiotakos et al., 2003), γεγονός που έχει αποδοθεί στα πολιτιστικά και συμπεριφοριστικά χαρακτηριστικά τους, καθώς και στις διατροφικές συνήθειές τους (Keys et al., 1986),(Libby P et al., 2001). Τα οφέλη της Μεσογειακής Διατροφής στην αθηροσκλήρωση, μπορούν να εξηγηθούν μερικώς από την επίδρασή της στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, στη ρύθμιση του οξειδωτικού στρες, και στη φλεγμονώδη απόκριση. (Schröder et al., 2003),(Trichopoulou et al., 2003),(Chrysohoou et al., 2004),(Esposito et al., 2004).

Επιπλέον, η προοπτική μελέτη EPIC στην οποία συμμετείχαν περίπου 22.000 Έλληνες ενήλικες, ανέδειξε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της μεγαλύτερης προσήλωσης στο μεσογειακό διατροφικό πρότυπο και της συνολικής θνησιμότητας (Trichopoulou et al., 2003). Συγκεκριμένα, αύξηση κατά περίπου 2/9 στο δείκτη που χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμήσει την προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή (εύρος

τιμών 0-9) σχετίστηκε με μείωση της συνολικής θνησιμότητας κατά 25% και μείωση της θνησιμότητας από ΣΝ κατά 33%.

Επιπρόσθετα, η μελέτη CARDIO2000 που είναι έρευνα ασθενών-μαρτύρων, υποστηρίζει την ευεργετική δράση αυτού του διατροφικού προτύπου (Panagiotakos et al., 2002),(Panagiotakos et al., 2005) στην πρωτογενή πρόληψη του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, που αναδεικνύεται και από μια άλλη μελέτη ασθενών-μαρτύρων (Martínez-González et al., 2002). Ακόμα, η προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή προστατεύει από την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με υπέρταση (Panagiotakos et al., 2002), και υπερχοληστερολαιμία (Pitsavos et al., 2002). Επίσης, κλινικές δοκιμές υπογραμμίζουν τη σημαντική συμβολή της μεσογειακής διατροφής στο μειωμένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (Tuttle et al., 2008),(de Lorgeril and Salen, 2006).

Τέλος, πρόσφατες μετα-αναλύσεις, επιβεβαίωσαν την προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής διατροφής, έναντι της καρδιαγγειακής νόσου και της συνολικής θνησιμότητας (Sofi et al., 2008),(Sofi et al., 2010).

Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης της παρούσας μελέτης, συμφωνούν με τα ευρήματα των παραπάνω ερευνών, και έδειξαν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,001$) στο βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή, των ατόμων που δεν εμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο (MedDietScore: 26,4), σε σχέση με τα άτομα που εμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο (MedDietScore: 22,8), μετά από δεκαετή παρακολούθηση. Επίσης, φάνηκε η τάση της Μεσογειακής Διατροφής να ασκεί προστατευτική επίδραση στην εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου, με πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία, το φύλο, την υπερχοληστερολαιμία, την υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη και την παχυσαρκία, ωστόσο η σχέση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Πιο συγκεκριμένα, για κάθε μονάδα αύξησης του MedDietScore, μειώνεται η πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά 1,9% ($\Sigma\Lambda=0,981$, 95% $\Delta E=0,955-1,009$).

Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν πως χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών επεισοδίων (Verheggen et

al., 1999),(Morrow and Ridker, 2000),(Libby and Simon, 2001). Προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες σε υγιή άτομα, έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων της CRP και του κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια (Libby, 2002),(Ridker et al., 1998), και περιφερική αγγειακή νόσο (Ridker et al., 1998), ανεξάρτητα από τις κλασικούς παράγοντες κινδύνου. Έχει επίσης προταθεί ότι υψηλότερες συγκεντρώσεις IL-6 στο πλάσμα, θα μπορούσαν να προκαλέσουν χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή, η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για στεφανιαία νόσο (Libby, 2002). Ωστόσο, η ακριβής συσχέτιση μεταξύ αυτών των προφλεγμονωδών δεικτών και της διατροφή δεν είναι σαφής. Η αυξημένη ομοκυστεΐνη πλάσματος, έχει συνδεθεί με χαμηλή διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος, με το κάπνισμα, με την κατανάλωση αλκοόλ, με την υπέρταση, και με την υπερλιπιδαιμία (Nygård et al., 1995),(Ganji and Kafai, 2003), και σε ορισμένες μελέτες με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου (Cattaneo, 1999).

Στην παρούσα μελέτη, όσον αφορά τους δείκτες φλεγμονής που εξετάστηκαν, τα επίπεδα της CRP στα άτομα που εμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο ήταν υψηλότερα (2,4 mg/L), σε σχέση με αυτούς που δεν εμφάνισαν (1,89 mg/L), και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,020$). Επίσης, τα επίπεδα της IL-6 ήταν υψηλότερα στα άτομα που εμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο (1,64 pg/mL), σε σχέση με αυτούς που δεν εμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο (1,44 pg/mL), και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική ($p<0,001$). Για την ομοκυστεΐνη, τα επίπεδα της ήταν υψηλότερα στα άτομα εμφάνισαν καρδιαγγειακή νόσο (12,7 $\mu\text{mol/L}$), σε σχέση με αυτούς που δεν εμφάνισαν (11,9 $\mu\text{mol/L}$), ωστόσο η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,078$).

Όμως, από τους δείκτες φλεγμονής που μελετήθηκαν μόνο η αύξηση της CRP φάνηκε να σχετίζεται με την αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, λαμβάνοντας υπόψη την προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή, και με πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία, το φύλο, την υπερχοληστερολαιμία, την υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη και την παχυσαρκία. Μάλιστα, φάνηκε πως μια αύξηση της CRP κατά 1mg/L, σχετίστηκε με αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά 5,8%, στη 10-ετία ($\Sigma\Lambda=1,058$, 95% $\Delta E=0,998-1,121$). Επομένως, τα αποτελέσματα αυτά υποστηρίζουν τα δεδομένα από πολλές προοπτικές

μελέτες μεγάλης κλίμακας, που αποδεικνύουν ότι η CRP προβλέπει ισχυρά και ανεξάρτητα τα δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα, στα οποία συμπεριλαμβάνονται το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ο αιφνίδιος καρδιακός θάνατος (Ridker et al., 2002),(Kuller et al., 1996),(Ridker et al., 1997),(Ridker et al., 2000),(Koenig et al., 2004),(Pai et al., 2004).

Οι αντίστοιχες στατιστικές αναλύσεις για την IL-6 ($\Sigma\Lambda=1,024$, 95% ΔΕ 0,792-1,324), και την ομοκυστεΐνη ($\Sigma\Lambda=1,002$, 95% ΔΕ 0,972-1,032), δε φανέρωσαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων τους με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στη 10-ετία.

Όσον αφορά τη σχέση της Μεσογειακής Διατροφής με τους δείκτες φλεγμονής, οι Chrysoshoou et al, με δεδομένα της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, σε υγιείς ενήλικες, βρήκαν ότι η υψηλότερη προσκόλληση σε ένα Μεσογειακό πρότυπο διατροφής, σχετίστηκε με 20% χαμηλότερες επίπεδα hs-CRP, 17% χαμηλότερα επίπεδα IL-6, 14% χαμηλότερα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων, 6% χαμηλότερα επίπεδα ινωδογόνου, και μια μικρή αλλά μη στατιστικά σημαντική μείωση του TNFα, και του SAA, σε σχέση με αυτούς που βρίσκονταν στο χαμηλότερο τριτημόριο της προσκόλλησης, (Chrysoshoou et al., 2004).

Παρόμοια αποτελέσματα βρήκαν οι Panagiotakos et al , μεταξύ των ασθενών που είχαν επιζήσει από έμφραγμα του μυοκαρδίου, όπου φάνηκε μια προοδευτική μείωση της hs-CRP και της IL-6, με την αύξηση της προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή (Panagiotakos et al., 2009).

Στην παρούσα μελέτη, έγινε έλεγχος για τον πιθανό διαμεσολαβητικό ρόλο κάποιων από τους περισσότερους μελετημένους δείκτες φλεγμονής, στη σχέση της Μεσογειακής διατροφής με την καρδιαγγειακή νόσο, με συγχυτικούς παράγοντες την ηλικία, το φύλο, την υπερχοληστερολαιμία, την υπέρταση, το σακχαρώδη διαβήτη και την παχυσαρκία. Ωστόσο, και σε αυτή την περίπτωση φάνηκε η τάση της Μεσογειακής διατροφής να ασκεί προστατευτικό ρόλο στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, χωρίς όμως η σχέση αυτή να είναι στατιστικά σημαντική. Πιο συγκεκριμένα,

από τον έλεγχο για το διαμεσολαβητικό ρόλο της CRP, φάνηκε ότι αύξηση του MedDietScore κατά 1 βαθμό, μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά 1,8% ($\Sigma\Lambda=0,982$, 95%, $\Delta E=0,954-1,011$). Η αντίστοιχη ανάλυση για τον έλεγχο του διαμεσολαβητικού ρόλου της IL-6, έδειξε ότι αύξηση του MedDietScore κατά 1 βαθμό, μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά 2,3% ($\Sigma\Lambda=0,977$, 95% $\Delta E=0,949-1,006$). Τέλος, κατά τον έλεγχο για το διαμεσολαβητικό ρόλο τη ομοκυστεΐνης φάνηκε ότι αύξηση του MedDietScore κατά 1 βαθμό, μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου κατά 2,9% ($\Sigma\Lambda=0,971$, 95% $\Delta E=0,939-1,004$).

Τα ίδια ευρήματα για την τάση της προστατευτικής επίδρασης της Μεσογειακής διατροφής στην πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, παρουσιάστηκαν και ύστερα από τη διαστρωματοποίηση του δείγματος κατά τους εξεταζόμενους δείκτες φλεγμονής (σαν διαχωριστικά σημεία ορίστηκαν τα επίπεδα των δεικτών που σχετίζονται με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, με βάση τη βιβλιογραφία), χωρίς ωστόσο να υπήρχε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση της προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη έδειξε την πιθανή προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής στην εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου σε υγιείς ενήλικες, καθώς και ότι αυξημένα επίπεδα της CRP σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Επιβεβαίωσε επομένως αποτελέσματα προηγούμενων ερευνών. Δεν κατάφερε να αναδείξει κάποια σχέση μεταξύ της προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή και της φλεγμονής. Ωστόσο, δε διερεύνησε τους πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς με τους οποίους μπορεί να σχετίζεται η Μεσογειακή Διατροφή με τους δείκτες φλεγμονής και την πιθανή αντίστροφη σχέση μεταξύ τους, η οποία υποστηρίζεται από σχετικά πρόσφατες έρευνες.

8. Βιβλιογραφία

- Ahmed MS, Jadhav AB, Hassan A, Meng QH. Acute Phase Reactants as Novel Predictors of Cardiovascular Disease. *ISRN Inflamm.* 2012 May 6;2012:953461.
- American Diabetes Association diagnostic criteria. *Diabetes Care* 2006; 29:S43-S48.
- Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA.* 1987 Apr 24;257(16):2176-80.
- Antonogeorgos G, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Papageorgiou C, Chrysoshoou C, Papadimitriou GN, Stefanadis C. Understanding the role of depression and anxiety on cardiovascular disease risk, using structural equation modeling; the mediating effect of the Mediterranean diet and physical activity: the ATTICA study. *Ann Epidemiol.* 2012 Sep;22(9):630-7.
- Assmann G, de Backer G, Bagnara S, Betteridge J, Crepaldi G, Fernandez-Cruz A, Godtfredsen J, Jacotot B, Paoletti R, Renaud S, Ricci G, Rocha E, Trautwein E, Urbinati GC, Varela G, Williams C. International consensus statement on olive oil and the Mediterranean diet: implications for health in Europe. The Olive Oil and the Mediterranean Diet Panel. *Eur J Cancer Prev.* 1997 Oct;6(5):418-21.
- 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-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.
- Badimon L, Storey RF, Vilahur G. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. *Thromb Haemost.* 2011 May;105 Suppl 1:S34-42.
- Badimon L, Vilahur G, Padro T. Nutraceuticals and atherosclerosis: human trials. *Cardiovasc Ther.* 2010 Aug;28(4):202-15.
- Badolato R, Wang JM, Murphy WJ, Lloyd AR, Michiel DF, Bausserman LL, Kelvin DJ, Oppenheim JJ. Serum amyloid A is a chemoattractant: induction of migration, adhesion, and tissue infiltration of monocytes and polymorphonuclear leukocytes. *J Exp Med.* 1994 Jul 1;180(1):203-9.

- Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation*. 2005 May 24;111(20):2684-98.
- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC; Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007 Sep 27;357(13):1301-10.
- Beitz R, Mensink GB, Fischer B, Thamm M. Vitamins--dietary intake and intake from dietary supplements in Germany. *Eur J Clin Nutr*. 2002 Jun;56(6):539-45.
- Bell DA, Hooper AJ, Bender R, Edwards G, van Bockxmeer FM, Watts GF, Burnett JR. Screening for lipid disorders. *Pathology*. 2012 Feb;44(2):115-21.
- Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1990 Jan 15;65(3):168-72.
- Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010 Dec 2;363(23):2211-9.
- Bhatti S, Hakeem A, Cilingiroglu M. Lp-PLA(2) as a marker of cardiovascular diseases. *Curr Atheroscler Rep*. 2010 Mar;12(2):140-4.
- Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Ginnetti F, Dinarello CA, Maseri A. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation*. 1999 Apr 27;99(16):2079-84.
- Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2010 Feb 18;362(7):590-9.
- Brown DW, Giles WH, Croft JB. White blood cell count: an independent predictor of coronary heart disease mortality among a national cohort. *J Clin Epidemiol*. 2001 Mar;54(3):316-22.
- Burns DM. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003 Jul-Aug;46(1):11-29.

- Calabró P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*. 2003 Oct 21;108(16):1930-2.
- Candido R, Srivastava P, Cooper ME, Burrell LM. Diabetes mellitus: a cardiovascular disease. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003 Sep;4(9):1088-94.
- Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, atherosclerosis and thrombosis. *Thromb Haemost*. 1999 Feb;81(2):165-76.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The 2004 Surgeon General's Report. The Health Consequences of Smoking: What it means to you.
- Centritto F, Iacoviello L, di Giuseppe R, De Curtis A, Costanzo S, Zito F, Grioni S, Sieri S, Donati MB, de Gaetano G, Di Castelnuovo A; Moli-sani Investigators. Dietary patterns, cardiovascular risk factors and C-reactive protein in a healthy Italian population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Dec;19(10):697-706.
- Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, Rubin SM, Ding J, Simonsick EM, Harris TB, Pahor M. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003 Nov 11;108(19):2317-22.
- Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *J Lipid Res*. 2005 Mar;46(3):389-403.
- Chapman MJ. From pathophysiology to targeted therapy for atherothrombosis: a role for the combination of statin and aspirin in secondary prevention. *Pharmacol Ther*. 2007 Jan;113(1):184-96.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
- Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jul 7;44(1):152-8.
- Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35:1381-1395

- Davies MJ. The contribution of thrombosis to the clinical expression of coronary atherosclerosis. *Thromb Res.* 1996 Apr 1;82(1):1-32.
- 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.
- de Lorgeril M, Salen P. The Mediterranean-style diet for the prevention of cardiovascular diseases. *Public Health Nutr.* 2006 Feb;9(1A):118-23.
- Ditschuneit HH, Flechtner-Mors M, Adler G. Fibrinogen in obesity before and after weight reduction. *Obes Res.* 1995 Jan;3(1):43-8.
- Dobbelsteyn C, Joffres M, MacLean D, et al: A comparative evaluation of waist circumference, waist-to hip ratio and body mass index as indicators of cardiovascular risk factors: The Canadian Heart Health Surveys. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:652-661.
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager WL, Reim EK, Lanctôt KL. Efficacy and tolerability of antidepressants for treatment of depression in coronary artery disease: a meta-analysis. *Can J Psychiatry.* 2010 Feb;55(2):91-9.
- Ebeling P, Teppo AM, Koistinen HA, Viikari J, Rönnemaa T, Nissén M, Bergkulla S, Salmela P, Saltevo J, Koivisto VA. Troglitazone reduces hyperglycaemia and selectively acute-phase serum proteins in patients with Type II diabetes. *Diabetologia.* 1999 Dec;42(12):1433-8.
- Emberson JR, Whincup PH, Morris RW, Walker M, Lowe GD, Rumley A. Extent of regression dilution for established and novel coronary risk factors: results from the British Regional Heart Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004 Apr;11(2):125-34.
- Eriksson M, Egberg N, Wamala S, Orth-Gomér K, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K. Relationship between plasma fibrinogen and coronary heart disease in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Jan;19(1):67-72.
- Erren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, Schulte H, Schurek JO, Kropf J, Kerber S, Breithardt G, Assmann G, Cullen P. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Oct;19(10):2355-63.
- Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care.* 2013 Jan;36 Suppl 1:S4-10.
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M, D'Andrea F, Giugliano D. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial

- dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004 Sep 22;292(12):1440-6.
- Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, Fiol M, Gómez-Gracia E, López-Sabater MC, Vinyoles E, Arós F, Conde M, Lahoz C, Lapetra J, Sáez G, Ros E; PREDIMED Study Investigators. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006 Jul 4;145(1):1-11.
 - European Commission. Special Eurobarometer 334 'Physical Activity' / Wave 72.3 – TNS Opinion & Social. Brussels, Belgium, 2010
 - European Heart Network. Diet, Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention in Europe. 2011
 - 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.
 - Faeh D, Chiolero A, Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about? *Swiss Med Wkly*. 2006 Dec 2;136(47-48):745-56.
 - Faught BE, Flouris AD, Cairney J. Epidemiological evidence associating secondhand smoke exposure with cardiovascular disease. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2009 Dec;8(5):321-7.
 - Fogari R, Zoppi A, Marasi G, Vanasia A, Villa G. Associations between plasma fibrinogen levels and cardiovascular risk factors in hypertensive men. *J Cardiovasc Risk*. 1994 Dec;1(4):341-5.
 - Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun;18(6):499-502.
 - Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):448-54. Review. Erratum in: *N Engl J Med* 1999 Apr 29;340(17):1376.
 - Ganji V, Kafai MR; Third National Health and Nutrition Examination Survey. Demographic, health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr*. 2003 Apr;77(4):826-33.

- Gil M, Zarebiński M, Adamus J. Plasma fibrinogen and troponin I in acute coronary syndrome and stable angina. *Int J Cardiol.* 2002 Apr;83(1):43-6.
- Gillum RF, Ingram DD, Makuc DM. White blood cell count, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am Heart J.* 1993 Mar;125(3):855-63.
- Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Mendis S, Puska P, Norrving B editors. World Health Organization (in collaboration with the World Heart Federation and World Stroke Organization), Geneva, 2011
- Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva, World Health Organization, 2011.
- Gnardellis C, Trichopoulou A, Katsouyianni K, Polychronopoulos E, Rimm EB, Trichopoulos D. Reproducibility and validity of an extensive semi-quantitative Food Frequency Questionnaire among Greek school teachers. *Epidemiology* 1995, 6: 74-77.
- González-Ortiz M, Martínez-Abundis E. Comparison of several formulas to assess insulin action in the fasting state with the hyperglycemic-hyperinsulinemic clamp technique in healthy individuals. *Rev Invest Clin* 2003; 5: 419-22.
- Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein--the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med.* 1989 Nov 9;321(19):1311-6.
- Graham I, Cooney MT, Bradley D, Dudina A, Reiner Z. Dyslipidemias in the prevention of cardiovascular disease: risks and causality. *Curr Cardiol Rep.* 2012 Dec;14(6):709-20.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52.
- Grundy SM, Howard B, Smith S Jr, Eckel R, Redberg R, Bonow RO. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation.* 2002 May 7;105(18):2231-9.
- Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA.* 2003 Aug 20;290(7):932-40.
- Guidelines for the Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire.

- Haffner SM, Agostino RD Jr, Saad MF, O'Leary DH, Savage PJ, Rewers M, Selby J, Bergman RN, Mykkanen L. Carotid artery atherosclerosis in type-2 diabetic and nondiabetic subjects with and without symptomatic coronary artery disease (The Insulin Resistance Atherosclerosis Study). *Am J Cardiol.* 2000 Jun 15;85(12):1395-400.
- Haskell WL. Cardiovascular disease prevention and lifestyle interventions: effectiveness and efficacy. *J Cardiovasc Nurs.* 2003 Sep-Oct;18(4):245-55.
- Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, Pell AC, Oldroyd KG, Flapan AD, Jennings KP, Irving J, Eteiba H, Dominiczak AF, Pell JP. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2010 Jan;31(2):222-6.
- He FJ, MacGregor GA. Fortnightly review: Beneficial effects of potassium. *BMJ.* 2001 Sep 1;323(7311):497-501.
- He K, Song Y, Daviglus 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.
- He K, Song Y, Daviglus ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, Greenland P. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Circulation.* 2004 Jun 8;109(22):2705-11.
- Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, Humphrey LL. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009 Oct 6;151(7):496-507.
- Η Ελλάδα με αριθμούς, ΕΛ.ΣΤΑΤ., 2013
- Hofmann MA, Lalla E, Lu Y, Gleason MR, Wolf BM, Tanji N, Ferran LJ Jr, Kohl B, Rao V, Kisiel W, Stern DM, Schmidt AM. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *J Clin Invest.* 2001 Mar;107(6):675-83.
- Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes : 5-year follow-up of the Hoorn Study. *Circulation.* 2000 Apr 4;101(13):1506-11.
- Hu FB. The Mediterranean diet and mortality--olive oil and beyond. *N Engl J Med.* 2003 Jun 26;348(26):2595-6.
- Hughes S. Novel cardiovascular risk factors. *J Cardiovasc Nurs.* 2003 Apr-Jun;18(2):131-8. Review. PubMed PMID: 12680572.

- Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH Jr, Heimovitz H, Cohen HJ, Wallace R. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med.* 1999 May;106(5):506-12.
- Insull W Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med.* 2009 Jan;122(1 Suppl):S3-S14.
- Janssen-Heininger YM, Poynter ME, Baeuerle PA. Recent advances towards understanding redox mechanisms in the activation of nuclear factor kappaB. *Free Radic Biol Med.* 2000 May 1;28(9):1317-27.
- Joint National Committee. The seventh report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC-7 express). *JAMA* 2003; 289: 2560.
- Jousilahti P, Salomaa V, Rasi V, Vahtera E, Palosuo T. The association of c-reactive protein, serum amyloid a and fibrinogen with prevalent coronary heart disease--baseline findings of the PAIS project. *Atherosclerosis.* 2001 Jun;156(2):451-6.
- Kannel WB, Anderson K, Wilson PW. White blood cell count and cardiovascular disease. Insights from the Framingham Study. *JAMA.* 1992 Mar 4;267(9):1253-6.
- Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG. Inflammation and atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006 Apr;31(4):386-93. Epub 2005 Dec 15.
- Katayama T, Nakashima H, Takagi C, Honda Y, Suzuki S, Iwasaki Y, Yano K. Prognostic value of serum amyloid A protein in patients with acute myocardial infarction. *Circ J.* 2005 Oct;69(10):1186-91.
- Katsouyanni K, Rimm EB, Gnardellis C, Trichopoulos D, Polychronopoulos E, Trichopoulou A. Reproducibility and relative validity of an extensive semi-quantitative food frequency questionnaire using dietary records and biochemical markers among Greek schoolteachers. *Int J Epidemiol* 1997;26:S118-S127.
- Kerkeni M, Addad F, Chauffert M, Chuniaud L, Miled A, Trivin F, Maaroufi K. Hyperhomocysteinemia, paraoxonase activity and risk of coronary artery disease. *Clin Biochem.* 2006 Aug;39(8):821-5.
- Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Haematol.* 2001 Oct;115(1):3-12.
- Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, Fidanza F, Keys MH, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol.* 1986 Dec;124(6):903-15.

- King VL, Thompson J, Tannock LR. Serum amyloid A in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2011 Aug;22(4):302-7.
- Knekt P, Alfthan G, Aromaa A, Heliövaara M, Marniemi J, Rissanen H, Reunanen A. Homocysteine and major coronary events: a prospective population study amongst women. *J Intern Med*. 2001 May;249(5):461-5.
- Kosuge M, Ebina T, Ishikawa T, Hibi K, Tsukahara K, Okuda J, Iwahashi N, Ozaki H, Yano H, Kusama I, Nakati T, Umemura S, Kimura K. Serum amyloid A is a better predictor of clinical outcomes than C-reactive protein in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Circ J*. 2007 Feb;71(2):186-90.
- Koenig W, Löwel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation*. 2004 Mar 23;109(11):1349-53.
- Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial*. *Am J Epidemiol*. 1996 Sep 15;144(6):537-47.
- Landmesser U. High density lipoprotein - should we raise it? *Curr Vasc Pharmacol*. 2012 Nov;10(6):718-9.
- Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*. 2004 Jun 1;109(21 Suppl 1):II27-33.
- Lee JM, Choudhury RP. Prospects for atherosclerosis regression through increase in high-density lipoprotein and other emerging therapeutic targets. *Heart*. 2007 May;93(5):559-64.
- Leinonen E, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Hultén LM, Hiukka A, Taskinen MR. Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2003 Feb;166(2):387-94.
- Leinonen ES, Hiukka A, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Sarna SS, Mattson Hultén L, Westerbacka J, Salonen RM, Salonen JT, Taskinen MR. Low-grade inflammation, endothelial activation and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *J Intern Med*. 2004 Aug;256(2):119-27.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002 Dec 19-26;420(6917):868-74.

- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002 Mar 5;105(9):1135-43.
- Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation*. 2001 Apr 3;103(13):1718-20.
- Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J*. 2010 Feb;74(2):213-20.
- Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2003 Aug;169(2):203-14.
- Liu K, Daviglus ML, Loria CM, Colangelo LA, Spring B, Moller AC, Lloyd-Jones DM. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation*. 2012 Feb 28;125(8):996-1004.
- Lloyd-Williams F, O'Flaherty M, Mwatsama M, Birt C, Ireland R, Capewell S. Estimating the cardiovascular mortality burden attributable to the European Common Agricultural Policy on dietary saturated fats. *Bull World Health Organ*. 2008 Jul;86(7):535-541A.
- Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells SW. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov 16;44(10):1945-56.
- Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, Bisogni V, Rossi GP, Calò LA. The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:714653.
- Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1999 Jan 5-12;99(1):178-82.
- Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Jun;19(6):1368-77.
- Martínez-González MA, Fernández-Jarne E, Serrano-Martínez M, Martí A, Martínez JA, Martín-Moreno JM. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary score. *Eur J Nutr*. 2002 Aug;41(4):153-60.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006 Nov;3(11):e442.

- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and [beta]-cell function from fasting glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
- McCully KS, Veziridis MP. Histopathological effects of homocysteine thiolactone on epithelial and stromal tissues. *Exp Mol Pathol*. 1989 Oct;51(2):159-70.
- Meade TW, North WR, Chakrabarti R, Stirling Y, Haines AP, Thompson SG, Brozović M. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet*. 1980 May 17;1(8177):1050-4.
- Meek RL, Urieli-Shoval S, Benditt EP. Expression of apolipoprotein serum amyloid A mRNA in human atherosclerotic lesions and cultured vascular cells: implications for serum amyloid A function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Apr 12;91(8):3186-90.
- Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler Thromb*. 1992 Aug;12(8):911-9.
- Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Sep 29;54(14):1249-55.
- Moat SJ, Hill MH, McDowell IF, Pullin CH, Ashfield-Watt PA, Clark ZE, Whiting JM, Newcombe RG, Lewis MJ, Powers HJ. Reduction in plasma total homocysteine through increasing folate intake in healthy individuals is not associated with changes in measures of antioxidant activity or oxidant damage. *Eur J Clin Nutr*. 2003 Mar;57(3):483-9.
- Mojiminiyi OA, Abdella N, Moussa MA, Akanji AO, Al Mohammedi H, Zaki M. Association of C-reactive protein with coronary heart disease risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002 Oct;58(1):37-44.
- Morrow DA, Ridker PM. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Med Clin North Am*. 2000 Jan;84(1):149-61, ix.

- 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.
- Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2010 Mar 23;7(3):e1000252.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
- Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J*. 2006 Dec;27(23):2763-74.
- Nikodemowicz M. [The effects of smoking on cardiovascular system]. *Przegl Lek*. 2007;64 Suppl 4:42-4.
- Nygård O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, Ueland M, Kvåle G. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA*. 1995 Nov 15;274(19):1526-33
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):112-23.
- O'Hara R, Murphy EP, Whitehead AS, FitzGerald O, Bresnihan B. Local expression of the serum amyloid A and formyl peptide receptor-like 1 genes in synovial tissue is associated with matrix metalloproteinase production in patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Jun;50(6):1788-99.

- Orakzai RH, Orakzai SH, Nasir K, Santos RD, Rana JS, Pimentel I, Carvalho JA, Meneghello R, Blumenthal RS. Association of white blood cell count with systolic blood pressure within the normotensive range. *J Hum Hypertens*. 2006 May;20(5):341-7.
- Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem*. 2008 Jan;54(1):24-38.
- Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, Curhan GC, Rifai N, Cannuscio CC, Stampfer MJ, Rimm EB. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med*. 2004 Dec 16;351(25):2599-610.
- Panagiotakos DB, Chrysohou C, Pitsavos C, Tzioumis K, Papaioannou I, Stefanadis C, Toutouzas P. The association of Mediterranean diet with lower risk of acute coronary syndromes in hypertensive subjects. *Int J Cardiol*. 2002 Feb;82(2):141-7.
- Panagiotakos DB, Dimakopoulou K, Katsouyanni K, Bellander T, Grau M, Koenig W, Lanki T, Pistelli R, Schneider A, Peters A; AIRGENE Study Group. Mediterranean diet and inflammatory response in myocardial infarction survivors. *Int J Epidemiol*. 2009 Jun;38(3):856-66.
- Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohou C, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C, Toutouzas PK. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens*. 2003 Aug;21(8):1483-9.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohou 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, Pitsavos C, Chrysohou C, Skoumas J, Stefanadis C. Status and management of blood lipids in Greek adults and their relation to socio-demographic, lifestyle and dietary factors: the ATTICA Study. *Blood lipids distribution in Greece. Atherosclerosis*. 2004 Apr;173(2):353-61.

- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chryschoou C, Stefanadis C, Toutouzas P. Primary prevention of acute coronary events through the adoption of a Mediterranean-style diet. *East Mediterr Health J.* 2002 Jul-Sep;8(4-5):593-602.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Matalas AL, Chryschoou C, Stefanadis C. Geographical influences on the association between adherence to the Mediterranean diet and the prevalence of acute coronary syndromes, in Greece: the CARDIO2000 study. *Int J Cardiol.* 2005 Apr 8;100(1):135-42.
- 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.
- Panico S, Mattiello A. Epidemiology of cardiovascular diseases in women in Europe. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010 Jul;20(6):379-85.
- Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation.* 2001 May 29;103(21):2531-4.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003 Jan 28;107(3):499-511.
- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003 Jun;111(12):1805-12. Review. Erratum in: *J Clin Invest.* 2003 Jul;112(2):299.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syväne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. 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). *Atherosclerosis*. 2012 Jul;223(1):1-68.

- Phillips AN, Neaton JD, Cook DG, Grimm RH, Shaper AG. Leukocyte count and risk of major coronary heart disease events. *Am J Epidemiol*. 1992 Jul 1;136(1):59-70.
- Piñón P, Kaski JC. [Inflammation, atherosclerosis and cardiovascular disease risk: PAPP-A, Lp-PLA2 and cystatin C. New insights or redundant information?]. *Rev Esp Cardiol*. 2006 Mar;59(3):247-58.
- Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chryschoou C, Skoumas J, Papaioannou I, Stefanadis C, Toutouzas PK. The effect of Mediterranean diet on the risk of the development of acute coronary syndromes in hypercholesterolemic people: a case-control study (CARDIO2000). *Coron Artery Dis*. 2002 Aug;13(5):295-300.
- Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chryschoou C, Stefanadis C. Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health*. 2003 Oct 20;3:32.
- Pöss J, Custodis F, Werner C, Weingärtner O, Böhm M, Laufs U. Cardiovascular disease and dyslipidemia: beyond LDL. *Curr Pharm Des*. 2011;17(9):861-70.
- Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007 Dec 1;370(9602):1829-39.
- Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009 Mar 28;373(9669):1083-96.
- Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure:

- the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr.* 2004 Oct;80(4):1012-8. Erratum in: *Am J Clin Nutr.* 2005 May;81(5):1181.
- Rallidis LS, Lekakis J, Kolomvotsou A, Zampelas A, Vamvakou G, Efstathiou S, Dimitriadis G, Raptis SA, Kremastinos DT. Close adherence to a Mediterranean diet improves endothelial function in subjects with abdominal obesity. *Am J Clin Nutr.* 2009 Aug;90(2):263-8.
 - Rana JS, Boekholdt SM, Ridker PM, Jukema JW, Luben R, Bingham SA, Day NE, Wareham NJ, Kastelein JJ, Khaw KT. Differential leucocyte count and the risk of future coronary artery disease in healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Intern Med.* 2007 Dec;262(6):678-89.
 - Rattazzi M, Faggin E, Bertipaglia B, Pauletto P. Innate immunity and atherogenesis. *Lupus.* 2005;14(9):747-51.
 - Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA.* 2007 Feb 14;297(6):611-9.
 - Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997 Apr 3;336(14):973-9.
 - Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation.* 1998 May 26;97(20):2007-11.
 - Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000 Mar 23;342(12):836-43.
 - Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation.* 2000 May 9;101(18):2149-53.
 - Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol*

- and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1998 Sep 1;98(9):839-44.
- Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002 Nov 14;347(20):1557-65.
 - Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000 Apr 18;101(15):1767-72.
 - Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas RJ, Allison TG, Mookadam F, Lopez-Jimenez F. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006 Aug 19;368(9536):666-78.
 - Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340(2):115-26.
 - Roth J, Goebeler M, Ludwig S, Wagner L, Kilian K, Sorg C, Harms E, Schulze-Osthoff K, Koch H. Homocysteine inhibits tumor necrosis factor-induced activation of endothelium via modulation of nuclear factor-kappa b activity. *Biochim Biophys Acta*. 2001 Aug 22;1540(2):154-65.
 - Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2002 Jul;23(1):51-61.
 - Salas-Salvadó J, Garcia-Arellano A, Estruch R, Marquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M, Gómez-Gracia E, Viñoles E, Arós F, Herrera C, Lahoz C, Lapetra J, Perona JS, Muñoz-Aguado D, Martínez-González MA, Ros E; PREDIMED Investigators. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr*. 2008 May;62(5):651-9.
 - Savel J, Lafitte M, Pucheu Y, Pradeau V, Tabarin A, Couffignal T. Very low levels of HDL cholesterol and atherosclerosis, a variable relationship--a review of LCAT deficiency. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:357-61.
 - Schillaci G, Pirro M, Pucci G, Ronti T, Vaudo G, Mannarino MR, Porcellati C, Mannarino E. Prognostic value of elevated white blood cell count in hypertension. *Am J Hypertens*. 2007 Apr;20(4):364-9.

- Schröder H, Marrugat J, Vila J, Covas MI, Elosua R. Adherence to the traditional mediterranean diet is inversely associated with body mass index and obesity in a spanish population. *J Nutr.* 2004 Dec;134(12):3355-61.
- Shai I, Stampfer MJ, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Cannuscio C, Selhub J, Curhan G, Rimm EB. Homocysteine as a risk factor for coronary heart diseases and its association with inflammatory biomarkers, lipids and dietary factors *Atherosclerosis.* 2004 Dec;177(2):375-81.
- Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, Catapano A, Tramontana S, Perticone F, Naccarato P, Camici P, Picano E, Cortigiani L, Bevilacqua M, Milazzo L, Cusi D, Barlassina C, Sarzi-Puttini P, Turiel M. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev.* 2010 Oct;9(12):830-4.
- Skoog T, Dichtl W, Boquist S, Skoglund-Andersson C, Karpe F, Tang R, Bond MG, de Faire U, Nilsson J, Eriksson P, Hamsten A. Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur Heart J.* 2002 Mar;23(5):376-83.
- 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.
- Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ.* 2008 Sep 11;337:a1344.
- Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, Matheney TH, Sutherland P, Lipinska I, Massaro JM, Wilson PF, Muller JE, D'Agostino RB Sr. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation.* 2000 Oct 3;102(14):1634-8.
- Supreme Scientific Health Council, Ministry of Health and Welfare of Greece. Dietary guidelines for adults in Greece. *Archives of Hellenic Medicine* 1999;16:516-524.
- Trichopoulou A. Composition of Greek Foods and Dishes. Athens School of Public Health: Athens, 1992.

- 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, Critselis E. Mediterranean diet and longevity. *Eur J Cancer Prev*. 2004 Oct;13(5):453-6.
- Trichopoulou A. and Georga K., Composition tables of simple and composite foods, Parisianos Pub., Athens, Greece 2003.
- Trichopoulos D, Lagiou P. Dietary patterns and mortality. *Br J Nutr*. 2001 Feb;85(2):133-4.
- 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, Toupadaki N, Tzonou A, Katsouyanni K, Manousos O, Kada E, Trichopoulos D. The macronutrient composition of the Greek diet: estimates derived from six case-control studies. *Eur. J. Clin. Nutr*. 1993;47: 549-558.
- Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Mar 9;332(10):635-41.
- Toshima H, Koga Y, Blackburn H. Lessons from the Seven Countries Study. Dontas A. (Ed.), CVD risk factor and trends in Greece, Springer Verlag, Tokyo (1994).
- Tuttle KR, Shuler LA, Packard DP, Milton JE, Daratha KB, Bibus DM, Short RA. Comparison of low-fat versus Mediterranean-style dietary intervention after first myocardial infarction (from The Heart Institute of Spokane Diet Intervention and Evaluation Trial). *Am J Cardiol*. 2008 Jun 1;101(11):1523-30.
- Tyrovolas S, Panagiotakos DB. The role of Mediterranean type of diet on the development of cancer and cardiovascular disease, in the elderly: a systematic review. *Maturitas*. 2010 Feb;65(2):122-30.
- Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, Vollset SE. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr*. 2000 Aug;72(2):324-32.
- van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, Tijssen JG, Ormel J, van Veldhuisen DJ, van den Brink RH, van den Berg MP. Prognostic association of depression

- following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med*. 2004 Nov-Dec;66(6):814-22.
- Vanninen E, Laitinen J, Uusitupa M. Physical activity and fibrinogen concentration in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care*. 1994 Sep;17(9):1031-8.
 - Verheggen PW, de Maat MP, Cats VM, Haverkate F, Zwinderman AH, Kluft C, Bruschke AV. Inflammatory status as a main determinant of outcome in patients with unstable angina, independent of coagulation activation and endothelial cell function. *Eur Heart J*. 1999 Apr;20(8):567-74.
 - Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA*. 1995 Jul 12;274(2):131-6.
 - Wald DS, Bishop L, Wald NJ, Law M, Hennessy E, Weir D, McPartlin J, Scott J. Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels. *Arch Intern Med*. 2001 Mar 12;161(5):695-700.
 - Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002 Nov 23;325(7374):1202.
 - Waters D, Lespérance J, Gladstone P, Boccuzzi SJ, Cook T, Hudgin R, Krip G, Higginson L. Effects of cigarette smoking on the angiographic evolution of coronary atherosclerosis. A Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT) Substudy. CCAIT Study Group. *Circulation*. 1996 Aug 15;94(4):614-21.
 - Willett WC. The Mediterranean diet: science and practice. *Public Health Nutr*. 2006 Feb;9(1A):105-10.
 - 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 Suppl):1402S-1406S.
 - Winkleby MA, Jatulis DE, Frank E, Fortmann SP. Socioeconomic status and health: how education, income, and occupation contribute to risk factors for cardiovascular disease. *Am J Public Health*. 1992;82:816-820.

- 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.
- Wong M, Toh L, Wilson A, Rowley K, Karschimkus C, Prior D, Romas E, Clemens L, Dragicevic G, Harianto H, Wicks I, McColl G, Best J, Jenkins A. Reduced arterial elasticity in rheumatoid arthritis and the relationship to vascular disease risk factors and inflammation. *Arthritis Rheum*. 2003 Jan;48(1):81-9.
- Wood D; Joint European Societies Task Force. Established and emerging cardiovascular risk factors. *Am Heart J*. 2001 Feb;141(2 Suppl):S49-57.
- World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: WHO, 2010.
- World Health Organization: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation presented at the World Health Organization; June 3-5, 1997; Geneva, Switzerland; Publication WHO/NUT/NCD/98.1.
- World Heart Organization Study Group. Diet, Nutrition, and the Prevention of Chronic Diseases. Geneva, Switzerland: World Heart Organization; Technical Report Series, 797, 1990
- Xu L, Badolato R, Murphy WJ, Longo DL, Anver M, Hale S, Oppenheim JJ, Wang JM. A novel biologic function of serum amyloid A. Induction of T lymphocyte migration and adhesion. *J Immunol*. 1995 Aug 1;155(3):1184-90.
- Yap S, Boers GH, Wilcken B, Wilcken DE, Brenton DP, Lee PJ, Walter JH, Howard PM, Naughten ER. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Dec;21(12):2080-5.
- Young JL, Libby P, Schönbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2002 Oct;88(4):554-67.
- Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K, Blumenthal RS, Budoff MJ. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 30;62(5):397-408.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators.

Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.

- Zannad F, De Backer G, Graham I, Lorenz M, Mancia G, Morrow DA, Reiner Z, Koenig W, Dallongeville J, Macfadyen RJ, Ruilope LM, Wilhelmsen L; ESC Working Group on CardioVascular Pharmacology and Drug Therapy. Risk stratification in cardiovascular disease primary prevention - scoring systems, novel markers, and imaging techniques. *Fundam Clin Pharmacol*. 2012 Apr;26(2):163-74.
- Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, MacMahon S, Woodward M; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol*. 2003 Aug;32(4):563-72.
- Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*. 2001 Mar 6;103(9):1194-7.