



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

**Ο ΔΙΑΜΕΣΟΛΑΒΗΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΤΗ
ΣΧΕΣΗ ΑΣΚΗΣΗΣ ΜΕ ΤΟΝ ΔΕΚΑΕΤΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΚΙΝΔΥΝΟ.**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
του
ΚΟΥΛΟΥΡΗ ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ

ΑΘΗΝΑ, 2017

Η έγκριση της παρούσας διπλωματικής διατριβής από το Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέως (Ν5343/1932, Αρθρ. 202).



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Αντωνοπούλου Σμαραγδή, Καθηγήτρια

Παναγιωτάκος Δημοσθένης, Καθηγητής

Νομικός Τζώρτζης, Επίκουρος καθηγητής

Ο Κουλούρης Δημήτριος

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

**Investigation of biochemical indices that explain the association of exercise
and 10-years cardiovascular risk.**

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Αντωνοπούλου Σμαραγδή, Καθηγήτρια

Παναγιωτάκος Δημοσθένης, Καθηγητής

Νομικός Τζώρτζης, Επίκουρος καθηγητής

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα Καθηγήτρια Σμαραγδή Αντωνοπούλου, τον Καθηγητή Δημοσθένη Παναγιωτάκο, και τον Επίκουρο Καθηγητή Τζώρτζη Νομικό, που με την εμπνευσμένη διδασκαλία τους, συνέβαλαν στην επιστημονική μου κατάρτιση, αλλά και άνοιξαν νέους ορίζοντες στον τρόπο σκέψης μου, καλλιεργώντας έντονα το ενδιαφέρον μου προς τον τομέα της επιδημιολογίας καρδιαγγειακών παθήσεων.

Θεωρώ επίσης εξαιρετικής σημασίας την ευκαιρία που μου δόθηκε να πραγματοποιήσω τη διπλωματική μου εργασία στο πλαίσιο της επιδημιολογικής μελέτης ΑΤΤΙΚΗ και για αυτό ευχαριστώ και τον Καθηγητή Καρδιολογίας, Χρήστο Πίτσαβο, καθώς την Δρ Εκάβη Γεωργουσοπούλου για την άμεση ανταπόκρισή της στην παροχή των απαραίτητων δεδομένων.

Δημήτρης Κουλούρης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: να εξεταστεί η επίδραση των λιπιδίων και δεικτών φλεγμονής στη συσχέτιση της σωματικής άσκησης με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στον 10-ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, παρουσία ή μη μεταβολικού συνδρόμου. **Υλικό-Μέθοδος:** από το Μάιο του 2001 έως το Δεκέμβριο του 2002, 1514 άνδρες και 1528 γυναίκες άνω των 18 ετών, που κατοικούσαν στην ευρύτερη περιοχή της Αθήνας και ήταν ελεύθεροι καρδιαγγειακής νόσου και άλλων χρόνιων νόσων, αποτέλεσαν το δείγμα της μελέτης. Κατά τα έτη 2011-12, πραγματοποιήθηκε ο 10-ετής επανέλεγχος σε 2583 συμμετέχοντες. Η επίπτωση θανατηφόρων και μη καρδιαγγειακών συμβάντων (στεφανιαία νόσος, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή άλλα καρδιαγγειακά συμβάντα) προσδιορίστηκαν με τα κριτήρια WHO-ICD-10. Το μεταβολικό σύνδρομο καθορίστηκε με τρεις διαφορετικούς ορισμούς, τον αναθεωρημένο NCEP ATP III, τον IDF και τα ομογενοποιημένα κριτήρια. **Αποτελέσματα:** μεταξύ των συμμετεχόντων που επαναξιολογήθηκαν στον 10-ετή επανέλεγχο της μελέτης, το 15.7% εμφάνισε καρδιαγγειακό συμβάν. Οι επαρκώς δραστήριοι (ΕΠ-Δ) και οι έντονα δραστήριοι (ΕΝ-Δ) εξεταζόμενοι είχαν μειωμένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα κατά 58% και 70% αντίστοιχα, όταν συγκρινόντουσαν με τους ανεπαρκώς δραστήριους (ΑΝ-Δ) εξεταζόμενους. **Συμπεράσματα:** θετική επίδραση της σωματικής δραστηριότητας στον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο και στο λιπιδαιμικό προφίλ ακόμη και με μέτρια επίπεδα άσκησης, ενισχύοντας την σημασία της άσκησης, ειδικά για τους άντρες.

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

ABSTRACT

Aim: to investigate the effect of biochemical indices and inflammatory markers that explain the association of exercise and 10-years cardiovascular risk.

Methods – samples: from May 2001 to December 2002, 1514 men and 1528 women (>18 y) without any clinical evidence of CVD or any other chronic disease, at baseline, living in greater Athens area, in Greece, were enrolled. In 2011-12, the 10-year follow-up was performed in 2583 participants (15% of the participants were lost to follow-up). Incidence of fatal or non-fatal CVD (coronary heart disease, acute coronary syndromes, stroke, or other CVD) was defined according to WHO-ICD-10 criteria. Metabolic syndrome was determined by three different definitions, the reviewed NCEP ATP III, the IDF and homogeneity test.

Results: 15.7% of the subjects that were followed-up developed CVD event. CVD risk of individuals who reported being sufficiently active and highly active were decreased by 58% (95% CI: 0.30, 0.58) and 70% (95% CI: 0.15, 0.56), when compared to those who were inactive/insufficiently active, respectively.

Conclusion: beneficial effect of physical activity on 10-year incidence of CVD and lipid profile, even with moderate levels of exercise, corroborating the importance of being physical active, especially for men.

Key – Words: physical activity, Mediterranean diet, metabolic syndrome, CVD, inflammation

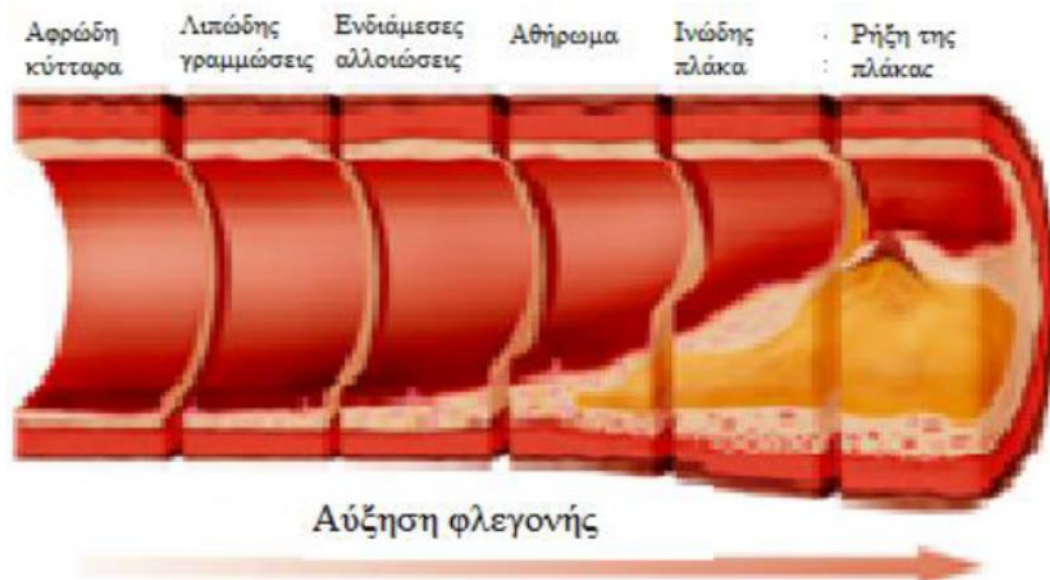
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πίνακας περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	6
ABSTRACT	8
1.1. Επιδημιολογία καρδιαγγειακής νόσου	11
1.1.1. Επιδημιολογία καρδιαγγειακής νόσου παγκοσμίως	14
1.1.2. Επιδημιολογία καρδιαγγειακής νόσου στην Ευρώπη	14
1.1.3. Επιδημιολογία καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα	16
1.2. Παράγοντες κινδύνου	17
1.2.1. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	17
1.2.2. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου	20
1.2.3. Νεότεροι παράγοντες κινδύνου	23
1.3. Σωματική δραστηριότητα και ο ρόλος της.....	24
1.3.1. Μηχανισμοί δράσης.....	24
1.4. Δείκτες φλεγμονής και σωματική δραστηριότητα	26
2. ΣΚΟΠΟΣ	27
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	28
3.1. Το δείγμα της μελέτης.....	28
3.2. Μετρήσιμα χαρακτηριστικά.....	30
3.2.1. Αποτίμηση σωματικής δραστηριότητας	35
3.3. 10ετής επανέλεγχος	36
3.4. Στατιστική ανάλυση	36
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	37
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	42
5.1. Τι βρέθηκε στη παρούσα μελέτη	42
5.2. Σύγκριση με άλλες έρευνες.....	43
5.3. Μια παθοφυσιολογική και βιοχημική προσέγγιση	44
5.4. Περιορισμοί.....	46
5.5. Συμπεράσματα	47
6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	48

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παγκοσμίως, η καρδιαγγειακή νόσος υπολογίζεται ως η κύρια αιτία θανάτου και μια από τις σημαντικότερες αιτίες μειωμένης ποιότητας ζωής (Yusuf, S., 2001). Με τον όρο καρδιαγγειακή νόσο ορίζεται το σύνολο των διαταραχών της καρδιάς και των αγγείων, που περιλαμβάνει τη στεφανιαία καρδιακή νόσο, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, την περιφερική αγγειακή νόσο, την καρδιακή ανεπάρκεια, τη ρευματική καρδιακή νόσο, τη συγγενή καρδιοπάθεια, τις μυοκαρδιοπάθειες, την ενδοκαρδίτιδα και τη μυοκαρδίτιδα με τη συντριπτική πλειοψηφία εξ αυτών να αφορά τα δύο πρώτα (Global Health Observatory). Κοινή συνιστώσα των παραπάνω εκδηλώσεων αποτελεί η αθηρωματική διαδικασία. Η αθηρωμάτωση ή αλλιώς αθηροσκλήρωση ή αρτηριοσκλήρυνση (όλα αναφέρονται στην ίδια διαδικασία και ταυτίζονται στη βιβλιογραφία), αποτελεί μια νοσολογική οντότητα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας που προσβάλλει κυρίως τον έσω χιτώνα μεγάλων και μεσαίων αρτηριών της συστηματικής κυκλοφορίας, προκαλώντας θρομβωτική πλάκα (Εικόνα 1). Η αρτηριοσκληρωτική αυτή πλάκα δημιουργείται από την άθροιση λιπαρών αποθεμάτων, τα οποία με τη πάροδο του χρόνου δημιουργούν θρόμβωση ή έλκος ή αιμορραγία στα αγγεία (Kumar V., 1997). Παρατηρείται κυρίως στην αορτή και στις αρτηρίες, ενώ συνιστά μια ενεργή διαδικασία που περιλαμβάνει τα στοιχεία της χρόνιας φλεγμονής συνδεδεμένα με τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του αρτηριακού τοιχώματος (Stehbens et al., 1995).



Εικόνα 1: η εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης (Toth et al 2009)

Σύμφωνα με τον American Heart Association (AHA) αλλά και πολλές επιδημιολογικές μελέτες, έχουν αναδειχτεί διάφοροι παράγοντες κινδύνου, μερικοί εκ των οποίων συνδέονται

άμεσα με το σύγχρονο τρόπο ζωής, όπως η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, η ανθυγιεινή διατροφή, η παχυσαρκία, τα αυξημένα επίπεδα λιπιδίων, η πίεση αίματος, η γλυκόζη αίματος και το άγχος. Τα μετρήσιμα αυτά μεγέθη, οι παράγοντες κινδύνου δηλαδή, είναι σημαντικοί για δύο κυρίως λόγους. Πρώτον, είναι καθοριστικοί για την εκτίμηση του βαθμού του κινδύνου που διατρέχει ένα άτομο για την μελλοντική εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, και δεύτερον, αποτελούν στόχο θεραπευτικών παρεμβάσεων (Lloyd-Jones, D.M., 2010)

Μέσω των μετρήσιμων αυτών μεγεθών, έχουν καθιερωθεί κάποια στοχαστικά μοντέλα, τα οποία εκτιμούν τον κίνδυνο, απόλυτο ή σχετικό, εκδήλωσης καρδιαγγειακών συνδρόμων με μεγάλη επιτυχία. Παρόλα αυτά, επειδή κάθε στοχαστικό μοντέλο στηρίζεται σε παράγοντες κινδύνου που αποτιμήθηκαν σε κάποιο συγκεκριμένο κομμάτι πληθυσμού, πολλές φορές υποεκτιμάται ή υπερεκτιμάται ο κίνδυνος, αν το ίδιο μοντέλο χρησιμοποιηθεί σε διαφορετικό πληθυσμό. Για τον λόγο αυτό, για την καλύτερη κατανόηση αλλά και τον καλύτερο τρόπο πρόληψης και αντιμετώπισης της καρδιαγγειακής νόσου, γεννήθηκε η ανάγκη και για τοπικές επιδημιολογικές μελέτες.

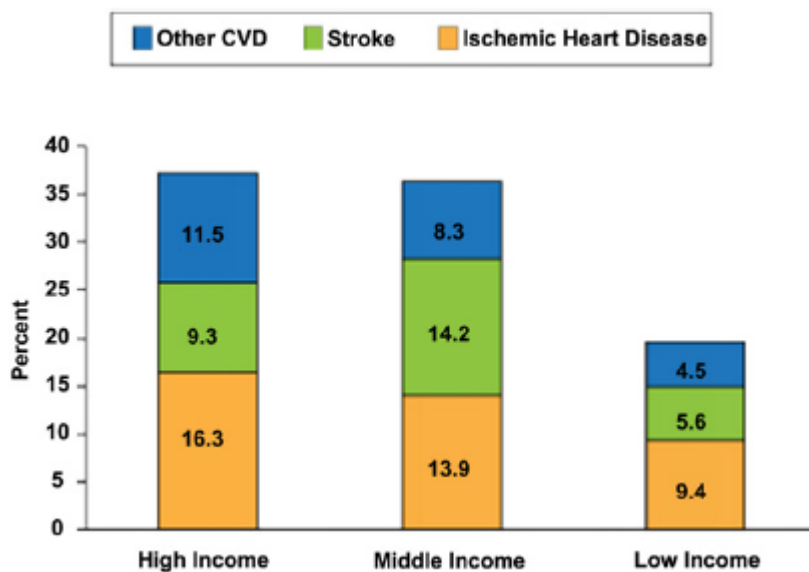
1.1. Επιδημιολογία καρδιαγγειακής νόσου

Η καρδιαγγειακή νόσος πλέον έχει ξεπεράσει τις μη μεταδοτικές ασθένειες και αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, με 17,3 εκατομμύρια θανάτους ανά έτος, ένας αριθμός που αντιστοιχεί στο 30% των συνολικών θανάτων (σχήμα 1) , και που πρόκειται να αυξηθεί στα 23,6 εκατομμύρια μέχρι το έτος 2030 (WHO, 2012).



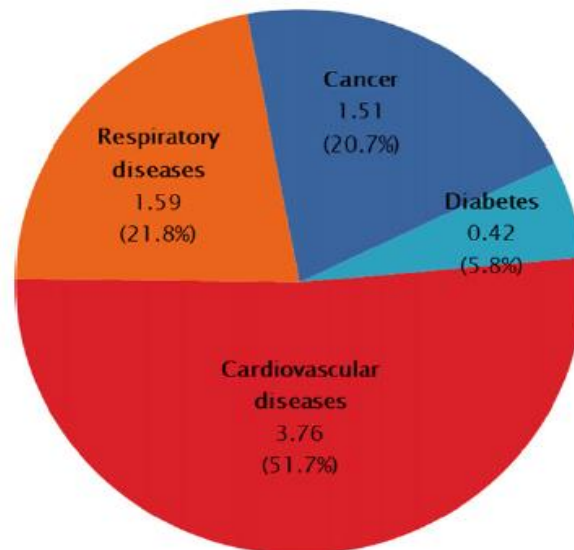
Σχήμα 1: Κατανομή των κυριότερων αιτιών θανάτων παγκοσμίως για το 2008.

Όλο και περισσότερο, οι πληθυσμοί που επηρεάζονται, είναι αυτοί σε χώρες και περιοχές χαμηλού ή μεσαίου εισοδήματος (σχήμα 2), όπου δεν υπάρχουν οι ανθρώπινοι ή οικονομικοί πόροι για να επιλυθεί το πρόβλημα. Εκεί εμφανίζεται το 80% αυτών των θανάτων, και μάλιστα σε μικρότερες ηλικίες συγκριτικά με τις χώρες υψηλότερου μέσου εισοδήματος (WHO, 2011). Αυτό μπορεί να εξηγηθεί με το γεγονός πως οι άνθρωποι στα χαμηλότερα οικονομικά στρώματα είναι λιγότερο πιθανό να έχουν πρόσβαση σε εξελιγμένες θεραπείες ή να έχουν και να μπορούν να εφαρμόσουν γνώσεις και πληροφορίες για την τροποποίηση παραγόντων και συμπεριφορών κινδύνου.



Σχήμα 2: ποσοστό θανάτων λόγω καρδιαγγειακών ανά χώρες υψηλού, μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος.

Από το 2011 έως το 2025, η αθροιστική οικονομική ζημία από όλες τις μη μεταδοτικές ασθένειες υπολογίζεται στα 7 τρισεκατομμύρια δολάρια, ενώ στις καρδιαγγειακές ασθένειες χρεώνονται σχεδόν τα μισά από αυτές τις υπολογισμένες απώλειες (σχήμα 3) (GHSi.2012) Μέσα στην ίδια 15ετία, αν μειωθεί η θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακών κατά 10%, θα επιφέρει μείωση στις οικονομικές απώλειες της τάξης των 377 δισεκατομμυρίων δολαρίων (WHO, 2011).



Σχήμα 3: οικονομικές απώλειες σε τρισεκατομμύρια δολάρια για τις μη μεταδοτικές ασθένειες σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (2011-2025).

Από την άλλη, ενώ ο WHO και οι καλύτερες και ακριβότερες παρεμβάσεις που προτείνει, θα κόστιζαν από 11 έως 13 δισεκατομμύρια ετησίως, οι οικονομολόγοι υπολογίζουν πως το κόστος του να μην επενδύεις στην πρόληψη και την αντιμετώπιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων μπορεί να φτάσει τα 47 τρισεκατομμύρια παγκοσμίως τα επόμενα 25 χρόνια (Nainggolan L., 2012). Και επειδή όπως αναφέραμε, το 80% των θανάτων από καρδιαγγειακά φαίνεται να συμβαίνουν σε αναπτυσσόμενες χώρες, οι συνέπειες εκεί θα είναι ακόμη σοβαρότερες.

Στην Ευρώπη μόνο, ετησίως, το οικονομικό και κοινωνικό κόστος της καρδιαγγειακής νόσου είναι σχεδόν 196 εκατομμύρια ευρώ. Από αυτά, το 54% αφορά κόστη νοσηλειών, το 24% σε απώλειες λόγω μειωμένης παραγωγικότητας των ατόμων και το 22% αφορά σε κόστη για ανεπίσημη φροντίδα των πασχόντων.

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι υπεύθυνη για το 10% των προσαρμοσμένων λόγω αναπηρίας χρόνων ζωής (DALYs) που χάνονται στις χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα, και για το 18% των DALYs που χάνονται στις χώρες με υψηλό εισόδημα (WHF, 2012).

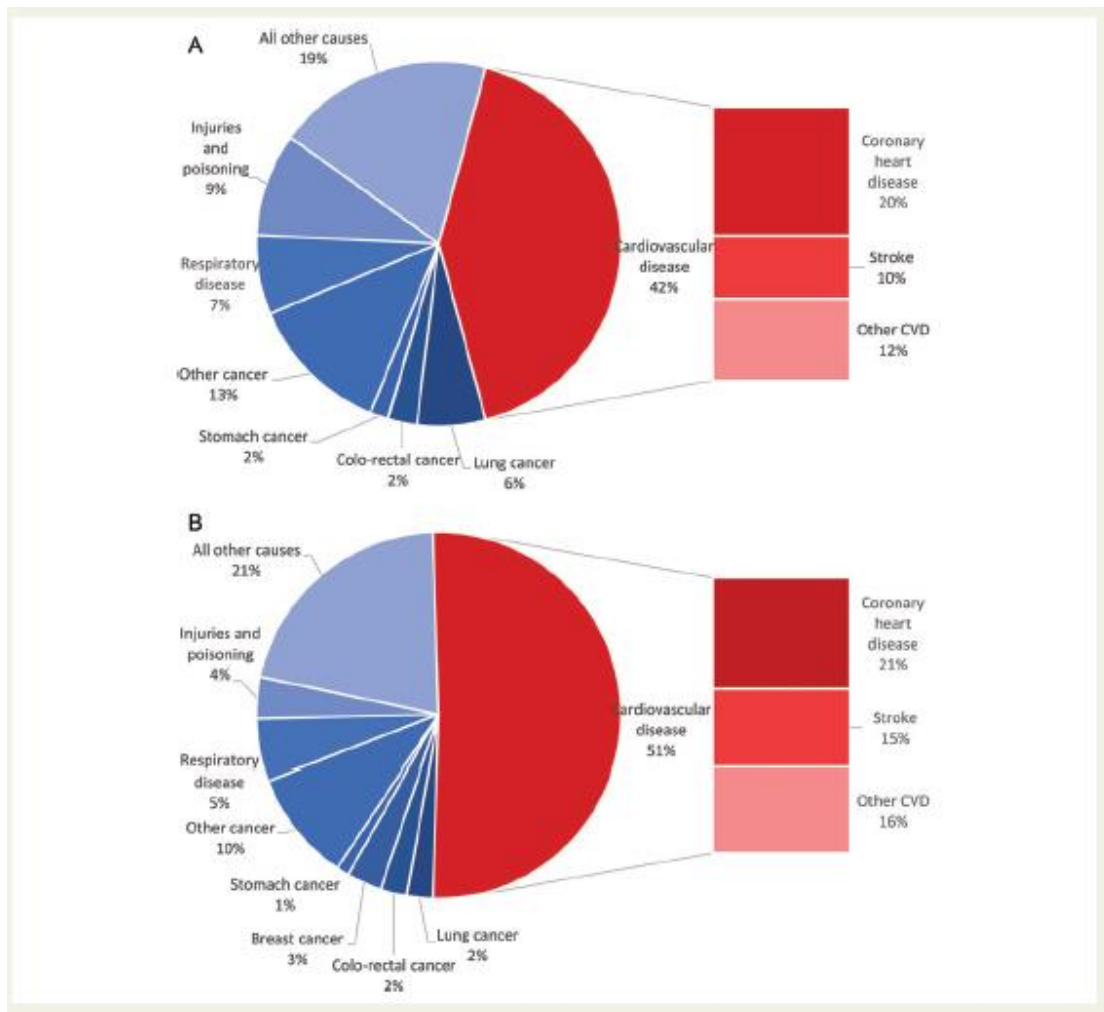
1.1.1. Επιδημιολογία καρδιαγγειακής νόσου παγκοσμίως

Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής ένας στους τρεις ενήλικες έχουν περισσότερους από έναν τύπους καρδιαγγειακής νόσου. Πρόσφατα δεδομένα των ΗΠΑ δείχνουν ότι το ποσοστό θανάτου από καρδιαγγειακά έχει μειωθεί, καθώς το ποσοστό των ατόμων που επιβιώνουν από ένα καρδιαγγειακό επεισόδιο αυξάνεται. Επομένως, η μεγαλύτερη επιβάρυνση της νόσου δεν οφείλεται στη θνησιμότητα, αλλά στις μη θανατηφόρες καρδιαγγειακές εκδηλώσεις και στις μακροπρόθεσμες συνέπειες τους (Daholf B. 2010).

Συγκρίνοντας με το 2000, τα χρόνια παραγωγικής ζωής που θα χάνονται εξαιτίας της καρδιαγγειακής νόσου, θα έχουν αυξηθεί κατά 20% στις ΗΠΑ, 30% στη Πορτογαλία, 57% στην Κίνα και ακόμη περισσότερο στην Βραζιλία και την Ινδία, 64% και 95% αντιστοίχως (*“A Race Against Time. The Challenge of Cardiovascular Disease in Developing Economies,” 2004 Columbia University, New York.*). Στις περιοχές της Ασίας και του Ειρηνικού, και συγκεκριμένα σε χώρες όπως η Ταϊλάνδη, οι Φιλιππίνες και η Ινδονησία, το ποσοστό των συνολικών θανάτων από όλες τις αιτίες καρδιαγγειακών νόσων ανέρχεται στο 20% και σε χώρες όπως η Κίνα, το Χονγκ Κόνγκ, η Ιαπωνία, η Κορέα και η Μαλαισία, ανέρχεται στο 20-30%. Στη Νέα Ζηλανδία, την Αυστραλία και τη Σιγκαπούρη παρατηρούνται υψηλότερα ποσοστά θανάτων, τα οποία υπερβαίνουν το 30-35%. Αυτές οι χώρες επίσης καταλαμβάνουν υψηλή θέση για Στεφανιαία καρδιαγγειακή νόσο, με αριθμό θανάτων πάνω από 150 ανά 100.000 άτομα. Αντίθετα, οι θάνατοι από Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι περισσότεροι μεταξύ των χωρών της ανατολικής Ασίας, συμπεριλαμβανομένης της Ιαπωνίας, της Κίνας και της Ταϊβάν (περισσότεροι από 100 θάνατοι ανά 100.000 άτομα) (Khor G.L. 2001).

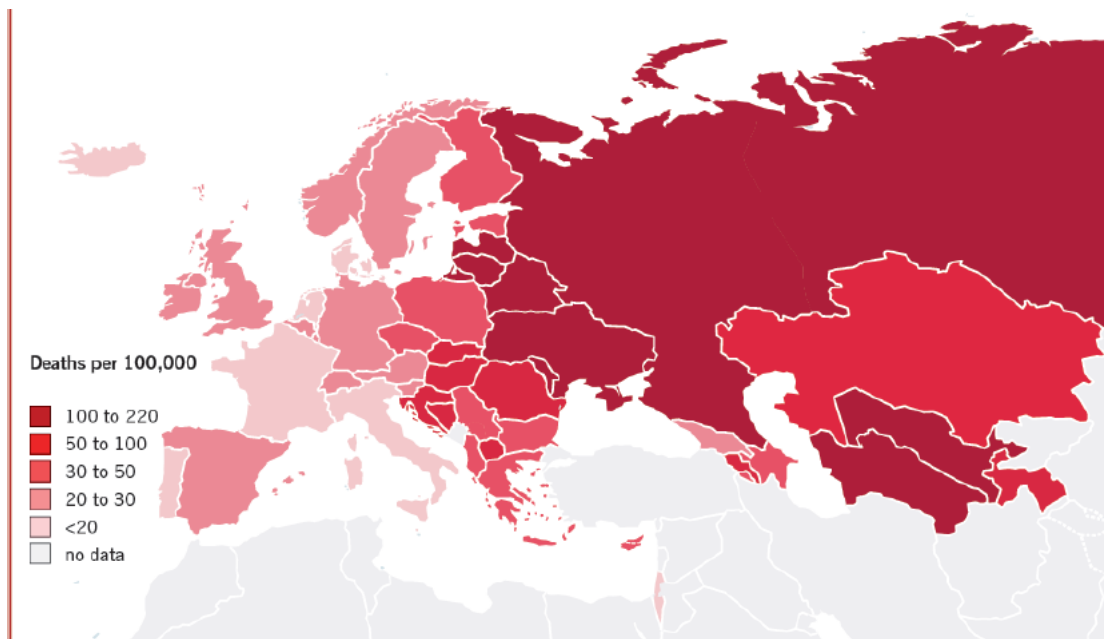
1.1.2. Επιδημιολογία καρδιαγγειακής νόσου στην Ευρώπη

Στην Ευρώπη, η καρδιαγγειακή νόσος συνεχίζει να προκαλεί μεγαλύτερα ποσοστά θνησιμότητας από οποιαδήποτε άλλη ασθένεια (Nichols et al., 2014). Σύμφωνα με τα επίσημα στατιστικά στοιχεία (European Cardiovascular Disease Statistics, 2012), η καρδιαγγειακή νόσος προκαλεί πάνω από 4 εκατομμύρια θανάτους το χρόνο. Πιο συγκεκριμένα, στα πιο πρόσφατα δεδομένα, το 51% των θανάτων για τις γυναίκες και το 42% για τους άνδρες προκλήθηκε από κάποια μορφή της καρδιαγγειακής νόσου, όταν το αντίστοιχο ποσοστό για όλες τις μορφές καρκίνου είναι 19% και 23% (Σχήμα 4).



Σχήμα 4: Ποσοστά θανάτων από κύριες αιτίες για τις γυναίκες (A) και τους άνδρες (B), (WHO 2012).

Επειδή το ποσοστό των θανάτων αυξάνεται καθώς αυξάνεται και η ηλικία, είναι επόμενο, το ποσοστό των πρώιμων θανάτων να είναι χαμηλότερο. Παρόλα αυτά, μπορεί να θεωρηθεί σημαντικό: 3 στους 10 θανάτους Ευρωπαίων κάτω των 65 ετών προκλήθηκαν από καρδιαγγειακή νόσο, ενώ για κάτω των 75 ετών, το 37% των θανάτων, ένα ποσοστό που μεταφράζεται σε 1.48 εκατομμύρια ζωές, με ελάχιστες διαφορές μεταξύ φύλων (Nichols et al., 2014).



Εικόνα 2: Θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο στην Ευρώπη (OECD 2009).

1.1.3. Επιδημιολογία καρδιαγγειακής νόσου στην Ελλάδα

Ο ελληνικός πληθυσμός σχετικά με την καρδιαγγειακή νόσο, έχει απασχολήσει κατά καιρούς τους ερευνητές, με πιο γνωστή και μεγάλη μελέτη αυτή των Επτά Χωρών (Menotti et al., 1989). Τότε ήταν μάλιστα και η πρώτη φορά που τεκμηριώθηκε η θετική επίδραση της προσκόλλησης στο Μεσογειακό πρότυπο ζωής και διατροφής ενάντια στη καρδιαγγειακή νόσο. Η μελέτη των Επτά Χωρών, αν και εξέτασε μόνο τις περιοχές της Κρήτης και της Κέρκυρας, ανέδειξε την Ελλάδα ως μια από τις χώρες με χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Και ο Conroy και οι συνεργάτες του, το 2003, επίσης τοποθέτησαν την Ελλάδα στις χώρες με τον χαμηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο παγκοσμίως. Παρόλα αυτά όμως, η καρδιαγγειακή νόσος είναι μια από τις κύριες αιτίες θανάτου σε άνδρες και γυναίκες. Μάλιστα, όσον αφορά την θνησιμότητα λόγω της καρδιαγγειακής νόσου, η Ελλάδα ήταν η μοναδική χώρα με καταγεγραμμένη αύξηση του ποσοστού τη περίοδο 1970 με 1990 (Panagiotakos DB et al. 2009). Στοιχεία του WHO, σχετικά με την Ελλάδα το έτος 1998, αναφέρουν ότι η επίπτωση της Στεφανιαίας Νόσου στον ελληνικό πληθυσμό σε σχέση με την ηλικία, ήταν περίπου 110 θάνατοι ανά 100.000 άτομα. Από αυτούς τους θανάτους οι 79 αφορούσαν άνδρες και οι 31 γυναίκες. (Pitsavos et al., 2004). Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, έτσι και στην Ελλάδα, ενώ περισσότερες σύγχρονες μελέτες ανιχνεύουν μείωση στα θανατηφόρα περιστατικά καρδιαγγειακής νόσου, ταυτόχρονα δείχνουν αύξηση των μη θανατηφόρων επεισοδίων και

στα δύο φύλλα συνολικά, αλλά και στις νεότερες ηλικίες (Panagiotakos DB et al. 2009). Η μελέτη Αττική, μετά από ολοκλήρωση του 10ετους επανελέγχου (2002-2012), εντόπισε αύξηση στην επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου κατά 17% για τον αστικό πληθυσμό και ραγδαία αύξηση σε όλο και νεότερα άτομα, ακόμη και κάτω των 40 ετών. Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, δημοσίευσε πρόσφατα μετά την ολοκλήρωση της 10ετούς παρακολούθησης, τα τελευταία και πιο σύγχρονα δεδομένα όσον αφορά τους τεκμηριωμένους και νέους παράγοντες κινδύνου, σχετικά με την καρδιαγγειακή νόσο στον Ελληνικό πληθυσμό. Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ ξεκίνησε το 2001 από την Α Καρδιολογική κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών. Συμμετείχαν 3,042 ενήλικα άτομα (1,514 άνδρες και 1,528 γυναίκες), χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, κάτοικοι του νομού Αττικής. Στους εθελοντές, που συμμετείχαν με ποσοστό αποδοχής κατά 78%, μετρήθηκαν κοινωνικο-οικονομικά, δημογραφικά, κλινικά, παρακλινικά, διατροφικά και ψυχομετρικά στοιχεία. Στόχος της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ ήταν να αποτιμηθεί ο επιπολασμός των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στον πληθυσμό και να συσχετισθούν διάφοροι παράγοντες με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (Panagiotakos et al., 2008). Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, ανέδειξε τη συχνότητα εμφάνισης των παραγόντων κινδύνου στον πληθυσμό. Στους παράγοντες που σχετίζονται με την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, κατατάχθηκαν οι κλασσικοί παράγοντες (το άρρεν φύλο, η ηλικία, η υπέρταση, ο διαβήτης, το κάπνισμα, τα αυξημένα επίπεδα CRP), ενώ προστατευτικοί παράγοντες προέκυψαν η εκπαίδευση και η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα (Panagiotakos et al., 2014). Έτσι, για πρώτη φορά, ανατρέπεται η κατάταξή της Ελλάδας στις χώρες χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και δημιουργείτε άμεση ανάγκη για εφαρμογή πολιτικών υγείας που θα στοχεύουν στη αναχαίτιση της καρδιαγγειακής νόσου από τους επίσημους φορείς, τόσο στο επίπεδο της πρωτογενούς, όσο και στο επίπεδο της δευτερογενούς πρόληψης.

1.2. Παράγοντες κινδύνου

1.2.1. Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Ηλικία: Με την πάροδο της ηλικίας ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά νοσήματα αυξάνεται. Το 82% των ανθρώπων που πεθαίνουν από στεφανιαία νόσο είναι 65 ετών ή και μεγαλύτεροι. Η αύξηση της ηλικίας προκαλεί αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, κυρίως λόγω του

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

Φύλο: Οι άνδρες ιστορικά κατέχουν υψηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με τις γυναίκες, κυρίως λόγω της προστασίας που παρέχουν στις γυναίκες οι ορμόνες φύλου στην αναπαραγωγική ηλικία. Όταν όμως έρχεται η εμμηνόπαυση, αυξάνεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος και πλησιάζει τα επίπεδα των ανδρών. Παρόλα αυτά, οι γυναίκες αποτελούν μία υπό-ομάδα που τα τελευταία χρόνια παρουσιάζει αυξανόμενη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, επομένως, αποτελεί σημαντικό πεδίο ερευνητικού ενδιαφέροντος (Panagiotakos et al., 2014).

Οικογενειακό ιστορικό: Αποτελεί ισχυρό παράγοντα προδιάθεσης για την εκδήλωση καρδιαγγειακού περιστατικού, κυρίως επειδή εσωκλείει τη γονιδιακή προδιάθεση του ατόμου να φέρει παράγοντες κινδύνου και να εκδηλώσει τη νόσο. (Woodward et al., 2007). Ο κίνδυνος επομένως για ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου αυξάνεται όταν υπάρχει κληρονομικότητα από πρώτου βαθμού συγγενείς. Όταν και οι δύο γονείς έχουν εμφανίσει καρδιαγγειακό νόσημα πριν τα 55 έτη, τότε ο απόγονος έχει 50% μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Σακχαρώδης διαβήτης: Ο διαβήτης και η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη αντιπροσωπεύουν ισχυρούς παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου αφού σχεδόν τετραπλασιάζουν τον κίνδυνο εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου, ενώ ταυτόχρονα η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου των διαβητικών ατόμων (Pitsavos et al, 2002). Η επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη αυξάνεται σημαντικά παγκοσμίως. Μέσα στις τρεις τελευταίες 10ετίες, η παγκόσμια επιβάρυνση του διαβήτη έχει μεγαλώσει ανεξέλεγκτα, από 30 εκατομμύρια το 1985, σε 382 εκατομμύρια το 2014, με τις μελέτες να δείχνουν την ανοδική τάση να συνεχίζεται και τα επόμενα χρόνια (Wild S, 2004) Οι τελευταίες εκτιμήσεις από την διεθνή διαβητική ομοσπονδία, τονίζουν πως 592 εκατομμύρια (1 στους 10 ανθρώπους) θα πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη μέχρι το 2035 (Aguirre F, 2013). Και ενώ τα ποσοστά και των δύο τύπων διαβήτη μεγαλώνουν, ο διαβήτης τύπου 2 κατέχει αρκετά μεγαλύτερη συνεισφορά στον αυξημένο επιπολασμό του σακχαρώδη διαβήτη παγκοσμίως (Leon BM, 2015). Με τον διαβήτη συσχετίζονται άμεσα πολλοί από τους επιβαρυντικούς παράγοντες για καρδιαγγειακή νόσο. Ο σακχαρώδης διαβήτης και η αντίσταση στην ινσουλίνη συνδέονται με την υπερβολική έκφραση πολλών κυτοκινών του

λιπώδους ιστού, μεταξύ των οποίων η ιντερλευκίνη (IL), η ιντερλευκίνη 6 (IL-6), η Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), η λεπτίνη, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και άλλες (Shoelson SE, 2006). Η υπερβολική έκφραση αυτών των κυτοκινών οδηγεί σε αυξημένη φλεγμονή και συσσώρευση λιπιδίων, η οποία έχει επιβλαβή επίδραση στα αγγεία και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου (Duncan BB, 2003).

Αρτηριακή υπέρταση: Θεωρείται εδώ και χρόνια παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα και κυρίως για το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η μελέτη Framingham ήταν η πρώτη που επιβεβαίωσε την επιβαρυντική επίδραση της αρτηριακής υπέρτασης στον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Kannel et al, 2000). Οι υπερτασικοί ασθενείς έχουν σημαντικά αυξημένους δείκτες φλεγμονής όπως C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και ινωδογόνο που προάγουν την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου, ενώ ταυτόχρονα προκαλεί μείωση της ελαστικής ικανότητας των αγγείων (Pitsavos et al., 2002). Η αυξημένη πίεση αίματος, πιθανόν συνδέεται και με την βιομηχανοποίηση και την αστικοποίηση. Δεν είναι λίγα τα δεδομένα όπου πληθυσμοί σε αγροτικές περιοχές και κοινωνίες δείχνουν χαμηλότερα ποσοστά επιπολασμού αρτηριακής πίεσης συγκριτικά με πληθυσμούς σε αστικές περιοχές. Σε αγροτικές κοινωνίες στην Ινδία για παράδειγμα, τα ποσοστά αυτά είναι 14% για τους άνδρες και 10.8% για τις γυναίκες, όταν σε αστικές κοινωνίες είναι 25.5% και 29% αντιστοίχως. Η αρτηριακή υπέρταση είναι ιδιαίτερα συνηθισμένη στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και διαβήτη τύπου 2, με δείκτες επιπολασμού στο 30% και στο 60% αντίστοιχα (Matheus AS, 2013). Τέλος, η υπέρταση ανάμεσα στους διαβητικούς ασθενείς φαίνεται να έχει στενή σχέση με την εμφάνιση διαβητικής νεφροπάθειας (*The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329: 977-986*).

Δυσλιπιδαιμία: Η σχέση ανάμεσα στα χρόνια αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης (δυσλιπιδαιμία) και την στεφανιαία νόσο είναι ξεκάθαρη (Lloyd-Jones DM, 2004). Ενώ για πάνω από δέκα χρόνια, η σύνδεση της υψηλής χοληστερόλης με τα ισχαιμικά καρδιακά επεισόδια είναι δεδομένη. Στοιχεία από το 2003 αποδίδουν το 1/3 όλων των ισχαιμικών επεισοδίων στα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης (Murray CJ, 2003). Πρόσφατα δεδομένα στις ΗΠΑ, έδειξαν πως τα τελευταία 10 χρόνια το ποσοστό των ενηλίκων που χρησιμοποιούν φαρμακευτικές ουσίες για την μείωση της χοληστερόλης αυξήθηκε από το 11.7 στο 40.8% (Go AS, 2013). Είναι πλήρως τεκμηριωμένο πως μια μείωση στη χοληστερόλη ορού μπορεί και μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και σε αρκετά σημαντικό βαθμό (Law MR, 1994). Η δυσλιπιδαιμία συνδέεται στενά με τον διαβήτη. Τα υψηλά επίπεδα ελεύθερων λιπαρών

οξέων προωθούν την παραγωγή τριακυλογλυκερολών, οι οποίες με τη σειρά τους ενεργοποιούν την έκκριση της απολιποπρωτεΐνης Β (ApoB) και της πολύ χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλη (VLDL-cho). Υψηλοί δείκτες ApoB και VLDL-cho έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά.

1.2.2. Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Παχυσαρκία: Αποτελεί μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας, και πλέον έχει πάρει επιδημικές διαστάσεις. Τις τελευταίες δύο 10ετίες η παχυσαρκία έχει καταγραφεί ως κυριότερος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου (Kannel et al., 2000) και μάλιστα τόσο ισχυρός που φαίνεται να προάγει την αθηροσκλήρωση ήδη από νεαρές ηλικίες. Η παχυσαρκία είναι μια πολυπαραγοντική νόσος, με την αιτιολογία της να εστιάζεται τόσο σε γενετικούς όσο και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Αν και η αιτιολογία της παχυσαρκίας δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη, φαίνεται ότι όλοι αυτοί οι παράγοντες τελικά επηρεάζουν το ισοζύγιο ενέργειας, αυξάνοντας την πρόσληψη ενέργειας και μειώνοντας την κατανάλωση ενέργειας, δημιουργώντας έτσι ένα θετικό ισοζύγιο ενέργειας με αποτέλεσμα την αύξηση του σωματικού βάρους και σε μακροχρόνιο επίπεδο, την παχυσαρκία. Εκτός από την αύξηση του ολικού σωματικού λίπους, μια αναλογικά μεγαλύτερη ποσότητα λίπους στην κοιλιακή χώρα (ενδοσπλαχνικά), συγκριτικά με το λίπος στα κάτω άκρα ή στους γλουτούς, έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για υπέρταση, διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, και τελικά, καρδιαγγειακή νόσο, τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας σε όλο τον κόσμο η παχυσαρκία έχει υπερδιπλασιαστεί από το 1980. Το 2014, περισσότερα από 1,9 δισεκατομμύρια ενήλικες ήταν υπέρβαροι, δηλαδή με δείκτη μάζας σώματος άνω του 25. Από αυτούς πάνω από 600 εκατομμύρια ήταν παχύσαρκοι, δηλαδή με δείκτη μάζας σώματος άνω του 30. Ως ποσοστό, 39 % των ενηλίκων ήταν υπέρβαροι, και το 13 % ήταν παχύσαρκοι με μικρές διαφορές ανάλογα με το φύλο. Ενώ όσον αφορά στα παιδιά, το 2013, 42 εκατομμύρια παιδιά κάτω των 5 ετών ήταν υπέρβαροι ή παχύσαρκα.

Κάπνισμα: Το κάπνισμα είναι ένας από τους πρώτους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που αναγνωρίστηκε, ενώ οι αρνητικές του δράσεις στον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι πολλές. Αυξάνει την αρτηριακή πίεση, την οξείδωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης LDL και την ανελαστικότητα των τοιχωμάτων των αγγείων. Οι καπνιστές φαίνεται πως έχουν δύο έως τέσσερις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας καρδιακής νόσου σε σχέση με τους μη καπνιστές (Mallaina et al., 2013). Στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες έχει μειωθεί το ποσοστό των καπνιστών αισθητά. Το ίδιο και στις ΗΠΑ, οι ενήλικες που

καπνίζουν έχουν μειωθεί σε λιγότερο από τους μισούς, τα τελευταία 25 χρόνια, από 33,5% το 1980, σε 15.1% το 2010. Υπάρχουν όμως χώρες, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας, όπου το ποσοστό των καπνιστών παραμένει υψηλό ή και συνεχίζει να αυξάνεται (πίνακας 1) (*Organization for Economic Cooperation and Development. OECD Health Data 2012. Paris, France: OECD, 2012.*).

Rank	OECD Countries	2010
1	Greece	31.9
2	Chile	29.8
3	Ireland	29.0
4	Hungary	26.5
5	Estonia	26.2
5	Spain	26.2
7	Turkey	25.4
8	Czech Republic	24.6
9	Poland	23.8
10	France	23.3
11	Austria	23.2
12	Italy	23.1
13	Korea	22.9
14	Germany	21.9
15	United Kingdom	21.5
16	Netherlands	20.9
17	Belgium	20.5
18	Switzerland	20.4
19	Denmark	20.0
20	Japan	19.5
20	Slovak Republic	19.5
22	Finland	19.0
22	Norway	19.0
24	Slovenia	18.9
25	Israel	18.6
25	Portugal	18.6
27	New Zealand	18.1
28	Luxembourg	18.0
29	Canada	16.3
30	Australia	15.1
30	United States	15.1
32	Iceland	14.3
33	Sweden	14.0
34	Mexico	13.3
	OECD average	21.1

Εικόνα 3: Ποσοστό πληθυσμού που καπνίζει στις OECD χώρες (Organization for Economic Cooperation and Development)

Διατροφή: Η υγιεινή διατροφή μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη και διατήρηση υγιούς σωματικού βάρους. Επίσης μπορεί να ρυθμίσει την αρτηριακή πίεση και το λιπιδαιμικό προφίλ. Έτσι ακριβώς, η ανθυγιεινή διατροφή και συγκεκριμένα η υψηλή διαιτητική πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών, trans λιπαρών οξέων και αλατιού, καθώς και η χαμηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών και ψαριού, συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Ελαχιστοποίηση των trans λιπαρών οξέων και αντικατάσταση των κορεσμένων με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μειώνει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο.

Σωματική δραστηριότητα: Η άσκηση, πρέπει να αποτελεί έναν σημαντικό συστατικό του τρόπου ζωής.

Η τακτική άσκηση, μειώνει την LDL χοληστερόλη, τις τριακυλογλυκερόλες και την πίεση αίματος, αυξάνει την HDL χοληστερόλη, βελτιώνει την ευαισθησία της ινσουλίνης, αποτελεί σημαντικό παράγοντα απώλειας σωματικού βάρους και τον πιο σημαντικό για τη διατήρηση της απώλειας, ενώ βελτιώνει και την ψυχική υγεία. Επομένως, μπορεί και προστατεύει από τη παχυσαρκία, τον διαβήτη τύπου 2, κάποιες μορφές καρκίνου (WHO, 2010.). Ένα παραπροϊόν της βιομηχανοποίησης και της αστικοποίησης είναι η ελλιπής σωματική δραστηριότητα. Η μετάβαση από αγροτικές εργασίες σε καθιστικές και βασισμένες σε γραφεία εργασίες αποτελεί γεγονός, όπως επίσης και η αλλαγή του τρόπου μετακίνησης, από απαιτητική σωματικά, σε καθιστική μετακίνηση (Levenson, J.W. 2002). Διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν πως το 31% του παγκόσμιου πληθυσμού δεν αγγίζουν το κατώτερο επίπεδο των συστάσεων για φυσική δραστηριότητα, ενώ το 2009, η επίπτωση της μη φυσικής δραστηριότητας παγκοσμίως ήταν στο 17% (WHO, 2009). Ο Lee και οι συνεργάτες του, παρουσίασαν τεκμηριωμένα δεδομένα υπογραμμίζοντας πως το 6 με 10% όλων των θανάτων από μη μεταδιδόμενα νοσήματα μπορούν να αποδοθούν στην έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, και το ποσοστό αυτό είναι ακόμη υψηλότερο για κάποιες συγκεκριμένες νόσους, όπως παραδείγματος χάρη για το ισχαιμικό επεισόδιο, που αγγίζει το 30% (Lee I-M, 2012).

1.2.3. Νεότεροι παράγοντες κινδύνου

Αν και η ταχεία αύξηση της καρδιαγγειακής νόσου οφείλεται στην εμφάνιση των παραγόντων κινδύνου που είναι πλέον τεκμηριωμένοι, υπάρχουν και άλλοι δείκτες που συνεισφέρουν σε ένα εχθρικό καρδιαγγειακό περιβάλλον, στους οποίους έχει δοθεί λιγότερη έμφαση.

Ατμοσφαιρική μόλυνση: Μια σαφή ανακοίνωση από την American Heart Association το 2004, παρουσίασε την αυξανόμενη πιθανότητα κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια σε σχέση με βραχυπρόθεσμη ή και μακροπρόθεσμη έκθεση σε ατμοσφαιρική μόλυνση και κάποια συγκεκριμένα αιωρούμενα σωματίδια (*Brook RD, 2005*)

Κλιματική αλλαγή: Μια πρόσφατη μελέτη για την διαχείριση της κλιματικής αλλαγής από το Lancet, κατέληξε πως οι κλιματικές αλλαγές και οι επιδράσεις τους στην υγεία θα αφορούν κυρίως τις μεταδοτικές ασθένειες, τις φυσικές καταστροφές, και έπειτα τον υποσιτισμό και τα καρδιαγγειακά (*Costello A, 2009*).

HIV λοίμωξη: Η μόλυνση από τον ιό του HIV, παραδόξως επηρεάζει τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Σε επίπεδο πληθυσμού, η μη αντιμετωπίσιμη μόλυνση από HIV συσχετίζεται με μειωμένο προσδόκιμο ζωής, μείωση στον ΔΜΣ και μείωση στην συστολική αρτηριακή πίεση της τάξης των 3mmHg. Αν και αυτές οι επιδράσεις φαινομενικά μειώνουν την εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων, δεν συμβαίνει κάτι τέτοιο σε ατομικό επίπεδο. Οι άνθρωποι που ζουν με τον ιό HIV παρουσιάζουν αυξημένες κυκλοφορικές διαταραχές λόγω φλεγμονών, όπως πνευμονική υπέρταση, μακροαγγειοπάθεια και φυματιώδης περικαρδίτιδα (*Barnighausen T, 2009*)

Γονότυπος αποταμίευσης: Η υπόθεση του Thrifty Genotype προτάθηκε το 1962 από τον βιολόγο Neel, ως εξήγηση της γενετικής επίδρασης της παχυσαρκίας. Αυτή η υπόθεση προτείνει πως ο γονότυπος του διαβήτη και της παχυσαρκίας έχει σαφές πλεονέκτημα απέναντι στην επιβίωση όταν βρεθεί σε κατάσταση συμποσίου (άφθονης τροφής) ή λιμού και πείνας. Σε παραδοσιακούς πληθυσμούς, εκείνοι με αυτό το γονότυπο θα ήταν πιο αποτελεσματικοί στην αποθήκευση ενέργειας εν καιρώ αφθονίας, και κατά συνέπεια πιο ικανοί να επιβιώσουν σε περίοδο λιμού (*Neel JV, 2005*).

Ο συνδυασμός ενός εχθρικού καρδιαγγειακού περιβάλλοντος που χαρακτηρίζεται από δυσανάλογο ηλικιωμένο πληθυσμό, αστικοποίηση, βιομηχανοποίηση, αυξημένα ποσοστά καπνιστών και παθητικών καπνιστών, και δυσμενείς τρόπους ζωής, προσθέτοντας τους ψυχολογικούς και οικονομικούς παράγοντες που εμπλέκονται, μέσα σε όλα όσα συζητήθηκαν, οδηγούν στην εκδήλωση της καρδιαγγειακής νόσου ως πανδημία του 21^{ου} αιώνα.

1.3. Σωματική δραστηριότητα και ο ρόλος της

Ως σωματική άσκηση ορίζουμε την προγραμματισμένη, δομημένη και επαναλαμβανόμενη δραστηριότητα που εκτελείται με συγκεκριμένο σκοπό και στόχο, να διατηρεί ή και να βελτιώνει μία ή περισσότερες παραμέτρους της φυσικής και σωματικής υγείας (*Schuler G, 2013*). Η φυσική δραστηριότητα από την άλλη, είναι η κάθε κίνηση των σκελετικών μυών που προκαλεί ενεργειακή δαπάνη και περιλαμβάνει ένα μεγάλο εύρος καθημερινών, επαγγελματικών ή του ελεύθερου χρόνου δραστηριοτήτων. Παρόλα αυτά, πολύ συχνά οι έννοιες αυτές χρησιμοποιούνται ταυτόσημα στη βιβλιογραφία. Όπως αναφέρθηκε, η άσκηση, μειώνει την LDL χοληστερόλη, τις τριακυλογλυκερόλες και την πίεση αίματος, αυξάνει την HDL χοληστερόλη, βελτιώνει την ευαισθησία της ινσουλίνης, προκαλεί την απώλεια σωματικού βάρους και την διατήρηση του και βελτιώνει την ψυχική υγεία.

Διαθέσιμα στοιχεία, προτείνουν πως το 31% του παγκόσμιου πληθυσμού δεν καταφέρνουν να επιτύχουν το ελάχιστο προτεινόμενο για σωματική δραστηριότητα των παγκόσμιων φορέων (*Hallal PC, 2012*), ενώ το 2009 η επικράτηση της έλλειψης σωματικής δραστηριότητας παγκοσμίως, ήταν 17% (*WHO, 2009*).

Οι δύο κύριοι τύποι άσκησης είναι η αερόβια άσκηση και η άσκηση με αντιστάσεις. Η αερόβια άσκηση έχει αναγνωριστεί εδώ και πολλά χρόνια ως η πιο ευεργετική από τις δύο, αλλά πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν και την χρησιμότητα της άσκησης με αντιστάσεις μέσω της αύξησης της μυϊκής μάζας και την πιθανή μείωση πολλών παραγόντων καρδιαγγειακών κινδύνων. Η υπόθεση κρύβεται πίσω από το γεγονός πως ο σκελετικός μυς είναι αυτός που τελικά θα μεταβολίσει την γλυκόζη και τις τριακυλογλυκερόλες (*Braith RW, 2006*).

1.3.1. Μηχανισμοί δράσης

Οι βασικοί μηχανισμοί σχετικά με τα οφέλη της άσκησης περιλαμβάνουν πολλές αλλαγές στο μυοκάρδιο, τους μύες, την κυκλοφορία του αίματος και σχετίζονται με αλλαγές σε δείκτες φλεγμονής και την λειτουργία του ενδοθηλίου (*Schuler G, 2013*). Αν και δεν είναι πλήρως εξακριβωμένος ο τρόπος με τον οποίο η άσκηση προκαλεί τις αλλαγές αυτές, φαίνεται πάντως να αυξάνει την ικανότητα των μυών να αξιοποιούν τα λιπίδια αντί για το γλυκογόνο (*Earnest CP, 2013*) ενώ γενικότερα, ίσως η κύρια εκτίμηση είναι πως η άσκηση δημιουργεί

έναν καταρράκτη κυτοκίνων προκαλώντας ένα αντιφλεγμονώδες περιβάλλον, ικανό να προλαμβάνει τα καρδιαγγειακά (Ertek S, 2012).

Έχει αποδειχτεί πως η άσκηση αποτελεί προστατευτικό παράγοντα για τα καρδιαγγειακά (odds ratio (OR) 0.86, 95% confidence interval (CI) 0.76 to 0.97) και πως μειώνει το ρίσκο που αναλογεί στο πληθυσμό κατά 12% (Yusuf S, 2004) οι επιδράσεις αυτές έχουν φανεί και σε άντρες και σε γυναίκες όλων των ηλικιών και σε διαφορετικά σημεία του πλανήτη. Σημαντικές είναι και οι επιδράσεις της έλλειψης σωματικής δραστηριότητας. Επηρεάζει αρνητικά το σωματικό βάρος, την πίεση αίματος, την παχυσαρκία και τα λιπίδια, την ελαστικότητα και την λειτουργικότητα των αρτηριών, την λειτουργία του μυοκαρδίου, και συνεπαγωγικά την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου (Metkus T, 2010). Η έλλειψη σωματικής άσκησης χρεώνεται επίσης το 3.3% των θανάτων και 19 εκατομμυρίων προσαρμοσμένων λόγω αναπηρίας χρόνων ζωής (DALYs) που χάνονται παγκοσμίως (Bull F, 2004).

Οι επιδράσεις της άσκησης στους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου έχουν επίσης μελετηθεί, εδώ και αρκετά χρόνια. Σε κατάλληλες δόσεις, η τακτική άσκηση μπορεί να προκαλέσει μείωση στην πίεση αίματος η οποία μπορεί να παραμείνει χαμηλά για 8 έως και 12 ώρες μετά την συνεδρία άσκησης (Pescatello LS, 1991). Έχει επίσης υπολογιστεί πως περίπου το 30% των ασθενών που ασκούνται τακτικά πετυχαίνουν μια μείωση στη συστολική πίεση αίματος των 10mmHg ή και μεγαλύτερη σε σύντομο χρονικό διάστημα (National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: management of hypertension in adult in primary care. Clinical Guideline 34. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE 2006.). Επιπρόσθετα, η άσκηση έχει συσχετιστεί με αύξηση στην λιποπρωτεϊνική λιπάση (Grandjean PW, 2000) καθώς και με μείωση στις τιμές της ολικής χοληστερόλης, LDL χοληστερόλης και τριακυλογλυκερόλες, ενώ σε διαφορετικές συνήθως εντάσεις, επιτυγχάνεται και αύξηση της HDL χοληστερόλης (Kelley GA, 2005). Η τακτική άσκηση, η προπόνηση δηλαδή και όχι μια συνεδρία άσκησης, έχει φανεί στην βιβλιογραφία πως αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, επηρεάζει την αίσθηση πείνας αλλά και κορεσμού (κυρίως στους άνδρες), ενώ βελτιώνει και την ανοχή στη γλυκόζη (Prasad, D. S. 2009). Ακόμη, θα μειωθεί ο καρδιακός ρυθμός και τα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (Chomistek, A. K., 2011).

Οι διεθνείς συστάσεις για σωματική δραστηριότητα και απώλεια βάρους κυμαίνονται σε 200-300 λεπτά μέτριας ή υψηλής έντασης εβδομαδιαίως (American college of sports medicine, British Association of Sport and Exercise Sciences), 300-420 λεπτά μέτριας ή υψηλής έντασης την εβδομάδα (IASO), ενώ για τη διατήρηση της απώλειας προτείνεται ακόμη μεγαλύτερη διάρκεια, μέχρι και 600 λεπτά εβδομαδιαίως, με ίσως πιο χαμηλή ένταση.

1.4. Δείκτες φλεγμονής και σωματική δραστηριότητα

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) το 60% όλων των θανάτων οφείλεται στις καρδιαγγειακές παθήσεις, τον διαβήτη, τον καρκίνο και χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις (WHO,2011). Με τις χρόνιες αυτές παθήσεις, σχετίζεται έντονα η φλεγμονώδης διαδικασία, η οποία συνδέεται με πολλές επιπλοκές όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, η αθηροσκλήρωση, αγγειακές και μεταβολικές διαταραχές.

Οι δείκτες που αυξάνονται όταν αυξάνεται η φλεγμονώδης κατάσταση του οργανισμού είναι οι CRP, IL6 αλλά και ο TNFα και έχει τεκμηριωθεί πως συσχετίζονται με τις χρόνιες παθήσεις, όπως τη στεφανιαία νόσο και γενικότερα τις καρδιαγγειακές παθήσεις, τον διαβήτη, και πιο πρόσφατα, τον καρκίνο (Grivennikov SI, 2010). Επίσης φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης και αθηροσκλήρωσης (Handschin C, 2008) αλλά και στην σαρκοπενία που εμφανίζεται στους ηλικιωμένους (Krabbe KS, 2004). Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι επίσης μια πάθηση που συνδέεται τα τελευταία χρόνια με την χρόνια φλεγμονή και οι δείκτες CRP και IL6 είναι αυξημένοι στο περιφερικό αίμα των ασθενών με ΧΑΠ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease guideline: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2010). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; website. <http://www.goldcopd.com>).

Οι δείκτες φλεγμονής CRP και IL6, αλλά και άλλοι όπως ο TNFα, είναι χαρακτηριστικοί μιας χαμηλού επιπέδου, αλλά χρόνιας φλεγμονικής κατάστασης, η οποία όμως αυξάνεται με την καθιστική ζωή και την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας (Gleeson M, 2011). Η μειωμένη φυσική δραστηριότητα είναι η τέταρτη κυριότερη αιτία θανάτου ανά τον κόσμο (Kohl H.W., 201.) και επιφέρει το 6 με 10% των κύριων μη μεταδοτικών ασθενειών (Lee I., 2012).

Η αυξημένη σωματική δραστηριότητα όμως, έχει φανεί πως μπορεί και μειώνει την χρόνια αυτή φλεγμονώδη κατάσταση. Συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο, προωθεί ένα μεγάλο εύρος από αντιφλεγμονώδη πλεονεκτήματα και για τον λόγο αυτό αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη αλλαγή και παρέμβαση στον τρόπο ζωής για πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, του μεταβολικού συνδρόμου αλλά και του καρκίνου (Gleeson M, 2008).

Οι κυτοκίνες παράγονται από μονοκύτταρα και μακροφάγα στα λιποκύτταρα και στο ενδοθήλιο (Petersen AM, 2005). Τα λιποκύτταρα εκκρίνουν IL6 και TNFα και τη CRP στο ήπαρ (Mohamed-Ali V, 1998). Περίπου το 30% της κυκλοφορούσας IL6 έρχεται από το

λιπώδη ιστό (Mohamed-Ali V, 1998) ενώ έχει προταθεί πως το σπλαχνικό λίπος εκκρίνει περισσότερη IL6 από ότι το υποδόριο λίπος (Petersen AM, 2005), και πως το σπλαχνικό λίπος συσχετίζεται έντονα με τις συγκεντρώσεις της CRP (Selvin E, 2007). Ο Arsenault και οι συνεργάτες του τεκμηρίωσαν πως οι μεσήλικες άντρες έχουν περισσότερο σπλαχνικό λιπώδη ιστό και αυξημένους δείκτες φλεγμονής συγκριτικά με νεότερους άντρες, κάνοντας τους έτσι πιο ευαίσθητους σε τύπου 2 διαβήτη και καρδιαγγειακά. Οι IL6 και TNFα μπορεί να συντελούν στην απώλεια λειτουργικότητας των μυών και έχουν ξεκάθαρη επίδραση στον μυϊκό καταβολισμό (Haddad F, 2005). Όταν το κοιλιακό και σπλαχνικό λίπος αυξάνεται, κυρίως στους άνδρες αλλά και στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, επιφέρει αύξηση των κυτοκινών CRP, IL6 αλλά και TNFα (Lee CG, 2014). Υπάρχουν μελέτες που παρουσιάζουν σχέση ανάμεσα στον καρκίνο του μαστού και τα αυξημένα επίπεδα στις φλεγμονώδεις κυτοκίνες CRP και IL6, κύρια σε παχύσαρκες και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Dossus L, 2014). Η CRP φαίνεται πως είναι η κυριότερη και η πιο μελετημένη όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού, με μια πρόσφατα δημοσιευμένη μετα-ανάλυση να παρουσιάζει μια σημαντική αύξηση στον κίνδυνο μεταξύ του υψηλότερου και χαμηλότερου επιπέδου κυκλοφορικής CRP (Wang J, 2015).

2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση του διαμεσολαβητικού ρόλου λιπιδίων και δεικτών φλεγμονής στη συσχέτιση της σωματικής άσκησης με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στα 10 έτη παρακολούθησης της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1. Το δείγμα της μελέτης

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

Η αρχική συλλογή του δείγματος της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ πραγματοποιήθηκε στη ευρύτερη περιοχή του νομού Αττικής (78% αστικές και 22% αγροτικές περιοχές) τα έτη 2001-2002. Βασικοί στόχοι ήταν η καταγραφή της κατανομής των διάφορων κλινικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε δείγμα ενήλικων ανδρών και γυναικών, να εξετάσει τις συσχετίσεις αυτών των παραγόντων με κοινωνικο-οικονομικές και ψυχολογικές παραμέτρους, καθώς και με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής και τέλος, να αξιολογήσει την προγνωστική τους αξία στην επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου μέσα από περιοδικές επαναξιολογήσεις της κατάστασης υγείας του δείγματος έπειτα από 5 και 10 έτη.

Η δειγματοληψία ήταν τυχαία και διαστρωματοποιημένη ανά πόλη (με βάση τον πληθυσμό των Δήμων και Κοινοτήτων της Υπερνομαρχίας Αττικής, καθώς επίσης και των νομαρχιών Ανατολικής και Δυτικής Αττικής), ηλικιακή κατηγορία και φύλο. Με βάση την πληθυσμιακή στρωματοποίηση της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας της Ελλάδος (Ε.Σ.Υ.Ε.) δημιουργήθηκαν «χάρτες» ανά περιοχή μελέτης, έτσι ώστε να προσδιορίζεται επακριβώς ο πληθυσμός-στόχος. Η συνεισφορά των ευρύτερων περιοχών της ΑΤΤΙΚΗΣ στο τελικό δείγμα της μελέτης ήταν η εξής:

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

Στο δείγμα συμπεριλήφθηκαν άτομα αστικών, ημιαστικών και αγροτικών περιοχών. Καθώς στην Αττική διαβιεί περίπου το 40% του πληθυσμού ολόκληρης της χώρας, τα αποτελέσματα και επαγόμενα συμπεράσματα από τη μελέτη -και με δεδομένη την

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

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

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

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

Πραγματοποιήθηκαν δύο επαναξιολογήσεις των συμμετεχόντων της μελέτη από τους ερευνητές. Η πρώτη έγινε μετά από 5 έτη, το 2006, σε 2,101 άτομα (70% ποσοστό συμμετοχής) και καταγράφηκε η εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου από το ιατρικό προσωπικό της μελέτης. Κατά τα έτη 2011-12 πραγματοποιήθηκε ο 10-ετής επανέλεγχος (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8.4 έτη). Στο 10-ετή επανέλεγχο συμμετείχαν 2,583 από τους 3,042 εθελοντές της μελέτης (85% ποσοστό συμμετοχής). Από τα 459 άτομα που χάθηκαν στη δεκαετία, οι 224 χάθηκαν λόγω λανθασμένων ή άκυρων στοιχείων επικοινωνίας, και οι 235 αρνήθηκαν τη συμμετοχή τους. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη ηλικία και στην

αναλογία των φύλων μεταξύ όσων συμμετείχαν και όσων δεν συμμετείχαν στους επανελέγχους.

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

3.2. Μετρήσιμα χαρακτηριστικά

Οι συνεργάτες της μελέτης (ιατροί, νοσηλευτές, διαιτολόγοι) με κατάλληλη εκπαίδευση πραγματοποίησαν τις συνεντεύξεις με τους συμμετέχοντες στους χώρους εργασίας ή διαμονής τους. Η συνέντευξη οργανώθηκε με βάση τα έγκυρα ερωτηματολόγιο που επιλέχθηκαν για να αποτιμήσουν τα χαρακτηριστικά των ατόμων.

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

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

Η κλινική αξιολόγηση αφορούσε την αρτηριακή πίεση που μετρήθηκε στο τέλος της φυσικής εξέτασης κι αφού ο εξεταζόμενος βρισκόταν σε καθιστή θέση τουλάχιστον για 30 λεπτά. Λαμβανόταν από καρδιολόγο, τρεις φορές στο δεξί χέρι, -το οποίο έπρεπε να είναι χαλαρό και καλά υποστηριζόμενο από τραπέζι- σε γωνία 45° από τον κορμό (με τη χρήση σφυγμομανομέτρου ELKA, της γερμανικής εταιρείας Von Schlieben Co). Αν για κάποιο λόγο, η μέτρηση γινόταν στο άλλο χέρι, αυτό σημειωνόταν στην κάρτα-ερωτηματολόγιο του

ατόμου. Επίσης, σημειωνόταν τυχόν διαφορά στην ψηλάφηση του σφυγμού στις κερκιδικές αρτηρίες των δύο χεριών, οπότε σ' αυτήν την περίπτωση, η αρτηριακή πίεση μετριόταν και στα δύο άκρα. Ο χρόνος που μεσολαβούσε μεταξύ των μετρήσεων ήταν ακριβώς όσος απαιτείτο για την της προηγούμενης μέτρησης και το πλήρες ξεφούσκωμα της περιχειρίδας. Προ της μέτρησης της αρτηριακής πίεσεως ελεγχόταν ότι η στήλη υδραργύρου ήταν στο 0 mmHg της κλίμακας, όταν η περιχειρίδα ήταν εντελώς ξεφουσκωμένη. Το επίπεδο της συστολικής αρτηριακής πίεσης καθοριζόταν από τον πρώτο ήχο καλής ακουστικής ποιότητας, ενώ η διαστολική πίεση από την πλήρη εξαφάνιση των επαναλαμβανόμενων ήχων (φάση V). Αλλαγές στην ένταση των ήχων δεν αξιολογήθηκαν. Τα άτομα με μέσα επίπεδα αρτηριακής πίεσεως ίσα ή μεγαλύτερα των 140/90 mmHg καθώς και εκείνοι υπό αντι-υπερτασική φαρμακευτική αγωγή καταγράφηκαν ως υπερτασικοί.

Για την αξιολόγηση των βιοχημικών παραμέτρων συλλέχθηκε δείγμα πρωινού αίματος, μετά από 12-ωρη νηστεία. Στον ορό, αφού διαχωρίστηκε με φυγοκέντρηση, προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, με ενζυμική μέθοδο χρωματογραφίας, σε αυτόματο αναλυτή Technicon RA-1000 (Dade Behring, Marburg, Germany). Ως υπερλιπιδαιμία ορίστηκαν επίπεδα ολικής χοληστερόλης νηστείας >200 mg/dl ή η λήψη υπολιπιδαιμικών φαρμάκων. Τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας στον ορό μετρήθηκαν με τον αναλυτή Beckman Glucose Analyzer (Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA). Επίπεδα σακχάρου νηστείας >125 mg/dl ή χρήση αντιδιαβητικής –διαιτητικής ή φαρμακευτικής-αγωγής καθόρισε την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης προσδιορίστηκαν με νεφελομετρία στον ίδιο ορό.

Το ύψος των ατόμων μετρήθηκε μια φορά, στρογγυλοποιημένο στο πλησιέστερο μισό του εκατοστού του μέτρου. Κατά την μέτρηση του αναστήματος, τα άτομα δεν έφεραν υποδήματα, είχαν την πλάτη ίσια και ακουμπισμένη σε μέτρο του τοίχου τους ζητήθηκε να κοιτάζουν ευθεία. Το βάρος των ατόμων -χωρίς υποδήματα, με ελαφρά ένδυση- μετρήθηκε μια φορά, με ράβδο εξισορρόπησης. Η ζυγαριά ρυθμιζόταν και ελεγχόταν πριν και μετά από κάθε ζύγιση. Οι μετρήσεις στρογγυλοποιήθηκαν στην πλησιέστερη εκατοντάδα γραμμαρίων. Στη συνέχεια, ο Δείκτης Μάζας Σώματος υπολογίστηκε ως το πηλίκο του βάρους (σε χιλιόγραμμα) προς το τετράγωνο του ύψους (σε μέτρα). Σύμφωνα με τις ισχύουσες οδηγίες, ως παχυσαρκία ορίζεται δείκτης μάζας σώματος > 29,9 Kg/m² ενώ υπέρβαρο χαρακτηρίζεται το άτομο με δείκτη μάζας σώματος 25-29,9 Kg/m² (WHO 1997). Μετρήθηκε επίσης η περίμετρος μέσης σε εκατοστά (στο μέσο μεταξύ 12^{ου} πλευρού και λαγόνιας ακρολοφίας). Περίμετρος μέσης στις γυναίκες μεγαλύτερη από 85cm και στους άνδρες μεγαλύτερη από 92cm όρισε την παρουσία κεντρικού-τύπου παχυσαρκίας.

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

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

Ζητήθηκε από όλους τους συμμετέχοντες να αναφέρουν τη μέση ημερήσια ή εβδομαδιαία πρόσληψη διαφόρων τροφίμων που καταναλώναν στην διάρκεια των τελευταίων δώδεκα μηνών, καθώς και το μέγεθος της μερίδας αυτών (μικρή, μεσαία και μεγάλη, σε σύγκριση με αυτής του εστιατορίου). Κατόπιν, η συχνότητα κατανάλωσης κάθε τροφίμου ποσοτικοποιήθηκε κατά προσέγγιση, αποδιδόμενη σε φορές ανά μήνα. Έτσι, η ημερήσια κατανάλωση πολλαπλασιάστηκε επί τριάντα και η εβδομαδιαία επί τέσσερα ενώ μηδενική τιμή αποδόθηκε σε τρόφιμα που καταναλώνονταν σπάνια ή ουδέποτε. Η κατανάλωση αλκοόλ μετρήθηκε με ποτήρια του κρασιού (100 ml) και ποσοτικοποιήθηκε αναλόγως της πρόσληψης αιθανόλης (γραμμάρια ανά ποτό). Ένα ποτήρι του κρασιού ισοδυναμούσε με συγκέντρωση αιθανόλης 12%. Τα στοιχεία που καταγράφηκαν συμπεριλαμβάνουν 156 φαγητά και ποτά που συνηθίζεται να καταναλώνονται στην Ελλάδα που περιείχονταν στο ερωτηματολόγιο ορισμένα από τα οποία είναι τα ακόλουθα: ψωμί (λευκό ή ολικής άλεσης), δημητριακά, ρύζι, πατάτες, ζυμαρικά μαγειρεμένα με διάφορους τρόπους (με κιμά, με σάλτσα ντομάτας άλλες σάλτσες), φρούτα (μπανάνα, μήλο, πορτοκάλι, αχλάδι, καρπούζι, πεπόνι, μανταρίνια, φράουλες σύκα, ανανάς, φρούτα αποξηραμένα ή κομπόστα και άλλα), λαχανικά τόσο ωμά (ντομάτα, αγγούρι, καρότα, μαρούλι και άλλα) όσο και μαγειρεμένα (κολοκυθάκια, αγκινάρα, πράσινα χόρτα, σπανάκι και άλλα), διάφορα είδη σαλάτας (ταραμοσαλάτα, ρώσικη, μελιτζανοσαλάτα, χωριάτικη και άλλες), όσπρια (φακές, ρεβίθια, φασόλια και άλλα), μυρωδικά, γαλακτοκομικά (γάλα, γιαούρτι, τυρί, κρέμες) με κατηγοριοποίηση ως προς τη περιεκτικότητα σε λίπος, κρεατικά (κοτόπουλο, χοιρινό, βοδινό, αρνί, κεφτεδάκια, σουβλάκια, συκώτι και άλλα), ψάρια, αβγά, διάφορα είδη πιτών (τυρόπιτα, σπανακόπιτα, κρεατόπιτα και άλλα) γλυκά (κέικ, μπισκότα, σοκολάτες, παγωτά, γλυκίσματα, μπακλαβάς,

κανταΐφι, γαλακτομπούρεκο, χαλβάς, ραβανί και άλλα), διάφορα λίπη (διάφοροι τύποι λαδιού, βούτυρο, μαργαρίνη) αφεψηήματα (καφές, τσάι, χαμομήλι, αναψυκτικά) και αλκοολούχα ποτά (μπύρα, ούισκι, βότκα/τζιν, κονιάκ/ μπράντι, ούζο και άλλα ποτά). Όσον αφορά τα μη αλκοολούχα ποτά και ροφήματα, υπήρχαν ερωτήσεις σχετικά με την κατανάλωση διαφόρων ειδών καφέ και τσαγιού. Όλα τα είδη καφέ (στιγμιαίος, «ελληνικός», φίλτρου ή καπουτσίνο) προσαρμόστηκαν σε όγκο 150 ml και συγκέντρωση καφεΐνης 27,5%. Επίσης, καταγράφηκε η κατανάλωση καφέ χωρίς καφεΐνη (ντεκαφεϊνέ), αναψυκτικών που περιείχαν καφεΐνη και η κατανάλωση ροφήματος σοκολάτας.

Για την αποτίμηση του βαθμού προσκόλλησης στη Μεσογειακή Δίαιτα υπολογίστηκε ο διατροφικός δείκτης MedDietScore για κάθε συμμετέχοντα. Προκειμένου να εκτιμηθεί το σύνολο της διατροφικής πρόσληψης, χρησιμοποιήθηκαν σύνθετοι πίνακες βαθμολόγησης, που είναι απαραίτητοι για την εκτίμηση επιδημιολογικών συσχετίσεων. Στις διάφορες συσχετίσεις τα τρόφιμα παρουσιάζονται συχνά ομαδοποιημένα (π.χ. γαλακτοκομικά, φρούτα, λαχανικά). Ωστόσο, στο επίκεντρο της μελέτης και των διαφόρων συσχετίσεων βρέθηκε κυρίως η Μεσογειακή διατροφή.

Το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο ορίστηκε σύμφωνα με την διατροφική πυραμίδα, που έχει προταθεί από το Ανώτατο Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας του Υπουργείου Υγείας και Πρόνοιας (SSHC Ministry of Health, 1999). Στην βάση της πυραμίδας τοποθετούνται τα συχνά καταναλισκόμενα τρόφιμα και στην κορυφή τα σπανίως. Στο πρότυπο αυτό, βασική πηγή λίπους είναι το ελαιόλαδο (ίσως και άνω του 40% της ολικής ενεργειακής πρόσληψης προέρχεται από το λίπος, ενώ είναι χαρακτηριστική και η υψηλή αναλογία μονοακόρεστων προς κορεσμένα λίπη). Ειδοποιό επίσης στοιχείο του μεσογειακού προτύπου είναι και η μέτρια κατανάλωση οίνου (1-2 κρασοπότηρα ημερησίως, συνοδευτικά συνήθως των γευμάτων). Επιπλέον, παρόλο που η κατανάλωση γάλακτος είναι περιορισμένη, η κατανάλωση τυριού (κυρίως φέτας) και γιαουρτιού είναι σχετικά υψηλές. Βασιζόμενοι στη λογική της Μεσογειακής δίαιτας εκτιμήθηκε η κατανάλωση 11 ομάδων τροφίμων (με γνώμονα ότι οι τροφές της ίδιας ομάδας έχουν παρόμοια επίπεδα μακροθρεπτικών και ειδικών συστατικών), προκειμένου για κάθε άτομο να υπολογιστεί ο δείκτης αποτίμησης προσήλωσης στην Μεσογειακή διατροφή (εύρος 0-55). Ο δείκτης προκύπτει ως το άθροισμα των επί μέρους βαθμολογιών για τροφές κοντά και μακριά από το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο καθώς και για το αλκοόλ. Όσο υψηλότερο το διατροφικό σκορ, τόσο μεγαλύτερος ο βαθμός προσκόλλησης στο Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο (Panagiotakos et al., 2006). Συγκεκριμένα, τροφές που χαρακτηρίζουν την Μεσογειακή διατροφή (π.χ. φρούτα ή λαχανικά, όπως αναλύθηκε παραπάνω) βαθμολογήθηκαν με:

- 0 σε περίπτωση μηδενικής ή σπάνιας κατανάλωσης τους,

- 1 για κατανάλωση 1-4 φορές/μήνα,
- 2 για κατανάλωση 5-8 φορές/μήνα,
- 3 για 9-12 φορές/μήνα,
- 4 για 13-18 φορές/μήνα και
- 5 για καθημερινή κατανάλωση.

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

Όσον αφορά τη χρήση αλκοόλ, δόθηκε

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

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

Για την καταγραφή του καρδιαγγειακού κινδύνου, κατά τη διάρκεια του 10-ετούς επανελέγχου, οι εκπαιδευμένοι ερευνητές προσέγγισαν τους εθελοντές ξανά και πραγματοποίησαν αναλυτική αξιολόγηση των ιατρικών τους στοιχείων. Τα στοιχεία των ατόμων που απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της 10-ετούς παρακολούθησης δόθηκαν από τους συγγενείς των ατόμων ή/και από στοιχεία στα πιστοποιητικά θανάτου. Ο ορισμός των έγινε με βάση τα πιο πρόσφατα κριτήρια του ICD-10 (για το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, τη στηθάγχη, ή άλλους τύπους ισχαιμίας (410-414.9, 427.2, 427.6 (I20-I25), επαναιμάτωση στεφανιαίων αγγείων μέσω αορτοστεφανιαίας παράκαμψης, ή διαδερμικής παρέμβασης στα στεφανιαία αγγεία (414.01), καρδιακή ανεπάρκεια διαφόρων ειδών (400.0-404.9, 427.0-427.5, 427.9, 428.-(I50.2-), χρόνια αρρυθμία (I49.-) και εκδήλωση Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (430-438, I63.-)).

3.2.1. Αποτίμηση σωματικής δραστηριότητας

Για την αξιολόγηση του επιπέδου της σωματικής δραστηριότητας χρησιμοποιήθηκε μια μεταφρασμένη έκδοση του έγκυρου διεθνούς ερωτηματολογίου σωματικής δραστηριότητας International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). Αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο ικανό να αξιολογεί την αυτό-δηλούμενη σωματική δραστηριότητα σε μεγάλους πληθυσμούς (13). Η σύντομη έκδοση του IPAQ (7 στοιχεία) παρείχε πληροφορίες για τον εβδομαδιαίο χρόνο που δαπανήθηκε σε δραστηριότητες όπως το περπάτημα, υψηλής έντασης και μέτριας έντασης άσκηση καθώς και χρόνο σε καθιστικές δραστηριότητες. Οι συμμετέχοντες πήραν την οδηγία να καταγράφουν κάθε δραστηριότητα που διαρκεί τουλάχιστον 10 λεπτά, το λιγότερο δυνατό χρονικό διάστημα για να επιτευχθούν οφέλη στην υγεία. Όσον αφορά την ένταση της άσκησης, οι συμμετέχοντες κατηγοριοποιήθηκαν σε 3 επίπεδα σωματικής άσκησης, σύμφωνα πάντα με το IPAQ (14). Έτσι, κατηγοριοποιήθηκαν σε ελλιπής άσκηση/ ανεπαρκώς δραστήριοι, επαρκώς δραστήριοι, και τέλος, έντονα δραστήριοι. Αυτά, βασίστηκαν στα εξής κριτήρια:

Επαρκώς δραστήριοι (ΕΠ-Δ) όταν ίσχυε οποιοδήποτε από τα τρία κριτήρια:

- 3 ή περισσότερες μέρες την εβδομάδα με τουλάχιστον 20 λεπτά έντονης άσκησης ανά ημέρα,
- 5 ή περισσότερες μέρες την εβδομάδα με τουλάχιστον 30 λεπτά μέτριας έντασης άσκηση ή περπάτημα,
- 5 ή περισσότερες μέρες την εβδομάδα με οποιοδήποτε συνδυασμό περπατήματος, μέτριας ή υψηλής έντασης άσκησης πετυχαίνοντας τουλάχιστον 600 MET-λεπτό ανά εβδομάδα.

Έντονα δραστήριοι (ΕΝ-Δ) όταν ίσχυε οποιοδήποτε από τα εξής κριτήρια:

- 3 ή περισσότερες μέρες την εβδομάδα με υψηλής έντασης άσκηση πετυχαίνοντας τουλάχιστον 1500 MET-λεπτό ανά εβδομάδα,
- 7 μέρες την εβδομάδα με οποιοδήποτε συνδυασμό από περπάτημα, μέτρια σε ένταση σωματική δραστηριότητα ή υψηλή σε ένταση σωματική δραστηριότητα, φτάνοντας το όριο των 3000 MET-λεπτό ανά εβδομάδα.

Τέλος, η τρίτη κατηγοριοποίηση, αυτή των ανεπαρκώς δραστήριων (ΑΝ-Δ), η οποία είναι η χαμηλότερη σε επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, και αποδιδόταν όταν κανένα κριτήριο δεν ίσχυε έτσι ώστε να μπει ο εξεταζόμενος σε μια από τις άλλες δυο κατηγορίες.

3.3. 10ετής επανέλεγχος

Κατά τα έτη 2011-2012, ο 10ετής επανέλεγχος πήρε μέρος. Από τους 3042 συμμετέχοντες, οι 2583 βρέθηκαν (85% ποσοστό συμμετοχής). Οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν μέσω τηλεφωνικών κλήσεων και ύστερα πραγματοποιήθηκαν συνεντεύξεις πρόσωπο με πρόσωπο. Για την παρούσα μελέτη, το δείγμα αποτελείται από 2020 συμμετέχοντες με έγκυρη καρδιαγγειακή αξιολόγηση.

3.4. Στατιστική ανάλυση

Οι επιπτώσεις των θανατηφόρων καθώς και των συνολικών καρδιαγγειακών συμβάντων υπολογίστηκε ως ο λόγος των νέων περιστατικών της προς το συνολικό αριθμό των ατόμων που συμμετείχαν στον επανέλεγχο. Η κανονικότητα των μεταβλητών ελέγχθηκε γραφικά με P-P plots και ιστογράμματα. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως σχετικές συχνότητες. Οι συσχετίσεις μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών αξιολογήθηκε με το στατιστικό έλεγχο χ^2 . Οι συγκρίσεις των μέσων όρων των κανονικά κατανομημένων ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ των ατόμων που εκδήλωσαν και όσων δεν εκδήλωσαν τη νόσο πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό έλεγχο Student's t-test, αφού ελέγχθηκε η ισότητα των διακυμάνσεων με τον έλεγχο του Levene. Ο αντίστοιχος έλεγχος για τις μη κανονικά κατανομημένες μεταβλητές έγινε με τον μη-παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney. Ο Σχετικός Κίνδυνος εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου στη διάρκεια της 10-ετίας, εκτιμήθηκε ημι-παραμετρικά μοντέλα αναλογικών κινδύνων Cox. Ο χρόνος έως το συμβάν μετρήθηκε σε ετήσια βάση.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τα 2,020 άτομα για τα οποία έγινε κλινική αξιολόγηση της εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου, τα 317 εμφάνισαν τη νόσο (15.7% των συμμετεχόντων). Από το σύνολο των ανδρών, 198 άτομα εκδήλωσαν τη νόσο (19.7%), ενώ από το σύνολο των γυναικών 119 άτομα εκδήλωσαν εμφάνισαν καρδιαγγειακό συμβάν (11.7%) ($p < 0.001$ για τη διαφορά των επιπτώσεων στα δύο φύλα). Από τα 317 καρδιαγγειακά συμβάντα, 15 έπαθαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (3.3%), αλλά δε θα παρουσιαστούν ξεχωριστά λόγω του μικρού τους αριθμού. Από τα 317 καρδιαγγειακά συμβάντα, τα 46 ήταν θανατηφόρα (34 άνδρες και 12 γυναίκες). Άρα, η θνησιμότητα από καρδιαγγειακή νόσο στη διάρκεια της δεκαετίας παρακολούθησης ήταν 1.8% (3.4% για τους άνδρες και 1.2% για τις γυναίκες). Από το σύνολο των θανάτων, το 51.1% οφείλεται σε καρδιαγγειακή νόσο, συγκεκριμένα, το 42.2% σε στεφανιαία νόσο, το 4.4% σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και το 4.4% σε λοιπά καρδιολογικά αίτια).

Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζονται δημογραφικά και κοινωνικά χαρακτηριστικά αλλά και κλινικοί παράγοντες κινδύνου (ηλικία, φύλο, χρόνια εκπαίδευσης, διαβήτης, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, καθιστική ζωή, κάπνισμα, ΔΜΣ και λόγος περιφέρειας μέσης προς ισχίο) βασισμένα στη 10ετή εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου σε Έλληνες και Ελληνίδες της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ σύμφωνα με το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας (2001-2).

Πίνακας 1. Δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και κοινωνικά χαρακτηριστικά βασισμένα στη 10ετή εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου σε Έλληνες και Ελληνίδες της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ σύμφωνα με το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας (2001-2).

Άντρες	Ανεπαρκώς σωματικά δραστήριοι (n=613)	Επαρκώς σωματικά δραστήριοι (n=304)	Έντονα σωματικά δραστήριοι (n=89)	p[†]
Ηλικία (έτη)	45.5 (12.4)	46.9 (14.7)	44.8 (15.3)	0.238
Χρόνια εκπαίδευσης (n)	12.3 (3.7)	12.3 (3.7)	12.6 (3.4)	0.778
Ενεργοί καπνιστές (%)	70.1*	60.5**	53.9	0.001
Υπέρταση (%)	39.2*	41.7	28.6	0.093
Διαβήτης (%)	9.6	7.2	7.1	0.462
Υπερχοληστερολαιμία (%)	47.7	46.1	42.7	0.647
MedDietScore (0-55)	24.1 (5.5)	24.2 (5.4)	23.6 (5.4)	0.481
Δείκτης Μάζας Σώματος ΔΜΣ (kg/m ²)	27.8 (4.0)* ^a	27.0 (3.8)	26.4 (3.1)	0.001
Περιφέρεια μέσης (cm)	99.1 (13.4)* ^a	96.7 (11.6)	92.3 (9.7)	<0.001
Λόγος περιφέρειας μέσης προς	0.94 (0.10)*	0.92 (0.07)	0.91 (0.08)	0.01
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)	1.3 (0.62,2.6)*	0.92 (0.44,2.1)	0.74 (0.44,1.5)	0.026
Καθιστική ζωή (ώρες/ημέρα)	8.19 (1.64)*	4.79 (1.51)	4.63 (0.81)	<0.001
Γυναίκες	(n=679)	(n=266)	(n=70)	p[†]
Ηλικία (έτη)	45.1 (13.8)*	44.2 (15.8)	40.9 (14.0)	0.053
Χρόνια εκπαίδευσης (n)	11.8 (3.9)*	12.4 (3.7)	13.1 (3.9)	0.003
Ενεργοί καπνιστές (%)	46.4	37.2**	48.5	0.028
Υπέρταση (%)	25.5	21.8	19.3	0.339
Διαβήτης (%)	6.3	5.2	1.4	0.248
Υπερχοληστερολαιμία (%)	40.4	36.1	30.1	0.152
MedDietScore (0-55)	27.5 (7.0)	27.8 (6.8)	26.9 (4.7)	0.596
Δείκτης Μάζας Σώματος ΔΜΣ (kg/m ²)	25.6 (4.9)*	24.9 (4.8)**	22.9 (3.2)	<0.001
Περιφέρεια μέσης (cm)	84.1 (13.4)*	82.4 (14.5)**	77.8 (10.9)	0.001
Λόγος περιφέρειας μέσης προς ισχίο	0.80 (0.08)*	0.80 (0.08)	0.77 (0.08)	0.027
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (mg/L)	1.02 (0.42,2.5)*	0.86 (0.4,2.4)	0.66 (0.32,1.54)	0.048
Καθιστική ζωή (ώρες/ημέρα)	8.64 (1.93)*	4.57 (1.53)	4.56 (0.76)	<0.001

Όπως προκύπτει από τον παραπάνω Πίνακα 1, οι ανεπαρκώς δραστήριοι εξεταζόμενοι άντρες και γυναίκες είχαν υψηλότερο ΔΜΣ (p=0.001), περιφέρεια μέσης (p<0.001), λόγο περιφέρειας μέσης προς ισχίου (p=0.001) και C-reactive protein (p<0.05), όταν συγκρίθηκαν με τους έντονα σωματικά δραστήριους εξεταζόμενους του ίδιου φύλου. Επίσης, οι ανεπαρκώς σωματικά δραστήριοι άντρες, ήταν πιο πιθανό να είναι καπνιστές και

υπερτασικοί, σε σχέση με τους έντονα δραστήριους άντρες ($p < 0.05$). Ακόμη, οι ανεπαρκώς δραστήριες γυναίκες ήταν πιο πιθανό να είναι μεγαλύτερες σε ηλικία αλλά και να έχουν λιγότερα χρόνια εκπαίδευσης. Η ακατέργαστη και μη προσαρμοσμένη ανάλυση έδειξε πως οι επαρκώς δραστήριοι και οι έντονα δραστήριοι εξεταζόμενοι είχαν μειωμένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα κατά 58% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0.30, 0.58) και 70% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0.15, 0.56) αντίστοιχα, όταν συγκρινόντουσαν με τους ανεπαρκώς δραστήριους εξεταζόμενους. Η αλληλεπίδραση μεταξύ φύλου και σωματικής δραστηριότητας εξετάστηκε χρησιμοποιώντας το ίδιο μοντέλο. Ο όρος αλληλεπίδρασης (κατηγορία φύλου και σωματικής δραστηριότητας), στην ακατέργαστη ανάλυση προσαρμοσμένη για την ηλικία φάνηκε να είναι σημαντική ($p = 0.005$) και στη συνέχεια η ανάλυση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με το φύλο. Καμία σημαντική αλληλεπίδραση δεν εντοπίστηκε μεταξύ ηλικίας και σωματικής δραστηριότητας ($p = 0.743$). Όπως αναμενόταν, η κατηγορία της σωματικής δραστηριότητας ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για καρδιαγγειακό κίνδυνο στους άντρες αλλά όχι στις γυναίκες. Πιο συγκεκριμένα (Πίνακας 2), μόνο όσοι ήταν έντονα δραστήριοι προστατευόντουσαν από τα καρδιαγγειακά όταν συγκρινόντουσαν με τους ανεπαρκώς δραστήριους (σχετικός λόγος=0.45, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0.27, 0.73) (μοντέλο 1). Όταν προστέθηκαν στο μοντέλο της ανάλυσης ο διαβήτης, η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (μοντέλο 2), τα αποτελέσματα που σχετίζονταν με την επίδραση της σωματικής δραστηριότητας όπως επίσης και της ηλικίας, δεν μεταβλήθηκαν, ενώ η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη αύξησε τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα κατά 85% στους άντρες (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1.02, 3.36) και 9.1% (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1.01, 1.18) αντίστοιχα. Τέλος, όταν τα χρόνια εκπαίδευσης, το κάπνισμα, ο δείκτης MedDietScore, η καθιστική ζωή και ο λόγος περιφέρειας μέσης προς ισχίο προστέθηκαν στην ανάλυση (μοντέλο 3), οι επαρκώς δραστήριοι άντρες εμφάνισαν προστατευτικό παράγοντα (σχετικός λόγος=0.48, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0.24, 0.97), αλλά όχι οι γυναίκες (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Αποτελέσματα αξιολόγησης του διαμεσολαβητικού ρόλου της σωματικής δραστηριότητας στον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα σε Έλληνες ενήλικες (2002 – 2012).

Προγνωστικοί παράγοντες	Μοντέλο 1 Αρχικό μοντέλο Σχετικός λόγος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	Μοντέλο 2 Πλήρες μοντέλο Σχετικός λόγος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	Μοντέλο 3 Πλήρες μοντέλο συν συγχυτικοί παράγοντες Σχετικός λόγος (95% διάστημα εμπιστοσύνης)
Άντρες			
Ηλικία (ανά 1 χρόνο)	1.09 (1.07-1.11)	1.09 (1.07-1.11)	1.08 (1.06-1.10)
Σωματική δραστηριότητα			
Επαρκώς vs. Ανεπαρκώς δραστήριοι	0.45 (0.27-0.73)	0.46 (0.28-0.76)	0.48 (0.24-0.97)
Έντονα vs. Ανεπαρκώς δραστήριοι	0.88 (0.47-1.66)	0.94 (0.49-1.80)	1.02 (0.45-2.28)
Υπέρταση (ναι vs. όχι)		1.25 (0.83-1.87)	1.27 (0.84-1.92)
Υπερχοληστερολαιμία (ναι vs. όχι)		1.27 (0.85-1.90)	1.19 (0.78-1.79)
Διαβήτης (ναι vs. όχι)		1.85 (1.02-3.36)	1.74 (0.95-3.17)
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (ανά 1mg/L)		1.09 (1.01-1.18)	1.08 (0.99-1.17)
Χρόνια εκπαίδευσης (ανά 1 χρόνο)			0.97 (0.92-1.02)
MedDietScore (0-55) (ανά 1 μονάδα)			0.98 (0.95-1.02)
Ενεργοί καπνιστές (ναι vs. όχι)			1.66 (1.04-2.66)
Καθιστική ζωή (ανά 1 ώρα/ημέρα)			1.00 (0.88-1.15)
Λόγος περιφέρειας μέσης προς ισχίο (ανά 1 cm)			1.67 (0.20-14.15)
Γυναίκες			
Ηλικία (ανά 1 χρόνο)	1.10 (1.08-1.12)	1.09 (1.07-1.11)	1.07 (1.05-1.10)
Σωματική δραστηριότητα			
Επαρκώς vs. Ανεπαρκώς δραστήριοι	1.44 (0.84-2.48)	1.48 (0.86-2.56)	1.45 (0.67-3.13)
Έντονα vs. Ανεπαρκώς δραστήριοι	0.82 (0.30-2.27)	0.89 (0.32-2.48)	0.87 (0.27-2.77)
Υπέρταση (ναι vs. όχι)		1.44 (0.85-2.43)	1.45 (0.84-2.50)
Υπερχοληστερολαιμία (ναι vs. όχι)		0.96 (0.58-1.58)	0.89 (0.53-1.48)
Διαβήτης (ναι vs. όχι)		1.39 (0.62-3.10)	1.29 (0.57-2.93)
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (ανά 1mg/L)		1.06 (0.98-1.15)	1.05 (0.97-1.14)
Χρόνια εκπαίδευσης (ανά 1 χρόνο)			0.93 (0.87-1.00)
MedDietScore (0-55) (ανά 1 μονάδα)			0.97 (0.92-1.01)
Ενεργοί καπνιστές (ναι vs. όχι)			1.29 (0.76-2.19)
Καθιστική ζωή (ανά 1 ώρα/ημέρα)			0.97 (0.84-1.11)
Λόγος περιφέρειας μέσης προς ισχίο (ανά 1 cm)			1.10 (0.05-22.6)

Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από τα μοντέλα κινδύνου που αναπτύχθηκαν για να διερευνηθεί ο ενδεχόμενος διαμεσολαβητικός ρόλος βιοχημικών

δεικτών στη σχέση της σωματικής δραστηριότητας με τον 10ετη καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στα διάφορα μοντέλα προστίθεται ένας κάθε φορά βιοχημικός παράγοντας, ενώ σε όλα τα μοντέλα λήφθηκε υπόψη η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, ο ΔΜΣ, MedDietScore, το μορφωτικό επίπεδο και το ιατρικό ιστορικό υπέρτασης, διαβήτη και δυσλιπιδαιμίας των συμμετεχόντων*.

Πίνακας 3. Αποτελέσματα από τα μοντέλα κινδύνου που αναπτύχθηκαν για να διερευνηθεί ο ενδεχόμενος διαμεσολαβητικός ρόλος βιοχημικών δεικτών στη σχέση της σωματικής δραστηριότητας με τον 10ετη καρδιαγγειακό κίνδυνο.

	Σχετικός Λόγος για τη σωματική δραστηριότητα (Επαρκώς vs. Ανεπαρκώς σωματικά δραστήριοι)	95% Διάστημα Εμπιστοσύνης
*Βασικό Μοντέλο	0,93	0,69, 1,23
Μοντέλο + C - reactive protein	0,91	0,67, 1,24
Μοντέλο + Interleukin-6	0,92	0,68, 1,24
Μοντέλο + Ολική χοληστερόλη	0,94	0,71, 1,27
Μοντέλο + HDL χοληστερόλη	0,96	0,67, 0,99
Μοντέλο + Τριγλυκερίδια	1,00	1,00, 1,01

Στα αποτελέσματα παρουσιάζονται ο Σχετικός Λόγος (ΣΛ) και το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) του ρόλου της σωματικής δραστηριότητας στον 10ετή κίνδυνο, σε διάφορα μοντέλα όπου προστίθεται ένας κάθε φορά βιοχημικός παράγοντας (σε όλα τα μοντέλα λήφθηκε υπόψη η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, ο ΔΜΣ, MedDietScore, το μορφωτικό επίπεδο και το ιατρικό ιστορικό υπέρτασης, διαβήτη και δυσλιπιδαιμίας των συμμετεχόντων)*.

Όπως φαίνεται από τον πιο πάνω Πίνακα 3, η σχέση της σωματικής δραστηριότητας με την εμφάνιση υπερχοληστερολαιμίας δεν άλλαξε όταν στα μοντέλα προστέθηκαν διάφοροι βιοχημικοί δείκτες. Πέρα λοιπόν από την HDL χοληστερόλη, οι βιοχημικοί δείκτες φαίνεται πως επηρεάζουν τη σχέση ανάμεσα στη σωματική δραστηριότητα και τον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1. Τι βρέθηκε στη παρούσα μελέτη

Στη παρούσα μελέτη προέκυψε πως η σωματική δραστηριότητα σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο στη 10ετή επίπτωση για καρδιαγγειακά νοσήματα. Φαίνεται πως όσοι εξεταζόμενοι εκτελούσαν σωματικές δραστηριότητες είχαν μειωμένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα. Συγκεκριμένα οι επαρκώς δραστήριοι είχαν μειωμένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά κατά 58% ενώ οι έντονα δραστήριοι εξεταζόμενοι κατά 70%, όταν συγκρινόντουσαν με τους ανεπαρκώς δραστήριους εξεταζόμενους. Πιο συγκεκριμένα, όταν η επίδραση του φύλου λήφθηκε υπόψιν, η σωματική δραστηριότητα ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για τους άντρες, αλλά όχι για τις γυναίκες της μελέτης. Εδώ, πρέπει να σημειωθεί πως το δείγμα των γυναικών που κατηγοριοποιήθηκαν ως έντονα σωματικά δραστήριες χαρακτηρίζεται ως μικρό και επομένως τα αποτελέσματα ίσως να ήταν διαφορετικά σε ένα μεγαλύτερο δείγμα. Από την οπτική της δημόσιας υγείας, τα αποτελέσματα αυτά μπορούν να υποστηρίξουν την υιοθέτηση της μέτριας σωματικής δραστηριότητας ως μια συμπεριφορά που μπορεί να οδηγήσει σε μια ανεξάρτητη μείωση στον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Συγκεκριμένοι βιοχημικοί δείκτες εξετάστηκαν στο κατά πόσο επιδρούν στην σχέση της σωματικής άσκησης με την εμφάνιση καρδιαγγειακού κινδύνου. Σε κάθε βιοχημικό παράγοντα στην ανάλυση λήφθηκε υπόψη η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, ο ΔΜΣ, MedDietScore, το μορφωτικό επίπεδο και το ιατρικό ιστορικό υπέρτασης, διαβήτη και δυσλιπιδαιμίας των συμμετεχόντων και φαίνεται να επηρεάζουν και να διαμεσολαβούν στη σχέση σωματική δραστηριότητα – καρδιαγγειακός κίνδυνος, εκτός από τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης.

Ένα άλλο εύρημα της μελέτης είναι πως, οι δύο στους τρεις εξεταζόμενους θεωρούνται ως ανεπαρκώς δραστήριοι, όταν η επίπτωση εμφάνισης καρδιαγγειακών θεωρείται η κύρια αιτία θανάτων. Η σοβαρότητα της κινητοποίησης για σωματική άσκηση, καταδεικνύεται μέσα από τη μελέτη, αλλά και άλλες μελέτες, με την επαρκώς σωματική δραστηριότητα να παρουσιάζει σημαντική και αντίθετη συσχέτιση με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Παρόλα τα αναγνωρισμένα οφέλη της σωματικής δραστηριότητας, αλλά και την αναγνωρισμένη έλλειψη της στην κοινωνία, παραμένει ακόμη μειωμένη η αναγνώριση και η δύναμη υπεράσπισης της από φορείς υγείας και πολιτικούς φορείς. Βέβαια, έχει σημειωθεί πρόοδος και βρίσκεται πλέον τέταρτη σε προβολή για έλεγχο και αύξηση, μετά από την μείωση του καπνίσματος, τη μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ και την υγιεινή διατροφή (WHO, 2011).

5.2. Σύγκριση με άλλες έρευνες

Το εύρημα πως ένας σωματικά δραστήριος τρόπος ζωής σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων έχει προταθεί από πολλές μελέτες. Πιο συγκεκριμένα, ο Yusuf και οι συνεργάτες του, στην μελέτη INTERHEART, με στοιχεία και δεδομένα από 52 χώρες, πρότεινε πως περίπου το 80% της νοσηρότητας και θνησιμότητας λόγω καρδιαγγειακών θα μπορούσε να είχε προληφθεί υιοθετώντας ένα πιο υγιεινό τρόπο ζωής (σωματική άσκηση, σωστή διατροφή, σωστό σωματικό βάρος και όχι κάπνισμα) (Yusuf S, 2004). Η ανασκόπηση του Blair και των συνεργατών του το 2001, περιλάμβανε 67 προοπτικές μελέτες και κατέληξε πως τα τακτικά σωματικά δραστήρια άτομα είχαν μειώσει τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συγκρινόμενα με τα άτομα που ακολουθούσαν μια καθιστική ζωή, και παρουσίασε συνεπή αποτελέσματα για μια αντιστρόφως δοσο-εξαρτώμενη σχέση ανάμεσα στις κατηγορίες σωματικής δραστηριότητας (Blair SN, 2001). Μια άλλη επισκόπηση, αυτή του Kruk το 2007, πρότεινε πως η σωματική δραστηριότητα σχετίζεται με μια μείωση κινδύνου για καρδιαγγειακά της τάξης του 49% (Kruk J, 2007). Οι δυνατότητες λοιπόν της σωματικής δραστηριότητας και τα οφέλη της στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπόψιν από τους υπεύθυνους δημόσιας υγείας, και να λυθούν θέματα υποστήριξης και πρόσβασης σε δημόσιους χώρους, αθλητικούς και ψυχαγωγικούς, μιας και αυτά τα θέματα φαίνεται να επηρεάζουν ιδιαίτερα την ικανότητα του πληθυσμού να αθλούνται ενεργά (Filippidis FT, 2016). Όσον αφορά τους βιοχημικούς δείκτες, οι μελέτες φαίνεται να μην συμφωνούν. Ένα κομμάτι της βιβλιογραφίας παρουσιάζει μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ άσκησης και δείκτες φλεγμονής, σε διάφορους πληθυσμούς (Plaisance EP, 2006), (Adams SA, 2015), (Friedenreich CM, 2012). Αντίθετα, ένα άλλο κομμάτι της βιβλιογραφίας δεν βρίσκει άμεση επίδραση της άσκησης στους δείκτες φλεγμονής (Stewart LK, 2010), (Johannsen NM, 2012), (Friedenreich CM, 2016), (Kolsum U, 2009). Παρόλα αυτά, ακόμη και στις μελέτες που δεν προτείνεται άμεση συσχέτιση της άσκησης και της μείωσης των φλεγμονικών δεικτών, φαίνεται να υπάρχουν κάποιες τάσεις μείωσης της CRP και της IL6 στους εξεταζόμενους με υψηλότερα αρχικά επίπεδα σε αυτούς τους δείκτες, ή σε εξεταζόμενους με χαμηλότερο επίπεδο φυσικής κατάστασης και παχύσαρκους (Friedenreich CM, 2016), υποδεικνύοντας πως άτομα που ξεκινάνε μια παρέμβαση με σωματική δραστηριότητα έχοντας χαμηλότερο επίπεδο φυσικής κατάστασης γενικότερα, μπορούν να επωφεληθούν περισσότερο ή σε συντομότερο χρονικό διάστημα.

Επίσης, όταν η παρέμβαση δεν χαρακτηριζόταν μόνο από άσκηση αλλά περιείχε και υποθερμιδική διαίτα ή έστω κάποια παρέμβαση στον γενικότερο τρόπο ζωής, τα δεδομένα φαίνεται να συμφωνούν πιο συχνά και οι δείκτες φλεγμονής να μειώνονται (U.N. Das, 2004). Μια ακόμη παρατήρηση που αναφέρει ο Friedenreich με τους συνεργάτες του, σε μελέτη σε γυναίκες, είναι πως γυναίκες μεγαλύτερες ηλικιακά, χαμηλότερης φυσικής κατάστασης ή παχύσαρκες, είχαν όπως ήταν αναμενόμενο υψηλότερα επίπεδα χρόνιας φλεγμονής, όμως επωφελούνταν περισσότερο από μια παρέμβαση με άσκηση μέτριας έντασης, συγκρινόμενη με μια αντίστοιχη υψηλής έντασης. Και αυτό γιατί, η υψηλότερη ένταση, δυνητικά, μπορεί να προκαλέσει μια μεγαλύτερη φλεγμονώδη κατάσταση σε αυτό το κομμάτι του πληθυσμού. Παραμένει όμως η μόνη μελέτη που αξιολογεί κάτι τέτοιο, από όσο είναι γνωστό τουλάχιστον, και δεν μπορούν να συγκριθούν τα αποτελέσματα αυτά ακόμη (Friedenreich CM, 2016).

Η παρούσα μελέτη επιβεβαίωσε την βελτίωση στο λιπιδαιμικό προφίλ για το δείγμα που ασκούσαν επαρκώς ή έντονα, και στα δυο φύλα. Αυτό επιβεβαιώνεται από πολλές έρευνες (Verney J, 2006), (Levenson JW, 2002) και από τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO, 2010).

5.3. Μια παθοφυσιολογική και βιοχημική προσέγγιση

Πολλοί είναι οι βιολογικοί και βιοχημικοί μηχανισμοί που έχουν προταθεί στην προσπάθεια εξήγησης των προστατευτικών μηχανισμών της σωματικής δραστηριότητας στον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Οι βασικοί μηχανισμοί σχετικά με τα οφέλη της άσκησης περιλαμβάνουν πολλές αλλαγές στο μυοκάρδιο, τους μύες, την κυκλοφορία του αίματος, την πίεση του αίματος και σχετίζονται με θετικές αλλαγές στην αθηροσκλήρωση, την ινσουλινοαντίσταση, την λειτουργία του ενδοθηλίου αλλά και σε δείκτες φλεγμονής (Hayasi R, 2016), (Schuler G, 2013). Φαίνεται πως η άσκηση μπορεί και αυξάνει την ικανότητα των μυών να αξιοποιούν τα λιπίδια αντί για το γλυκογόνο, αν και δεν είναι πλήρως εξακριβωμένος ο μηχανισμός (Earnest CP, 2013). Οι δείκτες φλεγμονής CRP και IL6, αλλά και άλλοι όπως ο TNFα, είναι χαρακτηριστικοί μιας χαμηλού επιπέδου, αλλά χρόνιας φλεγμονικής κατάστασης, η οποία όμως αυξάνεται με την καθιστική ζωή και την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και έχει αναγνωριστεί πως είναι κύριο χαρακτηριστικό της παθογένεσης και της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης (Synetos A, 2016), (Gleeson M, 2011). Έχει βρεθεί επίσης πως τα αυξημένα επίπεδα της CRP σχετίζονται σημαντικά με κάθε συστατικό του μεταβολικού συνδρόμου (Ridker PM, 2003). Η αυξημένη σωματική

δραστηριότητα όμως, έχει φανεί πως μπορεί και μειώνει την χρόνια αυτή φλεγμονώδη κατάσταση. Συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο, προωθεί ένα μεγάλο εύρος από αντιφλεγμονώδη πλεονεκτήματα και για τον λόγο αυτό αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη αλλαγή και παρέμβαση στον τρόπο ζωής για πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων, του μεταβολικού συνδρόμου αλλά και του καρκίνου (Gleeson M, 2008).

Στη παρούσα μελέτη, όταν οι βιοχημικοί αυτοί δείκτες αλλά και αυτοί οι παράγοντες κινδύνου αναλύθηκαν, μόνο οι επαρκώς δραστήριοι άντρες φάνηκαν να ωφελούνται, συγκρινόμενοι με την κατηγορία των ανεπαρκώς δραστήριων. Μπορεί να προταθεί πως άλλοι μηχανισμοί ίσως να οδηγούν στην μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και έτσι να εξηγηθεί η παρατηρούμενη αντίθετη συσχέτιση, που περιλαμβάνει βελτιώσεις στην HDL χοληστερόλη, τη θρομβωτική λειτουργία, τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και άλλα. Συγκρίνοντας τους βιοχημικούς δείκτες και τις μεταβολές τους, τα δεδομένα για την σχέση ανάμεσα στη σωματική δραστηριότητα και τους δείκτες φλεγμονής φαίνεται να είναι πιο σταθερά για την CRP από ότι τους άλλους δείκτες (You T, 2013), (Olson TP, 2007). Η CRP παίζει καθοριστικό ρόλο στην έμφυτη ανοσοποιητική απόκριση, εκκρίνεται σε απάντηση πολλών προφλεγμονικών κυτοκινών, και πυροδοτείται από πολλούς παράγοντες όπως καρδιαγγειακές νόσους, τραύματα, κακοήθειες νόσους, χρόνια αρθρίτιδα και άλλους (Fichtlscherer S, 2004). Όσον αφορά την IL-6, οι μελέτες που δείχνουν μειωμένα τα επίπεδα της είναι ακόμη λιγότερες (Akbarpour M, 2013), (Nicklas BJ, 2008), (Walter RE, 2008). Η IL-6 παράγεται από διαφορετικά κύτταρα και αυτή η κυτοκίνη μπορεί και διαδραματίζει και «καλό» αλλά και «κακό» ρόλο, ανάλογα τις περιστάσεις. Έχει προταθεί πως μια αύξηση στα επίπεδα της IL-6 μπορεί να ασκήσει αντιφλεγμονώδη δράση. Η μυοκίνη, η IL-6 των μυών, μπορεί να αυξηθεί κατά την άσκηση. Πιο συγκεκριμένα έχει βρεθεί πως μπορεί να αυξηθεί εκθετικά κατά τη διάρκεια αλλά και μετά την άσκηση, ανάλογα με την ένταση, τη διάρκεια και τους μύες που επιστρατεύονται (Petersen AM, 2005). Μπορεί και ενεργοποιεί την λιπόλυση και την γλυκογονογένεση στο ήπαρ και τον λιπώδες ιστό και αναστέλλει την παραγωγή του TNFα (Pedersen M, 2003), (Donges CE, 2010). Από την άλλη, η IL-6 εκκρίνεται και από τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα σε απάντηση ενός τραυματισμού ή μιας λοίμωξης και έχει συσχετιστεί με παθολογικές συνθήκες και ως δείκτης φλεγμονής χαμηλού βαθμού (Fisman EZ, 2010), (Pedersen BK, 2007). Μια αύξηση στα βασικά επίπεδα που επέρχεται με την ηλικία έχει συσχετιστεί, πέρα από την εμφάνιση καρδιαγγειακών, με την οστεοπόρωση, τον διαβήτη τύπου 2, την ρευματοειδή αρθρίτιδα και την νόσο του Αλζχάιμερ (Petersen AM, 2005). Συνεπώς, η διατήρηση των επιπέδων της IL-6 σταθερά, μπορεί να θεωρηθεί και θετικό αποτέλεσμα. Κάπως έτσι αντιμετωπίζουν και οι περισσότερες

μελέτες με εύρημα σταθερή διατήρηση των επιπέδων της IL-6 (Petersen AM, 2005), (Verney J, 2006).

5.4. Περιορισμοί

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

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

Οι μετρήσεις που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία έγιναν στην αρχή της δεκαετούς διάρκειας της έρευνας και συνεπώς δεν κατεγράφησαν τυχόν ενδιάμεσες μεταβολές στις παραμέτρους του δείγματος.

Η καταγραφή της Σωματικής Δραστηριότητας αλλά και άλλων συνηθειών (π.χ. το κάπνισμα) έγινε κατά δήλωση και άρα υπάρχει κίνδυνος υπερεκτίμησης ή υποεκτίμησής τους.

Η ένταση, η συχνότητα και το είδος της φυσικής δραστηριότητας, καθώς και οι διαιτητικές συνήθειες είναι πολύ πιθανόν να μεταβλήθηκαν εντός της υπό μελέτη δεκαετίας.

Στον υπολογισμό της Σωματικής Δραστηριότητας δεν συμπεριελήφθη το είδος της εργασίας με κίνδυνο να υπάρξει υποεκτίμηση σε κάποιες περιπτώσεις (γυμναστές, οικοδόμους κλπ).

Η σχετικά μικρή επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου αποδίδεται κυρίως στο σχεδιασμό της μελέτης, που συμπεριέλαβε άτομα μεγάλου ηλικιακού φάσματος (18-89 ετών). Αν και αυτό μπορεί να αποτελεί σημαντικό περιορισμό, ταυτόχρονα είναι και δυνατό σημείο της μελέτης, αφού μπόρεσε έτσι να εκτιμήσει την πραγματική επίδραση των παραγόντων κινδύνου σε πληθυσμιακό επίπεδο.

Επιπλέον, η αποτίμηση των συνηθειών που αφορούν στον τρόπο ζωής όπως το κάπνισμα, η σωματική δραστηριότητα και η προσκόλληση στη Μεσογειακή Δίαιτα είναι μεταβλητές που εξαρτώνται από την αξιοπιστία του ατόμου που απαντά, όμως χρησιμοποιήθηκαν για όλα τα

παραπάνω έγκυρα εργαλεία αποτίμησης των χαρακτηριστικών, με αποτέλεσμα τη μείωση του παραπάνω μεθοδολογικού ζητήματος.

5.5. Συμπεράσματα

Στη παρούσα μελέτη, φάνηκε για άλλη μια φορά η θετική επίδραση της σωματικής δραστηριότητας στον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ακόμη και μέτρια επίπεδα σωματικής δραστηριότητας μπορούν να φέρουν επιθυμητές αλλαγές, αποδεικνύοντας το πόσο σημαντική είναι η υιοθέτηση ή διατήρηση ενός υγιούς και δραστήριου τρόπου ζωής. Αυτή η συσχέτιση παρέμεινε μετά την προσθήκη των συγχυτικών παραγόντων στους άνδρες αλλά όχι για τις γυναίκες, κάτι το οποίο μπορεί να αποδοθεί στους διαφορετικούς βιολογικούς μηχανισμούς αλλά ίσως και στο μικρότερο δείγμα.

Το λιπιδαιμικό προφίλ όπως ήταν αναμενόμενο, παρουσίασε βελτίωση και για τα δύο φύλα, και στην κατηγορία των επαρκώς δραστήριων, και στην κατηγορία των έντονα δραστήριων εξεταζόμενων.

Οι δείκτες φλεγμονής δεν φάνηκε να επηρεάζονται, ανάλογα με το επίπεδο της σωματικής δραστηριότητας. Η χρόνια φλεγμονή μπορεί δυνητικά να επηρεάσει επιβαρυντικά πολλές χρόνιες ασθένειες. Για τον λόγο αυτό χρειάζονται περισσότερες επιστημονικές μελέτες έτσι ώστε να κατανοήσουμε καλύτερα τους μηχανισμούς και να προσδιορίσουμε το πότε και το πώς οι φλεγμονικοί δείκτες μειώνονται ή τουλάχιστον παραμένουν σταθεροί με την ηλικία, μέσα από σωματική άσκηση.

6. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. A Race Against Time. The Challenge of Cardiovascular Disease in Developing Economies,” 2004 Columbia University, New York.
2. Adams, S.A., Wirth, M.D., Khan, S., Murphy, E.A., Heiney, S.P, Davis, L.C. The Association of C- Reactive Protein and Physical Activity Among a Church-Based Population of African Americans. *Prev Med.* 2015; 77: 137–140.
3. Aguirre, F., Brown, A., Cho, N.H., Dahlquist, G., Dodd, S., Dunning, T., Hirst, M., Hwang, C., Magliano, D., Patterson, C. *IDF Diabetes Atlas.* 2013.
4. Akbarpour, M. The effect of aerobic training on serum adiponectin and leptin levels and inflammatory markers of coronary heart disease in obese men. *Biology of Sport.* 2013; 30(1): 21–27.
5. Blair, S.N., Cheng Y., Holder, J.S. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001; 33(6):S379–99.
6. Braith, R.W., Stewart, K.J. Resistance exercise training: its role in the prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2006; 113(22):2642-50.
7. Brook, R.D., Franklin, B., Cascio, W., Hong, Y., Howard, G., Lipsett, M., Luepker, R., Mittleman, M., Samet, J., Smith, S.C. Jr, Tager, I. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation* 2004; 109:2655–2671.

8. Bull, F.C., Bellew, B., Schöppe, S., Bauman, A.E. Developments in National Physical Activity Policy: an international review and recommendations towards better practice. *J Sci Med Sport*. 2004; 7(1):93-104.
9. Chomistek, A.K., Chiuve, S.E., Jensen, M.K., Cook, N.R., Rimm, E.B. Vigorous physical activity, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction. *Med Sci Sports Exerc*. 2011; 43(10):1884-90.
10. Cohen, S., Janicki-Deverts, D., Doyle, W.J., et al. Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109(16):5995–9.10.1073
11. Costello A, Abbas M, Allen A, Ball S, Bell S, Bellamy R, Friel S, Groce N, Johnson A, Kett M, Lee M, Levy C, Maslin M, McCoy D, McGuire B, Montgomery H, Napier D, Pagel C, Patel J, de Oliveira JA, Redclift N, Rees H, Rogger D, Scott J, Stephenson J, Twigg J, Wolff J, Patterson C. Managing the health effects of climate change: Lancet and University College London Institute for Global Health Commission. *Lancet* 2009;373:1693–1733
12. Daholf, B. Cardiovascular Disease Risk Factors: Epidemiology and Risk Assessment. *Am J Cardiol* 2010; 105 [suppl]: 3A–9A
13. Donges, C.E., Duffield, R. & Drinkwater, E.J. Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein, and body composition. *Medicine & Science in Sports Exercise*, 2010; 42(2):304–313.
14. Dossus L., Jimenez-Corona A., Romieu I., Boutron-Ruault M.C. et al. C-reactive protein and postmenopausal breast cancer risk: results from the E3N cohort study. *Cancer Causes Control*. 2014; 25(4):533-9.
15. Duncan B.B., Schmidt M.I., Pankow J.S., Ballantyne C.M., Couper D., Vigo A., Hoogeveen R., Folsom A.R., Heiss G. Low-grade systemic inflammation and the

- development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes. 2003; 52(7):1799-805.
16. Earnest CP, Lupo M, Thibodaux J et al. Interval training in men at risk for insulin resistance. Int J Sports Med 2013; 34:355–363.
17. Ertek S., Cicero A. Impact of physical activity on inflammation: effects on cardiovascular disease risk and other inflammatory conditions. Arch Med Sci. 2012; 8(5):794-804.
18. Fichtlscherer, S., Heeschen, C., Zeiher, A.M. Inflammatory markers and coronary artery disease. Current Opinion in Pharmacology. 2004; 4 (2): 124–131.
19. Filippidis, F.T., Lavery, A.A. Perceptions of opportunities for physical activity in 28 European countries. Prev. Med. 2016; 86, 136–140.
20. Fisman, E.Z., Tenenbaum, A. The ubiquitous interleukin-6: a time for reappraisal. Cardiovascular Diabetology. 2010; 9(62).
21. Friedenreich C.M., Neilson H.K., Woolcott C.G., Wang Q., Stanczyk F.Z., McTiernan A., et al. Inflammatory marker changes in a yearlong randomized exercise intervention trial among postmenopausal women. Cancer Prev Res 2012; 5:98–108.
22. Friedenreich C.M., O'Reilly R., Shaw E., Stanczyk F.Z., Yasui Y., Brenner D.R., Courneya K.S. Inflammatory Marker Changes in Postmenopausal Women after a Year-long Exercise Intervention Comparing High Versus Moderate Volumes. Cancer Prev Res (Phila). 2016; 9(2):196-203.
23. Johannsen, N.M., Swift, D.L., Johnson, W.D., Dixit, V.D., Earnest, C.P., Blair, S.N., et al. Effect of different doses of aerobic exercise on total white blood cell (WBC) and WBC subfraction number in postmenopausal women: results from DREW. PLoS One 2012; 7:e31319
24. G. King, “The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications,” Journal of Periodontology. 2008; 79(8):1527–1534.

25. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD: Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59:574–580.
26. Garshick E, Kelley A, Cohen SA, Garrison A, Tun CG, Gagnon D, et al. A prospective assessment of mortality in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord* 2005; 43: 408–416
27. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 607–615.
28. Global Health Observatory
29. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease guideline: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2010). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; website. <http://www.goldcopd.com/>.
30. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L., Benjamin E.J., Berry J.D., Borden W.B. et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 127(1):6-245.
31. Grandjean P.W., Crouse S.F., Rohack J.J. Influence of cholesterol status on blood lipid and lipoprotein enzyme responses to aerobic exercise. *J Appl Physiol*. 2000; 89(2):472-80.
32. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010; 140(6):883-99.
33. Haddad F., Zaldivar F., Cooper D.M., Adams G.R. IL-6-induced skeletal muscle atrophy. *J Appl Physiol*. 2005; 98(3):911-7.

34. Hallal P.C., Andersen L.B., Bull F.C., Guthold R., Haskell W., Ekelund U. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*. 2012; 380(9838):247-57.
35. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008; 454: 463–469
36. Hayashi, R., Iso, H., Cui, R., Tamakoshi, A., 2016. Occupational physical activity in relation to risk of cardiovascular mortality: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation for Cancer Risk (JACC Study). *Prev. Med.* 89, 286–291.
37. Hébert JR, Wirth M, Davis L, et al. C-Reactive Protein levels in African Americans: A diet and lifestyle randomized community trial. *Am J Prev Med.* 2013; 45:430–40.10.1016
38. IPAQ (2005) Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – Short and Long Forms, [cited 2016 16/08/2016]. (Available from) <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>.
39. Kannel W.B., et al. Review of recent Framingham study hypertension research. *Curr Hypertens Rep.* 2000; 2(3):239-40.
40. Kelley G.A., Kelley K.S., Vu Tran Z. Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes (Lond).* 2005; 29(8):881-93.
41. Khor, G.L. Cardiovascular Epidemiology in the Asia – Pacific region. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2001; 10 (2): 76 – 80.
42. Kohl H.W., C. L. Craig, E. V. Lambert et al., “The pandemic of physical inactivity: global action for public health,” *The Lancet*. 2008; 380(9838):294–305.
43. Kolsum U, Roy K, Starkey C, Borrill Z, Truman N, Vestbo J, Singh D: The repeatability of interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in COPD patients over one year. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis J* 2009, 4:149–156.

44. Krabbe, K.S., Pedersen, M., Bruunsgaard, H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol.* 2004; 39(5):687-99.
45. Kruk, J. Physical activity in the prevention of the most frequent chronic diseases: an analysis of the recent evidence. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2007; 8 (3), 325–338.
46. Kumar, V., Cotran, R.S., Robbins, S.L. *Basic Pathology*. 6th Edition. WB Saunders. Philadelphia, 1997.
47. Law M.R., Thompson S.G., Wald N.J. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *BMJ.* 1994; 308(6925):373-9.
48. Lee I.M., Shiroma E.J., Lobelo F., Puska P., Blair S.N., Katzmarzyk P.T. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet.* 2012; 380(9838):219-29.
49. Lee, E. J. Shiroma, F. Lobelo et al., “Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy,” *The Lancet.* 2012; 380(9838):219–229.
50. Leon, B.M., Maddox, T.M. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes.* 2015; 6(13):1246-58.
51. Leon, M.B., Smith, CR, Mack, M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363:1597– 607.
52. Levenson, J.W., Skerrett, P.J., Gaziano, J.M. Reducing the global burden of cardiovascular disease: the role of risk factors. *Prev Cardiol.* 2002; 5(4):188-99.
53. Lloyd-Jones D.M., Wang T.J., Leip E.P., Larson M.G., Levy D., Vasan R.S. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2004; 110(9):1042-6.

54. Lloyd-Jones, D.M., Hong, Y., Labarthe, D., Mozaffarian, D., Appel, L.J., Van Horn, L., et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010; 121 (4), 586–613.
55. Mallaina P, Lionis C, Rol H, Imperiali R, Burgess A, Nixon M, Malvestiti FM. Smoking cessation and the risk of cardiovascular disease outcomes predicted from established risk scores: results of the Cardiovascular Risk Assessment among Smokers in Primary Care in Europe (CV-ASPIRE) study. *BMC Public Health*. 2013; 13:362.
56. Matheus A.S., Tannus L.R., Cobas R.A., Palma C.C., Negrato C.A., Gomes M.B. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *Int J Hypertens*. 2013; 2013:653789.
57. Menotti, A., Keys, A., Aravanis, C., Blackburn, H., Dontas, A., Fidanza, F. et al. Seven Countries Study. First 20-year mortality data in 12 cohorts of six countries. *Ann Med*. 1989; 21(3):175-9.
58. Metkus, T.S., Baughman, K.L., Thompson, P.D. Exercise prescription and primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2010; 121(23):2601-4.
59. Mohamed-Ali V, Pinkney J.H., Coppack S.W. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998; 22(12):1145–58.
60. Murray, C.J., Lauer, J.A., Hutubessy, R.C., Niessen, L., Tomijima, N., Rodgers, A., Lawes, C.M., Evans, D.B. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet*. 2003; 361(9359):717-25.
61. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: management of hypertension in adult in primary care. Clinical Guideline 34. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE 2006

62. Neel, J.V. Diabetes mellitus: a ‘thrifty’ genotype rendered detrimental by ‘progress’? *Am J Hum Genet* 1962; 14:353–362.
63. Nicklas, B.J., Hsu, F., Brinkley, T.J. et al., “Exercise training and plasma C-reactive protein and interleukin-6 in elderly people. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008; 56(11): 2045–2052.
64. Nichols, M., Townsend, N., Scarborough, P., Leal, J., Luengo-Fernandez, R., Gray, A., Rayner, M. *European Cardiovascular Disease Statistics 2012: European Heart Network, Brussels, and European Society of Cardiology, Sophia Antipolis; 2012. (European Cardiovascular Disease Statistics, 2012)*
65. Nichols, M., Townsend, N., Scarborough, P., Rayner, M. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update. *European Heart Journal* 2013; 34:3028–3034.
66. Olson, T.P., Dengel, D.R., Leon, A.S., Schmitz, K.H. Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women. *Int J Obes (Lond)*. 2007; 31(6):996–1003.
67. Organization for Economic Cooperation and Development. *OECD Health Data 2012*. Paris, France: OECD, 2012
68. Panagiotakos, D., Kalogeropoulos, N., Pitsavos, C., Roussinou, G., Palliou, K., Chrysohoou, C., Stefanadis, C. Validation of the MedDietScore via the determination of plasma fatty acids. *Int J Food Sci Nutr*. 2009; 60:168-80.
69. Panagiotakos, D.B., Georgousopoulou, E.N., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Metaxa, V., Georgiopoulos, G.A., Kalogeropoulou, K., Tousoulis, D., Stefanadis, C. ATTICA Study group. Ten-year (2002-2012) cardiovascular disease incidence and all-cause mortality, in urban Greek population: The ATTICA Study. *Int J Cardiol*. 2015; 180:178-84.

70. Panagiotakos, D.B., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Skoumas, I., Stefanadis, C.
Prevalence and five-year incidence (2001-2006) of cardiovascular disease risk factors
in a Greek sample: the ATTICA study. *Hellenic J Cardiol.* 2009; 50:388-95.
71. Pescatello, L.S. Short-term effect of dynamic exercise on arterial blood pressure.
Circulation. 1991; 83(5):1557-61.
72. Pedersen, B.K. IL-6 signalling in exercise and disease. *Biochemical Society
Transactions.* 2007; 35(5). 1295–1297.
73. Pedersen, M. Bruunsgaard, H., Weis, N., et al. Circulating levels of TNF-alpha and
IL-6-relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in
patients with type-2 diabetes. *Mechanisms of Ageing and Development.* 2003; 124(4):
495–502.
74. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.*
2005; 98(4):1154-62.
75. Physical activity and cardiovascular health. NIH consensus development panel on
physical activity and cardiovascular health *JAMA* 276 (3), 241–246.
76. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Antonoulas A, Zombolos S, Kogias Y, Mantas Y,
Stravopodis P, Kourlaba G, Stefanadis C; Greek study of acute Coronary Syndromes
study investigators. Epidemiology of acute coronary syndromes in a Mediterranean
country; aims, design and baseline characteristics of the Greek study of acute coronary
syndromes (GREECS). *BMC Public Health* 2005; 5:23.
77. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Skoumas J, Papaioannou I, Stefanadis
C, Toutouzas PK. The effect of Mediterranean diet on the risk of the development of
acute coronary syndromes in hypercholesterolemic people: a case-control study
(CARDIO2000). *Coron Artery Dis.* 2002; 13:295-300.
78. Plaisance EP, Grandjean PW. Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein.
Sports Medicine. 2006; 36(5):443–58.10.2165

79. Prasad D.S., Das B.C. Physical inactivity: a cardiovascular risk factor. *Indian J Med Sci.* 2009; 63(1):33-42.
80. Ridker, P.M., Buring, J.E., Cook, N.R., Rifai, N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 initially healthy American women, *Circulation.* 2003; 107 (3):391–397 28.
81. Schuler G., Adams V., Goto Y. Role of exercise in the prevention of cardiovascular disease: results, mechanisms, and new perspectives. *Eur Heart J.* 2013; 34(24):1790-9.
82. Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP. The effect of weight loss on C reactive protein: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2007; 167(1):31-9.
83. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006; 116(7):1793-801.
84. Stehbens et al. The hypothetical epidemic of coronary heart disease and atherosclerosis. *Med Hypotheses.* 1995; 45(5):449-54.
85. Stewart, L.K., Earnest, C.P., Blair, S.N., Church, T.S. Effects of different doses of physical activity on C-reactive protein among women. *Med Sci Sports Exerc.* 2010; 42:701–7.
86. Synetos, A. Papanikolaou, K. Toutouzas, et al., Metabolic syndrome predicts plaque rupture in patients with acute myocardial infarction. An optical coherence study, *Int. J. Cardiol.* 2016; 209:139–141.
87. Tambalis, K., Panagiotakos, D.B., Kavouras, S.A., Sidossis, L.S., 2009. Responses of blood lipids to aerobic, resistance, and combined aerobic with resistance exercise training: a systematic review of current evidence. *Angiology* 60 (5), 614–632.
88. Tanni SE, Pelegriño NR, Angeleli AY, Correa C, Godoy I: Smoking and tumor necrosis factor-alpha mediated systemic inflammation in COPD patients. *J Inflamm (Lond)* 2010, 7:29.

89. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
90. Tilg H, Morschen AR. Insulin resistance, inflammation, and nonalcoholic fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 371–379.
91. Timmerman, K.L. Flynn, M.G., Coen, P.M., Markofski, M.M., & Pence, B.D. Exercise training-induced lowering of inflammatory (CD14+CD16+) monocytes: a role in the anti-inflammatory influence of exercise? *Journal of Leukocyte Biology*. 2008; 84(5):1271–1278.
92. U. N. Das. Anti-inflammatory nature of exercise. *Nutrition*. 2004; 20(3):323–326.
93. Verney, J, Kadi, F., Saafi, M.A., Piehl-Aulin, K., Denis, C. Combined lower body endurance and upper body resistance training improves performance and health parameters in healthy active elderly. *Eur J Appl Physiol*. 2006; 97(3):288–97.
94. Walter, R.E., Wilk, J.B., Larson, M.G. et al. Systemic inflammation and COPD: the Framingham heart study. *Chest Journal*. 2008; 133(1): 19–25.
95. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D’Agostino RB, Vasan RS. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2006; 355:2631–2639.
96. WHO. Framework Convention on Tobacco Control. 2012. <http://www.who.int/fctc/about/en/index.html> (accessed Jan 19, 2012).
97. WHO. WHO Political Declaration of the General Assembly on the Prevention and Control of Non-communicable Diseases (resolution 66/2), 2011.
98. WHO. Diet and physical activity: a public health priority, 2004. http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_english_web.pdf

99. WHO. Global health risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks
2009.http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.Pdf
100. Wild S., Byrne C.D. The role of treatment to increase HDL-cholesterol and decrease triglyceride concentrations in prevention of coronary heart disease in Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2004; 21 Suppl 4:8-11.
101. Woods JA, Vieira VJ, Keylock KT. Exercise, inflammation, and innate immunity. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009; 29(2):381–393.
102. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart.* 2007; 93:172-6.
103. World Health Organization. WHO Mortality Database – 1st May 2013 update. http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/index.html (02 June 2014). World Health Organization, Department of Health Statistics and Information Systems, Geneva, Switzerland; 2013.
104. You, T., Arsenis, N.C., Disanzo, B.L., Lamonte, M.J. Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity: current evidence and potential mechanisms. *Sports Medicine.* 2013; 43(4):243–256.
105. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364:937–952.
106. Yusuf, S., Reddy, S., Ounpuu, S., Anand, S., 2001. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 104 (22), 2746–2753.

