



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

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

**Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου,
σε προ-διαβητικούς και διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ**

Μεταπτυχιακή Διατριβή

Θεοδόσιος Φιλιππάτος

Αθήνα, 2017



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

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

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Παναγιωτάκος Δημοσθένης

Καθηγητής Βιοστατιστικής-Επιδημιολογίας της Διατροφής, Σχολή
Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-
Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Τσίγκος Κωνσταντίνος

Καθηγητής Διατροφής & Μεταβολισμού, Σχολή Επιστημών Υγείας και
Αγωγής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Πολυχρονόπουλος Ευάγγελος

Αναπληρωτής Καθηγητής Διαιτολογίας – Διατροφής και Προληπτικής
Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Τμήμα Επιστήμης
Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ο Θεοδόσιος Δ. Φιλιππάτος

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 προσβάλει 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.

Στη Βίκυ,

Για την απεριόριστη συμπαράσταση, συμβολή και υπομονή.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Για την εκπόνηση της Μεταπτυχιακής Διατριβής που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ, θέλω να ευχαριστήσω:

Τον επιβλέποντα, Καθηγητή Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας, Δημοσθένη Παναγιωτάκο που μου εμφύσησε έναν επιστημονικό και διερευνητικό τρόπο σκέψης και με ενέπνευσε να ασχοληθώ με την επιδημιολογία και τη βασισμένη στη διατροφή πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου. Η ανταπόκριση και η καθοδήγησή του στα ερευνητικά μου ερωτήματα υπήρξε πάντοτε άμεση και αποτελεσματική.

Τον Καθηγητή Διατροφής & Μεταβολισμού, Κωνσταντίνο Τσίγκο, και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Διαιτολογίας – Διατροφής και Προληπτικής Ιατρικής, Ευάγγελο Πολυχρονόπουλο, μέλη της τριμελούς επιτροπής της Μεταπτυχιακής Διατριβής, για τις πολύτιμες συμβουλές σε όλες τις φάσεις της πραγματοποίησης της παρούσας διατριβής.

Θα ήθελα επιπλέον να ευχαριστήσω τους συντονιστές και την ερευνητική ομάδα της επιδημιολογικής μελέτης «ΑΤΤΙΚΗ», στα δεδομένα της οποίας βασίσθηκε η παρούσα Μεταπτυχιακή Διατριβή.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους γονείς μου που ήταν δίπλα μου σε όλη αυτήν την προσπάθεια.

Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τη Βασιλική Μπαούρδα για την ανοχή, την υπομονή, την αμέριστη υποστήριξη και τη δημιουργική συμβολή της κατά την εκπόνηση της διπλωματικής διατριβής.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	8
ABSTRACT	9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ	10
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	12
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	13
1.1 ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ	14
1.1.1 Η καρδιαγγειακή νόσος στον ελληνικό πληθυσμό	16
1.1.2 Παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου	17
1.1.3 Διατροφή και καρδιαγγειακή νόσος.....	17
1.2 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	19
1.2.1 Ταξινόμηση και επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη	19
1.2.2 Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη σε ενήλικες.....	21
1.2.3 Επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη	22
1.3 ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗΣ.....	23
1.3.1 Διαγνωστικά κριτήρια και τύποι προδιαβήτη	24
1.3.2 Προδιαβήτη και επίπτωση σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου	25
1.4 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	28
1.4.1 Ανθρωπομετρικοί δείκτες	29
1.4.2 Παχυσαρκία και καρδιαγγειακή νόσος	31
1.5 ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ	35
1.5.1 Ο διατροφικός δείκτης MedDietScore	36
1.5.2 Μεσογειακή διατροφή, σακχαρώδους διαβήτη και καρδιαγγειακός κίνδυνος	38
2. ΣΚΟΠΟΣ	42
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	43
3.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	43
3.2 ΤΟ ΔΕΙΓΜΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	43
3.3 ΒΙΟΗΘΙΚΗ	45
3.4 ΜΕΤΡΗΣΙΜΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	45
3.4.1 Αξιολόγηση κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών	46
3.4.2 Κλινική Αξιολόγηση	46
3.4.3 Ανθρωπομετρικά στοιχεία.....	47

3.4.4	Αξιολόγηση τρόπου ζωής.....	47
3.4.5	Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών.....	48
3.4.6	Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου	50
3.4.7	Στατιστική ανάλυση.....	51
4.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	53
4.1	ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΠΙΘΑΝΗΣ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	53
4.2	ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΚΔΗΛΩΣΗΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	55
4.3	ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ ΜΕ ΤΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΣΥΜΒΑΝΤΑ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ	78
	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	100
	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ.....	103
	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	105
	ΓΕΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	106

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Να διερευνηθεί η πιθανή προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής σε άτομα με διαταραχή γλυκόζης νηστείας και η συσχέτιση των ανθρωπομετρικών παραμέτρων με τα καρδιαγγειακά συμβάντα.

Υλικό-Μέθοδος: Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ τα έτη 2001/02 συμπεριέλαβε 1514 άνδρες και 1528 γυναίκες άνω των 18 ετών, οι οποίοι ήταν ελεύθεροι καρδιαγγειακής νόσου και άλλων χρόνιων νοσημάτων. Ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή μετρήθηκε με το MedDietScore (εύρος 0-55). Κατά τα έτη 2011-12, πραγματοποιήθηκε ο δεκαετής επανέλεγχος σε 2020 συμμετέχοντες.

Αποτελέσματα: Η δεκαετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου ήταν 15,7%. Από τους ασθενείς χωρίς σακχαρώδη διαβήτη κατά την έναρξη της μελέτης ($n=1875$), 343 άτομα είχαν διαταραχή γλυκόζης νηστείας. Παρατηρήθηκε σημαντικά μειωμένη επίπτωση διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου στα προδιαβητικά άτομα με ενδιάμεση και υψηλή προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή σε σύγκριση με το χαμηλό βαθμό προσκόλλησης ($p_{trend}<0.001$). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η υψηλή προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή συσχετιζόταν ανεξάρτητα με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου. Στο σύνολο του δείγματος της μελέτης, τα αρχικά επίπεδα του δείκτη μάζας σώματος, της περιμέτρου μέσης και του λόγου περιμέτρου μέσης/ισχίων συσχετιζόνταν με το δεκαετή κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου ανεξάρτητα από γνωστούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

Συμπεράσματα: Ο υψηλός βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή ασκεί προστατευτική επίδραση σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με διαταραχή γλυκόζης νηστείας. Οι ανθρωπομετρικές παράμετροι συσχετίζονται με το δεκαετή καρδιαγγειακό κίνδυνο ανεξάρτητα από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου σε ένα δείγμα του γενικού ελληνικού πληθυσμού.

Λέξεις κλειδιά: καρδιαγγειακή νόσος, μεσογειακή διατροφή, σακχαρώδης διαβήτης, διαταραχή γλυκόζης νηστείας, δείκτης μάζας σώματος

ABSTRACT

Mediterranean diet and 10-year CVD risk, in pre-diabetic & diabetic patients: the ATTICA study

Aim: To examine the effect of the Mediterranean diet on diabetes and cardiovascular disease risk in subjects with impaired fasting glucose and to model if anthropometric indexes at baseline are independently associated with 10-year cardiovascular disease risk.

Methods: During 2001-2002, 1,514 men and 1,528 women (>18y) without any clinical evidence of cardiovascular disease or any other chronic disease were enrolled. Adherence to the Mediterranean diet at baseline evaluation was assessed using the MedDietScore (range 0-55). In 2011/2012, the 10-year follow-up examinations were performed in 2,020 subjects.

Results: Among the sample of n=1,875 subjects without diabetes, n=343 had impaired fasting glucose at baseline. A significant trend towards lower diabetes and cardiovascular disease incidence was observed with medium and high adherence to the Mediterranean diet compared with low adherence ($p<0.001$) in prediabetic subjects. In multiple logistic regression models, participants with high levels of adherence to the Mediterranean diet had significantly lower risk of diabetes and cardiovascular disease than those with low adherence levels. In the whole sample, baseline body mass index, waist circumference and waist/hip ratio were independently associated with the 10-year cardiovascular disease risk in multi-adjusted models.

Conclusions: High adherence to the Mediterranean diet is associated with a low risk of developing diabetes and cardiovascular disease in prediabetic subjects. Anthropometric indexes are independently associated with 10-year cardiovascular disease risk in a representative sample of general population.

Keywords: cardiovascular disease, Mediterranean diet, diabetes mellitus, impaired fasting glucose, body mass index

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Γράφημα 1. Κύριες αιτίες θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο. Πηγή: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, 2017.

Γράφημα 2. Κλινικές εκδηλώσεις καρδιαγγειακής νόσου. Πηγή: International Diabetes Federation, 2017.

Γράφημα 3. Υιοθέτηση «δυτικού τύπου» (αριστερά) και υγιεινού προτύπου διατροφής (δεξιά) και καρδιαγγειακός κίνδυνος (Rodriguez-Monforte et al., 2015).

Γράφημα 4. Επιπολασμός και επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη στον ελληνικό πληθυσμό. Πηγή: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, 2016.

Γράφημα 5. α) Συσχέτιση σωματικού βάρους και σακχαρώδη διαβήτη (Haffner, 2006). β) Επίπτωση παχυσαρκίας και σακχαρώδη διαβήτη σε ευρωπαϊκές χώρες. Πηγή: Ευρωπαϊκή Επιτροπή 2008.

Γράφημα 6. Επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη. Πηγή: Cefalu W, www.medscape.org.

Γράφημα 7. Φυσική ιστορία του σακχαρώδη διαβήτη. Πηγή: Cefalu W, www.medscape.org.

Γράφημα 8. Ετήσιος σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη σε άτομα με προδιαβήτη (Gerstein et al., 2007).

Γράφημα 9. Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με προδιαβήτη (Huang et al., 2016).

Γράφημα 10. Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με διαταραχή γλυκόζης νηστείας (Ford et al., 2010).

Γράφημα 11. Μέσος δείκτης μάζας σώματος σε γυναίκες (αριστερά) και άνδρες (δεξιά) ηλικίας ≥ 18 ετών. Πηγή: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, 2017.

Γράφημα 12. Κατηγορίες δείκτη μάζας σώματος σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO, 2000).

Γράφημα 13. Παχυσαρκία, φλεγμονή και καρδιαγγειακή νόσος (Mathieu et al., 2010).

Γράφημα 14. Δείκτης μάζας σώματος σε Ισραηλινούς εφήβους και καρδιαγγειακή θνητότητα κατά τη διάρκεια 40 ετών παρακολούθησης (Twig et al., 2016).

Γράφημα 16. Σχετικός κίνδυνος για στεφανιαία νόσο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, πνευμονικές νόσους και κακοήθειες για αύξηση του δείκτη μάζας σώματος κατά 5 kg/m² (Di Angelantonio et al., 2016).

Γράφημα 17. Η σύγχρονη πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής. Πηγή: www.mediterradiet.org.

Γράφημα 18. Ο δείκτης Μεσογειακής Διατροφής MedDietScore (Panagiotakos et al., 2006).

Γράφημα 19. Μεσογειακή Διατροφή και κίνδυνος εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη (Schwingshackl et al., 2015).

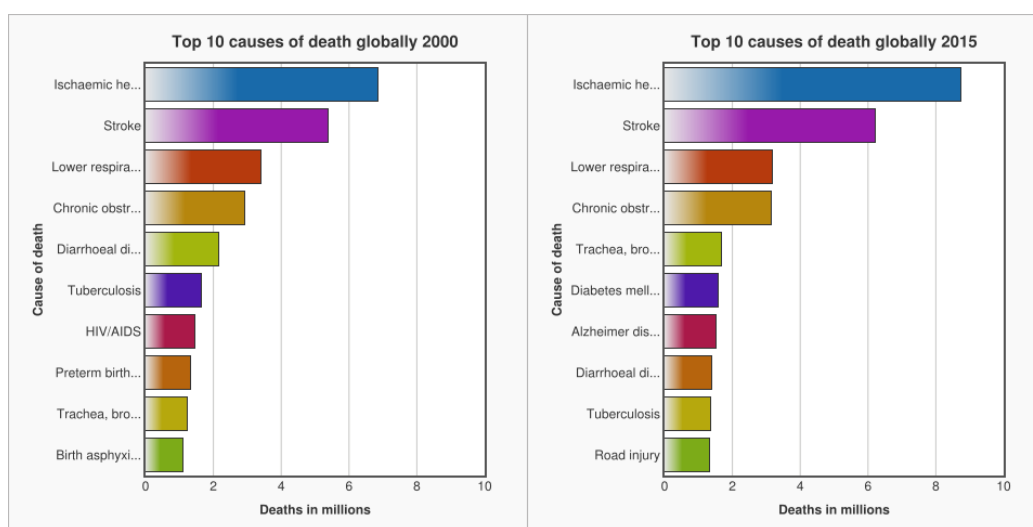
Γράφημα 20. Μελέτες παρέμβασης με τη Μεσογειακή Διατροφή ως μέσο πρόληψης έναντι της καρδιαγγειακής νόσου (Martinez-Gonzalez et al., 2014).

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

IFG	Διαταραχή γλυκόζης νηστείας
ΔΜΣ	Δείκτης μάζας σώματος
ΣΚ	Σχετικός Κίνδυνος
ΔΕ	Διάστημα Εμπιστοσύνης

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θανάτου τόσο στον αναπτυγμένο όσο και στον αναπτυσσόμενο κόσμο, με αυξανόμενη επίπτωση σε πολλές χώρες. Επιπρόσθετα, ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ανεξάρτητο νόσημα με ιδιαίτερα αυξανόμενη επίπτωση, το οποίο συσχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Γράφημα 1).



Γράφημα 1. Κύριες αιτίες θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο. Πηγή: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, 2017.

Πολλές διεθνείς επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναδείξει διάφορους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα, τα αυξημένα επίπεδα λιπιδίων, η υπέρταση, η παχυσαρκία, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, το άγχος και η κατάθλιψη. Τα άτομα με προδιαβήτη εμφανίζουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη αλλά και καρδιαγγειακής νόσου. Αντίθετα, προστατευτικό ρόλο σε σχέση με την εκδήλωση σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου φαίνεται ότι έχει η μεσογειακή δίαιτα. Ωστόσο, η επίδραση της μεσογειακής δίαιτας σε άτομα με προδιαβήτη δεν έχει διερευνηθεί.

Τα τελευταία χρόνια πολλές επιδημιολογικές μελέτες συσχετίζουν την παχυσαρκία με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου. Επομένως, η μελέτη της συσχέτισης των ανθρωπομετρικών δεικτών με τον κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου είναι σημαντική, καθώς μπορούν να αποτελέσουν δείκτες Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 13 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

καρδιαγγειακού κινδύνου και να χρησιμοποιηθούν στο σχεδιασμό θεραπευτικών παρεμβάσεων σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο.

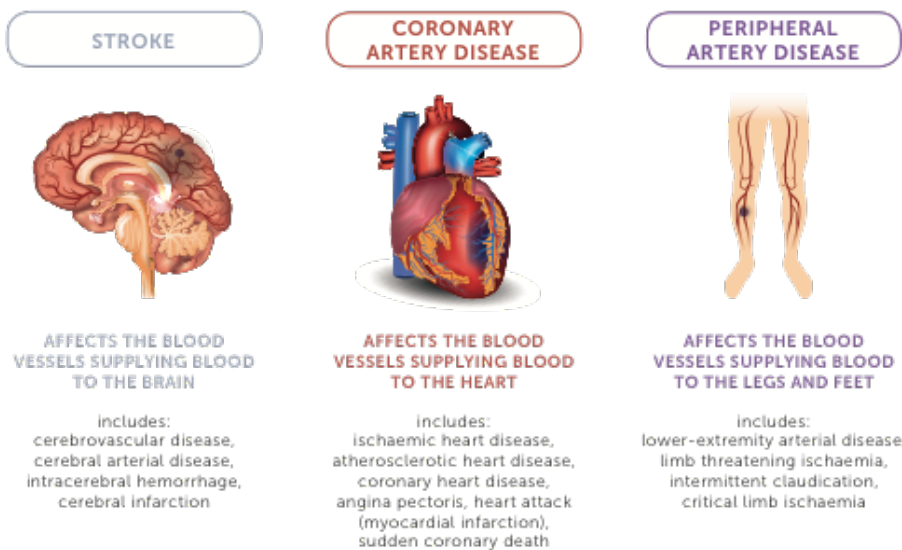
Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν συντελεσθεί σημαντικές αλλαγές στις κοινωνικό-οικονομικές δομές αλλά και στις συνήθειες του Ελληνικού πληθυσμού. Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ διερεύνησε τον επιπολασμό και τη συσχέτιση διαφόρων παραγόντων, μεταξύ των οποίων και διατροφικοί παράγοντες, με την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου. Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ αποτελεί επομένως ένα χρήσιμο εργαλείο διερεύνησης της συσχέτισης των διατροφικών συνηθειών και των ανθρωπομετρικών παραμέτρων με την εκδήλωση σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου.

1.1 Καρδιαγγειακή νόσος

Ως καρδιαγγειακή νόσος ορίζεται το σύνολο των διαταραχών της καρδιάς και των αγγείων που οφείλονται στην αθηροσκλήρωση και περιλαμβάνει κυρίως τις παρακάτω κλινικές εκδηλώσεις (Pieroli et al., 2016):

- Στεφανιαία νόσος, που αφορά σε αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων που αιματώνουν την καρδιά.
- Καρωτιδική νόσος, που αφορά σε αθηρωμάτωση των καρωτίδων (αγγεία που αιματώνουν τον εγκέφαλο) και συσχετίζεται με ισχαιμικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.
- Περιφερική Αγγειακή Νόσος, που αφορά σε αθηρωμάτωση των αρτηριών των άνω και κάτω άκρων (Γράφημα 2).

THE MAIN TYPES OF CARDIOVASCULAR DISEASE



Γράφημα 2. Κλινικές εκδηλώσεις καρδιαγγειακής νόσου. Πηγή: International Diabetes Federation, 2017.

Κύρια κοινή συνιστώσα των παραπάνω εκδηλώσεων αποτελεί η αθηροσκλήρωση, δηλαδή η ανάπτυξη αθηρωματικών πλακών κυρίως στον έσω χιτώνα των μεγάλου και μέσου μεγέθους αρτηριών. Οι αθηρωματικές πλάκες εξελίσσονται με την πάροδο του χρόνου (Otsuka et al., 2016). Πρωταρχική εκδήλωση της αθηροσκλήρωσης θεωρούνται οι λιπώδεις γραμμώσεις, δηλαδή υποκίτρινες επιμήκεις υπεγέρσεις του έσω χιτώνα, διαμέτρου 1 χιλιοστού έως 1.5 εκατοστού, οι οποίες αποτελούνται από αφρώδη κύτταρα με κενотоπιώδες κυτταρόπλασμα που προέρχονται τόσο από μονοκύτταρα όσο και από λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Στη συνέχεια αναπτύσσεται η αθηρωματική πλάκα, η οποία έχει ποικίλο μέγεθος, χρώμα και σύσταση. Η αθηρωματική πλάκα αποτελείται από κύτταρα, τα οποία περιλαμβάνουν λεία μυϊκά κύτταρα, μονοκύτταρα που προέρχονται από το αίμα και διάσπαρτα λεμφοκύτταρα, καθώς και από εξωκυττάρια ουσία συνδετικού ιστού και λιπίδια. Οι αθηρωματικές πλάκες είναι αρχικά ινώδεις πλάκες στον έσω χιτώνα, οι οποίες έχουν ένα πυρήνα λιπιδίων. Η μικρή περιεκτικότητα σε λιπίδια οδηγεί στο σχηματισμό μίας κατά κύριο λόγο ινώδους πλάκας. Ο σταδιακός εμπλουτισμός του πυρήνα της αθηρωματικής πλάκας με χοληστερόλη ή εστέρες χοληστερόλης, προκαλεί μεγέθυνση της πλάκας, ατροφία

του μέσου χιτώνα, καθώς και νεοαγγειογένεση. Μία ασταθής αθηρωματική πλάκα μπορεί να επιπλακεί με ρήξη, η οποία μπορεί να προκαλέσει θρόμβωση ή αιμορραγία στο αγγείο προκαλώντας την εμφάνιση των διαφόρων κλινικών συνδρόμων της αθηροσκλήρωσης (Grundty, 2011).

1.1.1 Η καρδιαγγειακή νόσος στον ελληνικό πληθυσμό

Η επίπτωση και οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου στον ελληνικό πληθυσμό διερευνήθηκε για πρώτη φορά στη μελέτη των Επτά Χωρών, η οποία συμπεριέλαβε δείγμα του πληθυσμού της Κρήτης και της Κέρκυρας (Menotti et al., 1989). Τα ευρήματα της μελέτης έδειξαν ότι ο ελληνικός πληθυσμός είχε μία από τις χαμηλότερες επιπτώσεις στο σύνολο των χωρών που συμμετείχαν, ενώ επιπρόσθετα αναδείχθηκε για πρώτη φορά ο προστατευτικός ρόλος της προσκόλλησης στο Μεσογειακό πρότυπο διατροφής ενάντια στην καρδιαγγειακή νόσο. Η επόμενη σχετική μελέτη ήταν η μελέτη CARDIO2000, μια πολυκεντρική πανελλαδική μελέτη ασθενών-μαρτύρων, η οποία συμπεριέλαβε 848 άτομα που μόλις είχαν εισαχθεί σε νοσοκομείο με πρώτο στεφανιαίο επεισόδιο (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ασταθή στηθάγχη) και 1078 άτομα χωρίς καμία κλινική υποψία καρδιαγγειακής νόσου εξομοιωμένα κατά ηλικία, φύλο και περιοχή διαμονής με τους ασθενείς. Η μελέτη ανέδειξε ως μείζονες παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου το κάπνισμα, την αρτηριακή υπέρταση, την υπερλιπιδαιμία, το σακχαρώδη διαβήτη, το οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, ενώ ως προστατευτικούς παράγοντες την προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή και το υψηλό μορφωτικό επίπεδο (Pitsavos et al., 2002).

Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ αποτελεί την πιο πρόσφατη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη που διερεύνησε την επίπτωση και τους παράγοντες κινδύνου της καρδιαγγειακής νόσου στο γενικό ελληνικό πληθυσμό (Panagiotakos et al., 2015a). Στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ συμμετείχαν 3042 ενήλικοι κάτοικοι του νομού Αττικής (1514 άνδρες και 1528 γυναίκες) χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή ή άλλη χρόνια νόσο. Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ ανέδειξε σημαντική αύξηση της δεκαετούς επίπτωσης (2002-12) της καρδιαγγειακής νόσου στον γενικό πληθυσμό, αλλά και ραγδαία αύξηση της σε όλο και νεότερα άτομα (ακόμα και <40 ετών). Επίσης, ανέδειξε ως παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου το άρρεν φύλο, την ηλικία, την υπέρταση, το Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 16 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

σακχαρώδη διαβήτη, το κάπνισμα και τα αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, ενώ ως προστατευτικούς παράγοντες το μορφωτικό επίπεδο και την προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή (Panagiotakos et al., 2015a; Panagiotakos et al., 2015b). Με βάση αυτά τα ευρήματα που αναδεικνύουν αύξηση της επίπτωσης της καρδιαγγειακής νόσου, υπάρχει ανάγκη στοχευμένων πολιτικών πρόληψης με σκοπό την αναχαίτιση της καρδιαγγειακής νόσου στο γενικό πληθυσμό και ιδιαίτερα σε άτομα υψηλού κινδύνου.

1.1.2 Παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου

Αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου είναι (Catapano et al., 2016; Kannel et al., 1976; Mallaina et al., 2013; Pitsavos et al., 2002; Woodward et al., 2007):

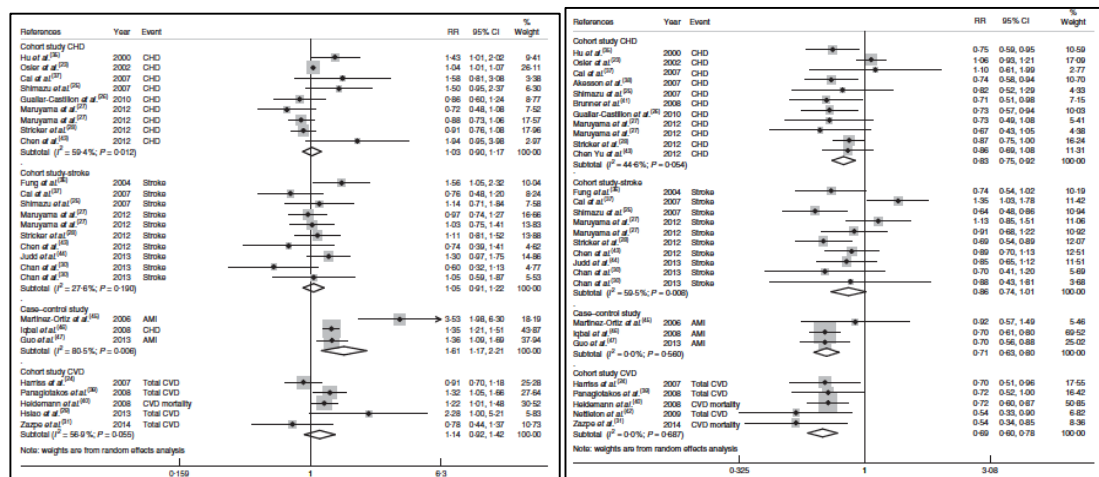
- Άρρεν φύλο
- Ηλικία
- Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
- Κάπνισμα
- Υπερλιπιδαιμία (ιδιαίτερα η αυξημένη LDL χοληστερόλη)
- Αρτηριακή Υπέρταση
- Σακχαρώδης Διαβήτης
- Παχυσαρκία
- Ανθυγιεινή διατροφή

Οι τρεις τελευταίοι παράγοντες αναδεικνύονται όλο και περισσότερο, καθώς η επίπτωση, η νοσηρότητα και το οικονομικό κόστος του σακχαρώδη διαβήτη, της παχυσαρκίας και της υιοθέτησης ενός ανθυγιεινού προτύπου διατροφής αυξάνονται σε παγκόσμιο επίπεδο και αποτελούν στόχο των πολιτικών υγείας που εστιάζουν στην πρόληψη (Di Angelantonio et al., 2016).

1.1.3 Διατροφή και καρδιαγγειακή νόσος

Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει τον προστατευτικό ρόλο της υιοθέτησης ενός προτύπου υγιεινής διατροφής ενάντια στην εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου. Συνήθως στη βιβλιογραφία η εκτίμηση της ποιότητας της διατροφής γίνεται με τη

χρήση διατροφικών δεικτών (με βάση ειδικά ερωτηματολόγια), που βαθμολογούν το βαθμό προσκόλλησης σε ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο. Παραδείγματος χάρη, ο δείκτης Overall Nutritional Quality Index (ONQI, μεγαλύτερο σκορ υποδεικνύει μεγαλύτερη προσκόλληση σε υγιεινή διατροφή) είχε αρνητική συσχέτιση με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε δείγμα 62.284 υγιών γυναικών από τη μελέτη Nurses' Health Study και 42.382 υγιών ανδρών από τη μελέτη Health Professionals Follow-Up Study (διάρκεια παρακολούθησης 20 έτη). Πιο συγκεκριμένα, έπειτα από διόρθωση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, οι γυναίκες με σκορ στο ανώτερο πεμπτημόριο είχαν 21% μικρότερο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου σε σύγκριση με το κατώτερο πεμπτημόριο [Σχετικός Κίνδυνος (ΣΚ) 0.79, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ) 0.71-0.88], ενώ οι άνδρες που είχαν σκορ στο ανώτερο πεμπτημόριο είχαν 23% μειωμένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου σε σχέση με το κατώτερο πεμπτημόριο (ΣΚ 0.77, 95%ΔΕ 0.70-0.85) (Chiuve et al., 2011). Η μελέτη Whitehall II έδειξε ότι τα άτομα που βρίσκονταν στο ανώτερο τριτημόριο του Alternate Healthy Eating Index σκορ (μεγαλύτερο σκορ υποδεικνύει μεγαλύτερη προσκόλληση σε υγιεινή διατροφή) είχαν μικρότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 42% σε σύγκριση με το κατώτερο τριτημόριο (Akbaraly et al., 2011). Τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης 22 μελετών παρατήρησης επίσης έδειξαν ότι η ανθυγιεινή διατροφή, κυρίως η διατροφή «δυτικού τύπου» συσχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ αντίθετα η υιοθέτηση ενός πιο υγιεινού προτύπου διατροφής οδηγεί σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (Γράφημα 3) (Rodriguez-Monforte et al., 2015).



Γράφημα 3. Υιοθέτηση «δυτικού τύπου» (αριστερά) και υγιεινού προτύπου διατροφής (δεξιά) και καρδιαγγειακός κίνδυνος (Rodriguez-Monforte et al., 2015).

Από τα διάφορα πρότυπα υγιεινής διατροφής, σημαντική προσοχή τις τελευταίες δεκαετίες έχει συγκεντρώσει το πρότυπο της Μεσογειακής Διατροφής, το οποίο άλλωστε είναι ένα πρότυπο που είναι εφαρμόσιμο στον ελληνικό πληθυσμό. Ο ρόλος της μεσογειακής διατροφής στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου θα αναλυθεί στο κεφάλαιο 1.5.

1.2 Σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι χρόνια νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών, εξαιτίας της έλλειψης ινσουλίνης. Η έλλειψη της ινσουλίνης μπορεί να είναι πλήρης ή σχετική, όπου όταν, παρά τα αυξημένα επίπεδά της στο αίμα, δεν επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών του μεταβολισμού, λόγω παρεμπόδισης της δράσης της στους περιφερικούς ιστούς (αντίσταση στην ινσουλίνη). Η κύρια έκφραση της διαταραχής του μεταβολισμού στο σακχαρώδη διαβήτη είναι η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα (ΕΔΕ, 2013).

1.2.1 Ταξινόμηση και επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης ταξινομείται σε τέσσερις κατηγορίες (ADA, 2017):

Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 19 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1: Οφείλεται σε καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος, η οποία συνήθως προκαλεί πλήρη έλλειψη ινσουλίνης.
- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2: Οφείλεται σε προοδευτική μείωση της επαρκούς έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα για την αντιμετώπιση των μεταβολικών αναγκών. Περιλαμβάνει όλο το φάσμα συνδυασμών από την κατ' εξοχήν αντίσταση στην ινσουλίνη με σχετικά μικρή έλλειψη ινσουλίνης μέχρι τη σημαντική μείωση της έκκρισης ινσουλίνης με μικρότερη αντίσταση.
- Σακχαρώδης διαβήτης κύησης: Η διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων που διαπιστώνεται κατά την έναρξη της κύησης ή εμφανίζεται κατά τη διάρκειά της και αφορά αύξηση της γλυκόζης νηστείας ή παθολογική δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη.
- Άλλοι ειδικοί τύποι σακχαρώδους διαβήτη: Οφείλονται σε διάφορα αίτια, όπως γενετικές διαταραχές που συνδέονται με τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων ή τη δράση της ινσουλίνης, νόσοι της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, έκθεση σε φάρμακα, χημικές ουσίες, τοξίνες κ.ά.

Κύριο πρόβλημα για το σύστημα υγείας αποτελεί ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, καθώς η επίπτωσή του αυξάνεται σε παγκόσμιο επίπεδο. Στην Ευρώπη ο επιπολασμός του κυμαίνεται 5-10%. Στην Ελλάδα έχει τριπλασιασθεί τα τελευταία 35 χρόνια και το 2013 κυμαινόταν περί το 8% (ΕΔΕ, 2013), ενώ δεδομένα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας υποδεικνύουν αυξητική τάση τόσο του επιπολασμού όσο και των επιπλοκών του (Γράφημα 4).

Greece

Total population: 10 955 000

Income group: High

Mortality*

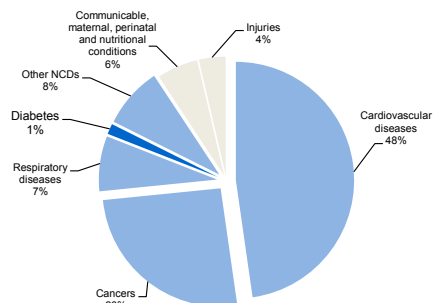
Number of diabetes deaths

	males	females
ages 30–69	190	<100
ages 70+	570	730

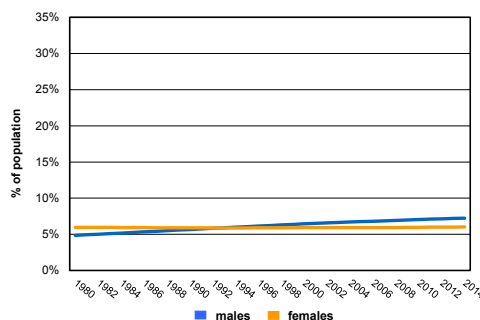
Number of deaths attributable to high blood glucose

	males	females
ages 30–69	780	280
ages 70+	2 290	3 870

Proportional mortality (% of total deaths, all ages)*



Trends in age-standardized prevalence of diabetes



Prevalence of diabetes and related risk factors

	males	females	total
Diabetes	9.5%	8.8%	9.1%
Overweight	69.6%	60.2%	64.9%
Obesity	23.6%	26.7%	25.1%
Physical inactivity	12.4%	18.2%	15.4%

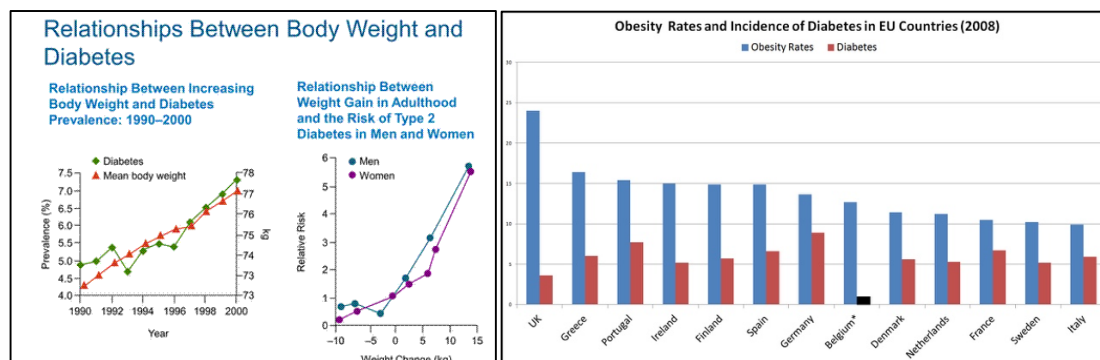
Γράφημα 4. Επιπολασμός και επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη στον ελληνικό πληθυσμό. Πηγή: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, 2016.

1.2.2 Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη σε ενήλικες

Οι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη είναι οι εξής (ΕΔΕ, 2013; Tabak et al., 2012):

- Προδιαβήτης
- Παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)
- Καθιστική ζωή
- Συγγενείς πρώτου βαθμού με διαβήτη
- Γυναίκες με ιστορικό γέννησης τέκνου $>4 \text{ kg}$
- Γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- Υπέρταση
- HDL $<35 \text{ mg/dl}$ ή τριγλυκερίδια νηστείας $>250 \text{ mg/dl}$
- Καταστάσεις που σχετίζονται με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη (σοβαρού βαθμού παχυσαρκία, μελανίζουσα ακάνθωση)
- Ιστορικό καρδιοαγγειακού επεισοδίου

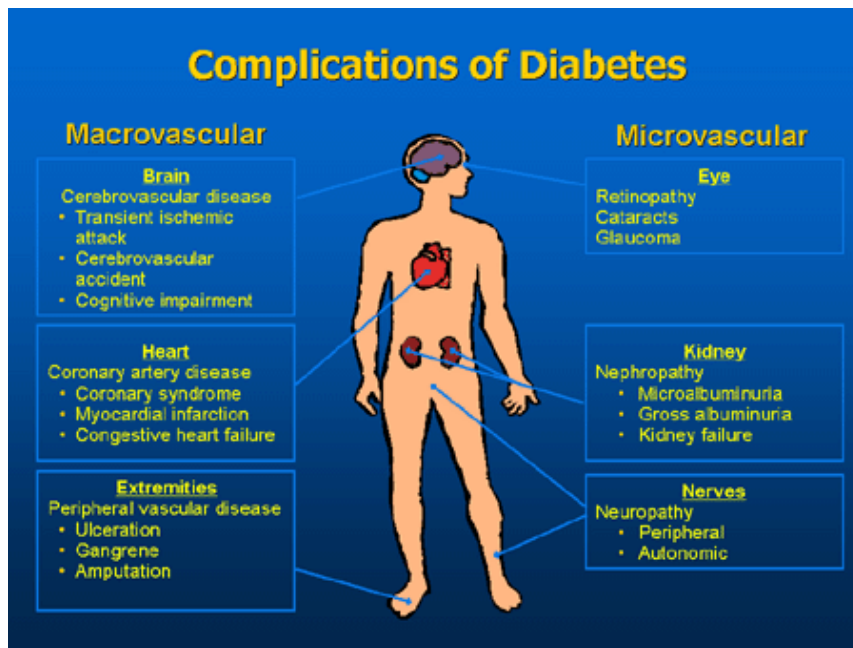
Οι δύο πρώτοι στη σειρά παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη (προδιαβήτης, παχυσαρκία) εμφανίζουν ιδιαίτερη αύξηση της επίπτωσής τους στο γενικό πληθυσμό και για το λόγο αυτό υπάρχει ανάγκη πολιτικών πρόληψης (Γράφημα 5) (Tabak et al., 2012).



Γράφημα 5. α) Συσχέτιση σωματικού βάρους και σακχαρώδη διαβήτη (Haffner, 2006). β) Επίπτωση παχυσαρκίας και σακχαρώδη διαβήτη σε ευρωπαϊκές χώρες. Πηγή: Ευρωπαϊκή Επιτροπή 2008.

1.2.3 Επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη

Οι ασθενείς με διαβήτη είναι επιρρεπείς σε πολλαπλές και σύνθετες επιπλοκές, οι οποίες περιλαμβάνουν τόσο την καρδιαγγειακή νόσο (καρδιακές παθήσεις, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αγγειακή νόσο), όσο και τη μικροαγγειακή νόσο, η οποία προσβάλλει τους νεφρούς, τα νεύρα και τον αμφιβληστροειδή (διαβητική νεφροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια). Επομένως, εκτός από την αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών παθήσεων, οι διαβητικοί ασθενείς έχουν και αυξημένη νοσηρότητα από άλλες παθήσεις, όπως π.χ. η χρόνια νεφρική νόσος (Γραφημα 6) (Chawla et al., 2016).

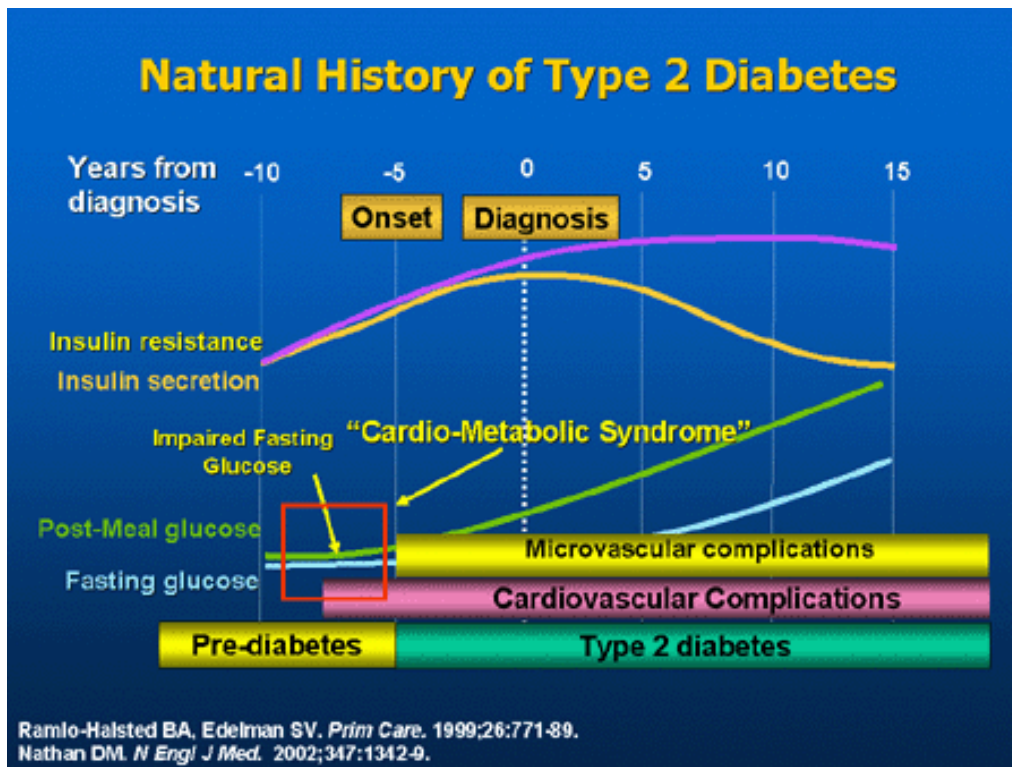


Γράφημα 6. Επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη. Πηγή: Cefalu W, www.medscape.org.

Συνεπώς, οι στρατηγικές πρόληψης του σακχαρώδη διαβήτη, ιδιαίτερα στις ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως οι ασθενείς με προδιαβήτη, είναι πολύ σημαντικές καθώς η νόσος αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για τα συστήματα υγείας (ADA, 2017).

1.3 Προδιαβήτης

Επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη ξεκινούν νωρίς κατά τη «διαδρομή» από τη φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη έως την εμφάνιση του διαβήτη. Υπάρχει ένα διάστημα τιμών γλυκόζης μεταξύ της φυσιολογικής ανοχής της γλυκόζης και του εκδηλωμένου σακχαρώδη διαβήτη, οι τιμές του οποίου δεν είναι «αθώες», αλλά αποτελούν τον προάγγελο του διαβήτη και των επιπλοκών του (Γράφημα 7). Για αυτόν ακριβώς το λόγο η κατάσταση με τις ενδιάμεσες τιμές γλυκόζης ορού ονομάζεται προδιαβήτης (Julius et al., 2013).



Γράφημα 7. Φυσική ιστορία του σακχαρώδη διαβήτη. Πηγή: Cefalu W, www.medscape.org.

1.3.1 Διαγνωστικά κριτήρια και τύποι προδιαβήτη

Σύμφωνα με την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία ως προδιαβήτης χαρακτηρίζεται (ADA, 2017):

- Η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG), στην οποία η γλυκόζη νηστείας στον ορό κυμαίνεται μεταξύ 100-126mg/dl, και
- Η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT), στην οποία η γλυκόζη νηστείας είναι εντός των φυσιολογικών ορίων, όμως μετά τη δίωρη καμπύλη ανοχής γλυκόζης κυμαίνεται μεταξύ 140-199mg/dl.

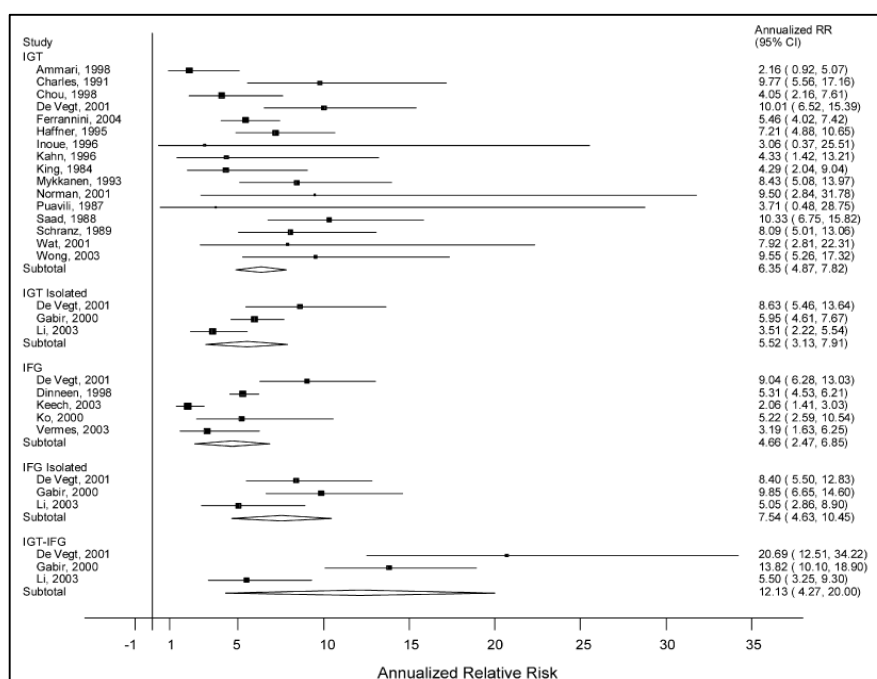
Οι καταστάσεις αυτές μπορεί να εμφανίζονται ξεχωριστά ή και να συνυπάρχουν.

Πρέπει να σημειωθεί ότι στη βιβλιογραφία, εκτός από τα παραπάνω κριτήρια της ADA, υπάρχουν και άλλα κριτήρια για τη διάγνωση του προδιαβήτη, όπως τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Η βασική διαφορά των κριτηρίων αυτών έγκειται στο όριο για τη διαταραχή γλυκόζης νηστείας (IFG), την οποία ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ορίζει ως γλυκόζη νηστείας 110-126mg/dl (WHO/IDF, 2009). Η ύπαρξη διαφορετικών κριτηρίων για τη διάγνωση του Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 24 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

προδιαβήτη μπορεί να οδηγεί σε διαφορετικά συμπεράσματα για το ρόλο αυτής της κατάστασης ως παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου (Filippatos et al., 2013a).

1.3.2 Προδιαβήτης και επίπτωση σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου

Ο προδιαβήτης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη (Knowler et al., 2002). Έχει δειχθεί ότι κάθε έτος ένα ποσοστό 5–10% των ατόμων με προδιαβήτη εμφανίζει σακχαρώδη διαβήτη (Forouhi et al., 2007; Tabak et al., 2012). Μία μετα-ανάλυση έδειξε ότι σε σύγκριση με τα νορμογλυκαιμικά άτομα ο ετήσιος ΣΚ για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη ήταν 5,52 (95%ΔΕ 3,13-7,91) για τα άτομα με μεμονωμένη διαταραχή ανοχής γλυκόζης, 7,54 (95%ΔΕ 4,63-10,45) για τα άτομα με μεμονωμένη διαταραχή γλυκόζης νηστείας και 12,13 (95%ΔΕ 4,27-20,00) για τα άτομα με συνδυασμό αυτών των διαταραχών (Γράφημα 8) (Gerstein et al., 2007).

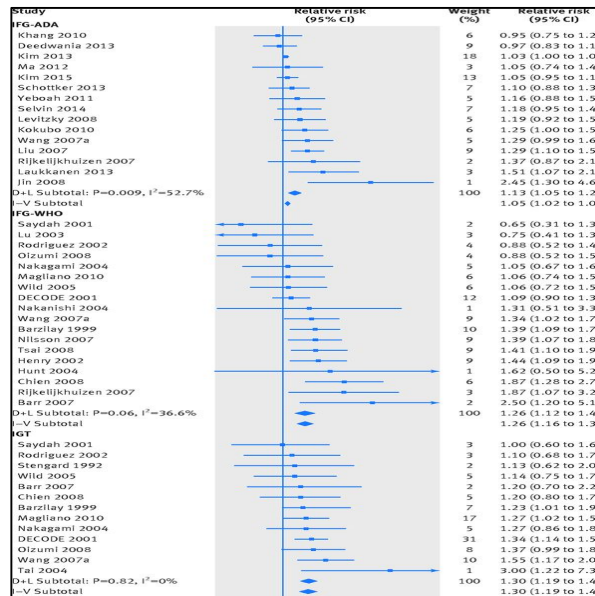


Γράφημα 8. Ετήσιος σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη σε άτομα με προδιαβήτη (Gerstein et al., 2007).

Ο προδιαβήτης είναι μία κατάσταση που συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση δεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου (Dell'Omo et al., 2009). Μία πρόσφατη Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 25 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

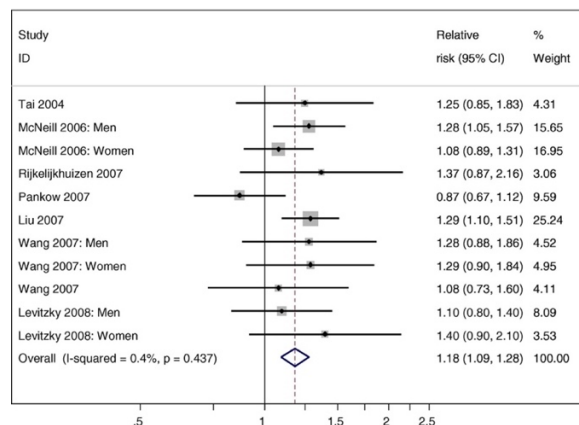
μελέτη σε ελληνικό πληθυσμό έδειξε, με βάση τόσο τα κριτήρια της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας όσο και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, ότι τα άτομα με διαταραχή γλυκόζης νηστείας είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ΔΜΣ, περιμέτρου μέσης, συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης και ουρικού οξέος σε σύγκριση με άτομα που είχαν φυσιολογικές τιμές γλυκόζης νηστείας (νορμογλυκαιμικά άτομα) (Filippatos et al., 2013a). Όλες αυτές οι παράμετροι συσχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Di Angelantonio et al., 2016; Ettehad et al., 2016; Kim et al., 2010). Επιπρόσθετα, τα άτομα με προδιαβήτη σύμφωνα με τα κριτήρια της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας είχαν σημαντικά υψηλότερο υπολογιζόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο τόσο με βάση το δεκαετή δείκτη κινδύνου Framingham όσο και με βάση το δεκαετή δείκτη κινδύνου SCORE (Filippatos et al., 2013a). Επίσης, έχειδειχθεί ότι τα άτομα με διαταραχή γλυκόζης νηστείας (σύμφωνα με την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία) έχουν μεγαλύτερη αναλογία μικρών HDL3 σωματιδίων, μικρότερη ενεργότητα της αντιαθηρογόνου σχετιζόμενης με τα HDL σωματίδια φωσφολιπάσης A₂ (HDL-LpPLA₂), καθώς και μία τάση για αυξημένα επίπεδα των αθηρογόνων μικρών πυκνών LDL σωματιδίων (Filippatos et al., 2013b; Francis, 2010; Nobecourt et al., 2005; Ragbir et al., 2010; Tellis et al., 2009).

Επιπρόσθετα, τα περισσότερα δεδομένα υποδεικνύουν θετική συσχέτιση του προδιαβήτη με την καρδιαγγειακή νόσο (DSG, 2003; Ford et al., 2010; Levitan et al., 2004; Milman et al., 2011; Moutzouri et al., 2011). Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 53 προοπτικών μελετών με 1.611.339 συμμετέχοντες (μέση διάρκεια παρακολούθησης 9,5 έτη) έδειξε ότι σε σύγκριση με νορμογλυκαιμικά άτομα ο προδιαβήτης (σύμφωνα με την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία) συσχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου (ΣΚ 1,13 και 1,30 για τη διαταραχή γλυκόζης νηστείας και τη διαταραχή ανοχής γλυκόζης, αντίστοιχα), στεφανιαίας νόσου (ΣΚ 1,10 και 1,20, αντίστοιχα), αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΣΚ 1,06 και 1,20, αντίστοιχα) και ολικής θνητότητας (ΣΚ 1,13 και 1,32, αντίστοιχα) (Γράφημα 9) (Huang et al., 2016).



Γράφημα 9. Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με προδιαβήτη (Huang et al., 2016).

Μία άλλη μετα-ανάλυση επίσης ανέδειξε συσχέτιση της διαταραχής γλυκόζης νηστείας με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (Γράφημα 10) (Ford et al., 2010).



Γράφημα 10. Σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με διαταραχή γλυκόζης νηστείας (Ford et al., 2010).

Κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που συνδέει τον προδιαβήτη με την καρδιαγγειακή νόσο φαίνεται ότι είναι η υποκείμενη αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Υπάρχουν αρκετά δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες ότι η Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 27 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

υπερινσουλιναιμία, ένας δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη, συσχετίζεται με τα καρδιαγγειακά συμβάντα (Despres et al., 1996; Zavaroni et al., 1999). Μία μετα-ανάλυση 65 μελετών που συμπεριέλαβε μη διαβητικά άτομα (n=516.325) έδειξε ότι, σε σύγκριση με τα χαμηλά επίπεδα, ο ΣΚ για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου από τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης, ινσουλίνης και του δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA ήταν 1,52 (95%ΔΕ 1,31-1,76), 1,12 (95%ΔΕ 0,92-1,37) και 1,64 (95%ΔΕ 1,35-2,00), αντίστοιχα (Gast et al., 2012). Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που υποδεικνύουν ότι η θετική συσχέτιση του προδιαβήτη με την καρδιαγγειακή νόσο δεν είναι ανεξάρτητη, αλλά διαμεσολαβείται από παράγοντες κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση (Qiu et al., 2015).

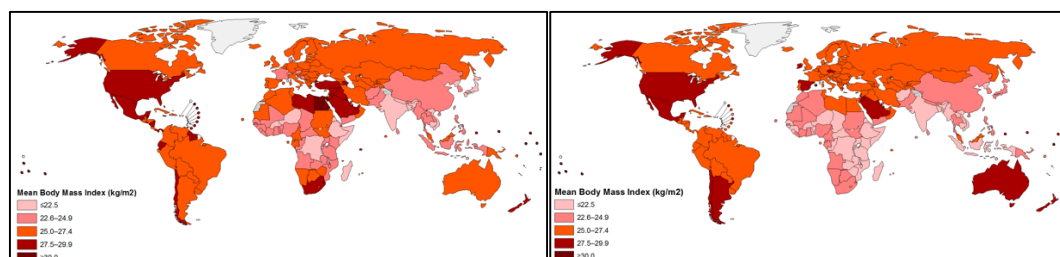
Η πρώιμη διαπίστωση της κατάστασης και η έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση στα άτομα με προδιαβήτη μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη και πιθανά της εμφάνισης των σχετιζόμενων με αυτόν μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών.

1.4 Παχυσαρκία

Ως παχυσαρκία ορίζεται η παθολογικά αυξημένη εναπόθεση λίπους στον ανθρώπινο οργανισμό, η οποία προκαλεί μεγαλύτερη από τα φυσιολογικά όρια αύξηση του σωματικού βάρους. Φαίνεται ότι πολλοί γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες αλληλοεπιδρούν και οδηγούν στην εμφάνιση της παχυσαρκίας. Ωστόσο, κύρια αιτία της παχυσαρκίας θεωρείται η διαταραχή της ενεργειακής ισορροπίας, δηλαδή όταν η ενεργειακή πρόσληψη υπερβαίνει την ενεργειακή κατανάλωση (Heymsfield et al., 2017).

Η παχυσαρκία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας αποτελεί νόσο, ενώ εδώ και αρκετά έτη έχει καταγραφεί ως μείζων παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου (Kannel et al., 2002). Αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία, καθώς στην εποχή μας η παχυσαρκία αποτελεί επιδημία που εξαπλώνεται με ταχείς ρυθμούς. Το έτος 2014, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, 39% των ενήλικων γυναικών και 38% των ενήλικων ανδρών ηλικίας >18 ετών ήταν υπέρβαροι, ενώ 15% των γυναικών και 11% των ανδρών ήταν παχύσαρκοι (Γράφημα 11). Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ έδειξε ότι το έτος 2004 ο επιπολασμός του Μεσογειακής διατροφής και 10ετής επίπτωσης καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 28 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

υπέρβαρου και της παχυσαρκίας στο γενικό ελληνικό πληθυσμό ήταν 53% και 20% στους άνδρες και 31% και 15% στις γυναίκες, αντίστοιχα, τιμές με συνεχώς αυξητική τάση (Panagiotakos et al., 2004; Yannakoulia et al., 2009).



Γράφημα 11. Μέσος δείκτης μάζας σώματος σε γυναίκες (αριστερά) και άνδρες (δεξιά) ηλικίας ≥ 18 ετών. Πηγή: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, 2017.

1.4.1 Ανθρωπομετρικοί δείκτες

Οι ανθρωπομετρικοί δείκτες είναι χρήσιμοι για την αναγνώριση λιποβαρών, υπέρβαρων ή παχύσαρκων ατόμων και για την αξιολόγηση της διατροφικής τους κατάστασης.

Βασικοί και ευρέως χρησιμοποιούμενοι ανθρωπομετρικοί δείκτες είναι:

- Ο ΔΜΣ.
- Η περίμετρος μέσης.
- Ο λόγος της περιφέρειας μέσης προς την περιφέρεια ισχίων.
- Η περίμετρος του μέσου βραχίονα.
- Το πάχος των δερματικών πτυχών.

Για την κατάταξη της παχυσαρκίας, ο ΔΜΣ αποτελεί το πλέον διαδεδομένο εργαλείο μέτρησης και ορίζεται ως το πηλίκο του βάρους σε kg προς το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα (kg/m^2). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ένα άτομο χαρακτηρίζεται ως υπέρβαρο όταν έχει δείκτη μάζας σώματος 25,0-29,9 kg/m^2 και παχύσαρκο όταν έχει δείκτη μάζας σώματος $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ (Γράφημα 12):

BMI range (kg/m ²)	Classification	Risk of comorbidities
<18.5	Underweight	Low (but increased risk of other clinical problems)
18.5 – 24.9	Normal	Average
25.0 – 29.9	Overweight	Increased
≥30.0	Obese	Moderate to very severe
30.0 – 34.9	Obese class I	Moderate
35.0 – 39.9	Obese class II	Severe
≥40.0	Obese class III	Very severe

Γράφημα 12. Κατηγορίες δείκτη μάζας σώματος σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO, 2000).

Ο υπολογισμός του ΔΜΣ είναι απλός, ταχύς και ανέξοδος και για το λόγο αυτό συνήθως χρησιμοποιείται ως ανθρωπομετρικός δείκτης σε πληθυσμιακές μελέτες. Έχει παρατηρηθεί καλή συσχέτιση του ΔΜΣ με τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (Lavie et al., 2016). Ωστόσο, ο ΔΜΣ ως δείκτης παχυσαρκίας έχει ορισμένα μειονεκτήματα. Οι τιμές του ΔΜΣ είναι ανεξάρτητες από την ηλικία και ίδιες για άνδρες και γυναίκες, οπότε δεν μπορεί πιθανά να αναγνωρίσει διαφορές στη σωματική σύσταση ανάμεσα στα δύο φύλα ή μεταξύ διαφορετικών ηλικιακών ομάδων. Άτομα πολύ μυώδη ενδέχεται να έχουν ΔΜΣ που να τους τοποθετεί λανθασμένα σε μία κατηγορία υπερβολικού σωματικού βάρους. Επίσης, σε διαφορετικούς πληθυσμούς ο ΔΜΣ ενδέχεται να μην αντιστοιχεί στον ίδιο βαθμό παχυσαρκίας εξαιτίας διαφορετικών σωματικών αναλογιών και διαφορετικού γονιδιακού υπόβαθρου. Επομένως, η συσχέτιση των κατηγοριών του ΔΜΣ με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ενδέχεται να διαφέρει όταν εφαρμόζεται σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Επιπροσθέτως, η συσχέτιση του ΔΜΣ με τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μπορεί να ποικίλει μεταξύ διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων (Jih et al., 2014; Low et al., 2009; WHO, 2004).

Εξαιτίας αυτών των περιορισμών, στη βιβλιογραφία επίσης χρησιμοποιείται ευρέως η περίμετρος μέσης και ο λόγος της περιφέρειας μέσης προς την περιφέρεια ισχίων, δείκτες οι οποίοι παρά το γεγονός ότι μετρούνται πιο δύσκολα σε σύγκριση με το ΔΜΣ, εκτιμούν με μεγαλύτερη ακρίβεια την κατανομή του

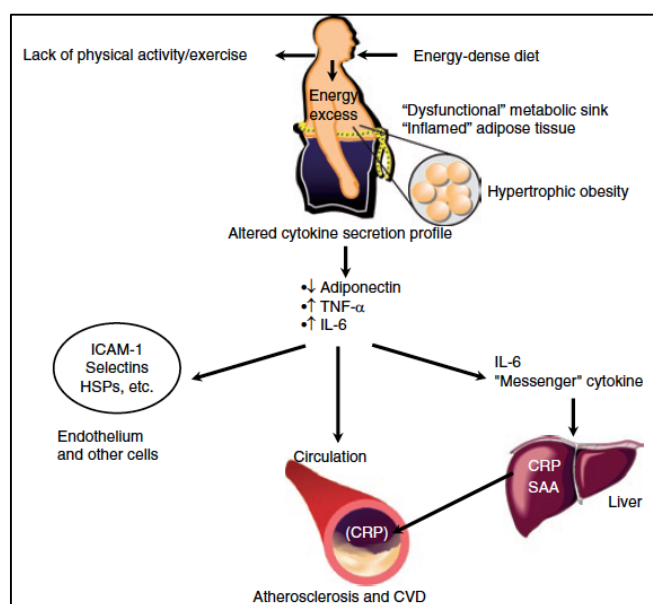
σωματικού λίπους και, σε ορισμένες τουλάχιστον μελέτες, τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Brown, 2009; Klein et al., 2007; Seidell, 2010; Vazquez et al., 2007). Ωστόσο, παρατηρείται μεταβλητότητα στο σημείο μέτρησης της περιμέτρου μέσης ανάμεσα στις μελέτες (και πιθανά ανάμεσα σε διαφορετικούς ερευνητές στην ίδια μελέτη), γεγονός που μπορεί να δυσχεραίνει την εκτίμηση πιθανών συσχετίσεων (Mason et al., 2009; Ross et al., 2008). Επιπρόσθετα, όπως και για το ΔΜΣ, υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα όσον αφορά τη συσχέτιση της περιμέτρου μέσης με νοσήματα σχετιζόμενα με την παχυσαρκία (Wannamethee et al., 2010).

Επομένως, η συσχέτιση των ανθρωπομετρικών δεικτών με την καρδιαγγειακή νόσο και ο πιθανός προγνωστικός ρόλος τους δεν πρέπει να γενικεύεται ανάμεσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς, αλλά να εξετάζεται με βάση συγκεκριμένα επιδημιολογικά δεδομένα. Όπως αναφέρθηκε, ο ελληνικός πληθυσμός έχει υποστεί σημαντικές μεταβολές στις κοινωνικο-οικονομικές συνθήκες και τις διατροφικές του συνήθειες τις τελευταίες δεκαετίες, οπότε χρειάζεται να επανεκτιμηθεί η συσχέτιση των ανθρωπομετρικών δεικτών με την καρδιαγγειακή νόσο.

1.4.2 Παχυσαρκία και καρδιαγγειακή νόσος

Η παχυσαρκία συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου διαμέσου διαφόρων μηχανισμών. Η παχυσαρκία, ιδιαίτερα η κοιλιακή παχυσαρκία, πολύ συχνά συσχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο, δηλαδή με συσσώρευση παραγόντων κινδύνου όπως η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και η ινσουλινοαντίσταση (Zimmet et al., 2001). Πράγματι, ο λιπώδης ιστός πλέον θεωρείται σημαντικό όργανο που εκκρίνει σειρά βιολογικών ουσιών που ονομάζονται λιποκυτταροκίνες, όπως η αδιπονεκτίνη, η λεπτίνη, η βισφατίνη και η ρεζιστίνη. Αυτές οι λιποκυτταροκίνες έχειδειχθεί ότι αποτελούν το συνδετικό κρίκο μεταξύ του λιπώδους ιστού και του κυκλοφορικού συστήματος και ότι διαμεσολαβούν την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη (Filippatos et al., 2008; Filippatos et al., 2007; Filippatos et al., 2010; Hutley et al., 2005; Pittas et al., 2004; Ritchie et al., 2004; Steppan et al., 2001). Οι παχύσαρκοι ασθενείς έχουν συχνά δυσλιπιδαιμία που χαρακτηρίζεται από υψηλά τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL χοληστερόλη και αυξημένα Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 31 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

επίπεδα των αθηρογόνων μικρών πυκνών LDL σωματιδίων (Kulanuwat et al., 2015; Nikolic et al., 2013). Η επίπτωση της υπέρτασης αυξάνεται παράλληλα με το δείκτη μάζας σώματος. Η υπέρταση στα παχύσαρκα άτομα αποδίδεται σε αυξημένο όγκο παλμού αλλά και άλλους παράγοντες, όπως η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και οι διαταραχές ύπνου που απαντώνται συχνά σε παχύσαρκα άτομα (Brown et al., 2000; Romero-Corral et al., 2010). Επιπρόσθετα, η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών και προθρομβωτικών παραγόντων, όπως ο tumour necrosis factor alpha (TNF- α), η interleukin-6 και ο plasminogen activator inhibitor-1 (Γράφημα 13) (Hotamisligil et al., 1995; Lundgren et al., 1996).

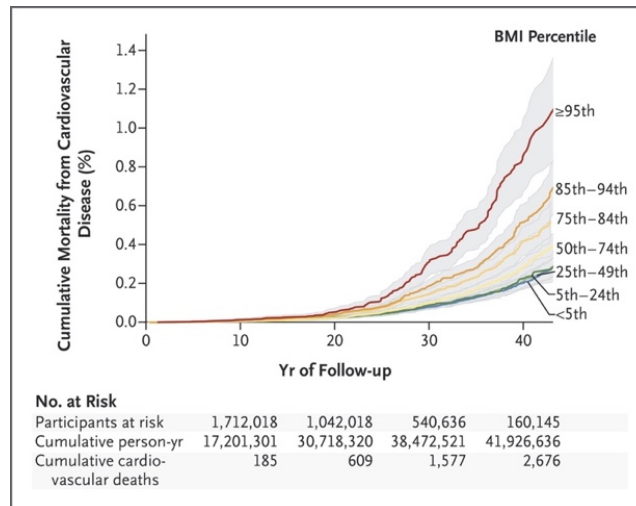


Γράφημα 13. Παχυσαρκία, φλεγμονή και καρδιαγγειακή νόσος (Mathieu et al., 2010).

Ωστόσο, υπάρχουν και άμεσες επιδράσεις της παχυσαρκίας στο καρδιαγγειακό σύστημα, οι οποίες πιθανά διαδραματίζουν ανεξάρτητο ρόλο από τους παράγοντες που αναφέρθηκαν παραπάνω. Τα παχύσαρκα άτομα έχουν συνήθως αυξημένη καρδιακή παροχή για να καλύπτουν τις μεταβολικές ανάγκες τους, η οποία συσχετίζεται με αυξημένο όγκο παλμού, διάταση της αριστερής κοιλίας, διαστολική και συστολική δυσλειτουργία (Collis et al., 2001; Mathew et al., 2008). Επιπλέον, η παχυσαρκία συσχετίζεται με την πρόκληση καρδιομυοπάθειας Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 32 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

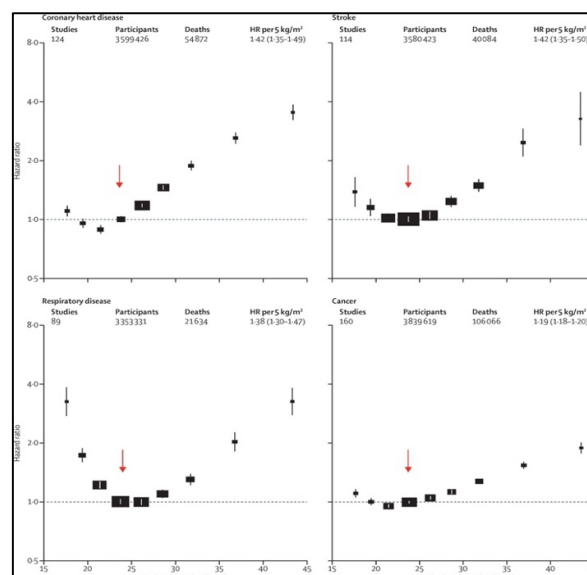
(adipositas cordis) και αρρυθμιών, εξαιτίας της αύξησης των λιποκυττάρων στο μυοκαρδιακό ιστό (De Scheerder et al., 1987). Αυτοί οι παράγοντες σε συνδυασμό με συνυπάρχοντα νοσήματα, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση και η στεφανιαία νόσος, μπορεί να προκαλέσουν καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες και αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (Esposito et al., 2002; Kenchiah et al., 2002; Poirier et al., 2006). Η παχυσαρκία επίσης φαίνεται να ευοδώνει την αθηροσκλήρυνση δεκαετίες πριν την εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η υπερχοληστερολαιμία, η υπέρταση, το κάπνισμα και η υπεργλυκαιμία (McGill et al., 1995). Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν γιατί η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο, όπως έδειξαν οι μελέτες Framingham Heart Study, Manitoba study και Harvard Public Health Nurses study, ενώ συσχετίζεται και με αυξημένο κίνδυνο μη-εμβολικού ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (Hubert et al., 1983; Manson et al., 1990; Millionis et al., 2007; Rabkin et al., 1977).

Οι άμεσες και οι έμμεσες επιδράσεις του αυξημένου σωματικού βάρους στο καρδιαγγειακό σύστημα έχουν ως μακροχρόνιο αποτέλεσμα τη σταδιακή αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Χαρακτηριστικά, μία πρόσφατη μελέτη σε Ισραηλινό πληθυσμό έδειξε ότι ακόμη και έφηβοι που έχουν ΔΜΣ μεταξύ της 50ης και της 74ης εκατοστιαίας θέσης εντός των φυσιολογικών ορίων σωματικού βάρους εμφανίζουν αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα κατά τη διάρκεια 40 ετών παρακολούθησης (Γράφημα 14) (Twig et al., 2016).



Γράφημα 14. Δείκτης μάζας σώματος σε Ισραηλινούς εφήβους και καρδιαγγειακή θνητότητα κατά τη διάρκεια 40 ετών παρακολούθησης (Twig et al., 2016).

Η παχυσαρκία συσχετίζεται και με αυξημένη επίπτωση άλλων νοσημάτων όπως πνευμονικές νόσους και κακοήθειες. Μια μετα-ανάλυση 239 προοπτικών μελετών ($n=10.625.411$, μέση διάρκεια παρακολούθησης 13,7 έτη) έδειξε σημαντική αύξηση του ΣΚ για στεφανιαία νόσο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, πνευμονικές νόσους και κακοήθειες για κάθε αύξηση του δείκτη μάζας σώματος κατά 5 kg/m^2 (Di Angelantonio et al., 2016).



Γράφημα 16. Σχετικός κίνδυνος για στεφανιαία νόσο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, πνευμονικές νόσους και κακοήθειες για αύξηση του δείκτη μάζας σώματος κατά 5 kg/m^2 (Di Angelantonio et al., 2016).

Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 34 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

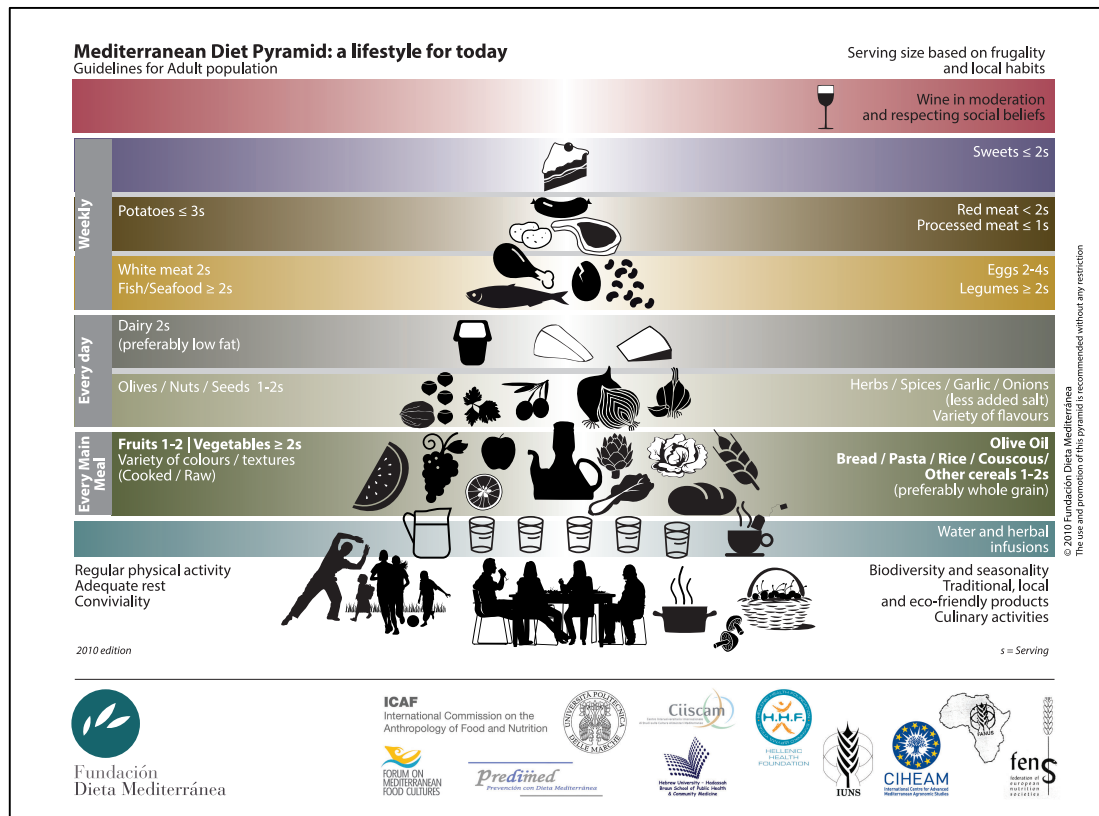
Παρά την πληθώρα δεδομένων που συσχετίζουν το αυξημένο σωματικό βάρος με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, τα δεδομένα στον ελληνικό πληθυσμό σχετικά με την ανεξάρτητη ή όχι σχέση των ανθρωπομετρικών δεικτών με τα καρδιαγγειακά συμβάντα δεν είναι επαρκή. Το γεγονός αυτό αποκτά ιδιαίτερη σημασία αν ληφθεί υπόψη ότι η παχυσαρκία αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας και στον ελληνικό πληθυσμό (Panagiotakos et al., 2004).

1.5 Μεσογειακή Διατροφή

Ο όρος Μεσογειακή Διατροφή μάλλον επινοήθηκε για πρώτη φορά από τον Καθηγητή φυσιολογίας Ancel Keys (1904-2004) για να περιγράψει το μοντέλο διατροφής που ακολουθούσαν οι λαοί των μεσογειακών χωρών που συμπεριλαμβάνονταν στη Μελέτη των Επτά Χωρών (Ιταλία, Ελλάδα, Γιουγκοσλαβία). Πλέον ο όρος χρησιμοποιείται για να περιγράψει έναν τρόπο ζωής, διατροφής και κοινωνικοποίησης, ο οποίος φαίνεται ότι συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας (UNESCO, 2013).

Η παραδοσιακή Μεσογειακή διατροφή έχει τα ακόλουθα χαρακτηριστικά (Γράφημα 17):

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



Γράφημα 17. Η σύγχρονη πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής. Πηγή: www.mediterradiet.org.

1.5.1 Ο διατροφικός δείκτης MedDietScore

Ο διατροφικός δείκτης MedDietScore προτάθηκε ως ένας εκ-των-προτέρων δείκτης, ο οποίος μπορεί να αξιολογήσει την προσκόλληση στο παραδοσιακό Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο (Panagiotakos et al., 2006). Ο σχεδιασμός του βασίζεται στην πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής και οι τιμές του κυμαίνονται στο εύρος 0-55. Όπως φαίνεται στο Γράφημα 17, η Μεσογειακή Διατροφή προτείνει την ημερήσια κατανάλωση ορισμένων ομάδων τροφίμων, ενώ για άλλες ομάδες τροφίμων συνιστά εβδομαδιαία ή και πιο αραιή κατανάλωση. Συγκεκριμένα, τα μη επεξεργασμένα δημητριακά και τα προϊόντα τους, τα φρούτα και τα λαχανικά, τα ελαιόλαδο και τα γαλακτοκομικά προϊόντα με λίγα ή καθόλου λιπαρά συνιστάται να καταναλώνονται σε καθημερινή βάση. Αντίστοιχα, το ψάρι, τα πουλερικά, οι πατάτες, οι ελιές, τα μαυρομάτικα φασόλια και τα καρύδια καταναλώνονται με εβδομαδιαία συχνότητα και πιο αραιά το κόκκινο κρέας και τα προϊόντα του και ιδιαίτερα τα γλυκά. Επίσης, ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της Μεσογειακής

Διατροφής είναι η κατανάλωση κρασιού σε μέτριες ποσότητες. Στο MedDietScore καταγράφεται η συχνότητα κατανάλωσης των τροφίμων που θεωρούνται πιο κοντά στο Μεσογειακό πρότυπο, δηλαδή οι ομάδες τροφίμων που προτείνεται η κατανάλωση τους ημερησίως ή αυτά που καταναλώνονται σε ποσότητα περισσότερο από τέσσερις μερίδες την εβδομάδα. Σκορ 0 δίνεται στους συμμετέχοντες που δηλώνουν μηδενική κατανάλωση, σκορ 1 σε αυτούς που αναφέρουν εβδομαδιαία κατανάλωση 1-4 φορές, σκορ 2 για εβδομαδιαία κατανάλωση 5-8 φορές, σκορ 3 για 9-12 φορές, 4 για 13-18 φορές, και τέλος, σκορ 5 δίνεται σε αυτούς που αναφέρουν εβδομαδιαία κατανάλωση των παραπάνω πάνω από 18 φορές. Αντίθετα, για την κατανάλωση των τροφίμων που δεν θεωρούνται τυπικά μιας Μεσογειακής διατροφής (κρέας και προϊόντα του), οι συμμετέχοντες βαθμολογούνται με αντίστροφο τρόπο (δηλαδή στην περίπτωση αυτή, σκορ 5 δίνεται σε αυτούς που αναφέρουν σπάνια ή μηδενική κατανάλωση, ενώ το σκορ 0 αντιπροσωπεύει αυτούς που τα καταναλώνουν σχεδόν σε ημερήσια βάση). Για την κατανάλωση του κρασιού ισχύει ένας διαφορετικός τρόπος βαθμολόγησης. Συγκεκριμένα, κατανάλωση 1-2 ποτήρια κρασιού την ημέρα βαθμολογείται με 5, με 0 βαθμολογείται είτε η μηδενική κατανάλωση είτε η κατανάλωση πάνω από επτά ποτήρια κρασιού την ημέρα. Τέλος, ενδιάμεσα σκορ, από 4 μέχρι 1 δίνονται για κατανάλωση τριών, τεσσάρων, πέντε, έξι ή επτά ποτηριών κρασιού την ημέρα (Γράφημα 18) (Panagiotakos et al., 2006).

Το σκορ Μεσογειακής Διατροφής (MedDietScore)						
Πόσο συχνά καταναλώνετε:	Συχνότητα κατανάλωσης					
	Κανονικές μερίδες ανά εβδομάδα/όπως ορίζονται					
Ολικής άλεσης Δημητριακά	Ποτέ	1-6	7-12	13-18	19-31	>32
	0	1	2	3	4	5
Πατάτες	Ποτέ	<1	1-2	3	4	>4
	0	1	2	3	4	5
Φρούτα	Ποτέ	1-4	5-8	9-15	16-21	>22
	0	1	2	3	4	5
Λαχανικά (ωμά ή μαγειρεμένα)	Ποτέ	1-6	7-12	13-20	21-32	>33
	0	1	2	3	4	5
Όσπρια	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
	0	1	2	3	4	5
Ψάρια και Θαλασσινά	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
	0	1	2	3	4	5
Κόκκινο κρέας και παράγωγα κρέατος	≤1	2-3	4-5	6-7	8-10	>10
	5	4	3	2	1	0
Πουλερικά	≤3	4-5	5-6	7-8	9-10	>10
	5	4	3	2	1	0
Πλήρη γαλακτοκομικά (τυρί, γιαούρτι, γάλα)	≤10	11-15	16-20	21-28	29-30	>30
	5	4	3	2	1	0
Χρήση ελαιόλαδου στο μαγείρεμα (φορές/εβδομάδα)	Ποτέ	Σπάνια	<1	1-3	3-5	Καθημερινά
	0	1	2	3	4	5
Αλκοολούχα ποτά (mL/ημέρα, 100mL=12g αιθανόλης)	<300	300	400	500	600	>700 ή 0
	5	4	3	2	1	0

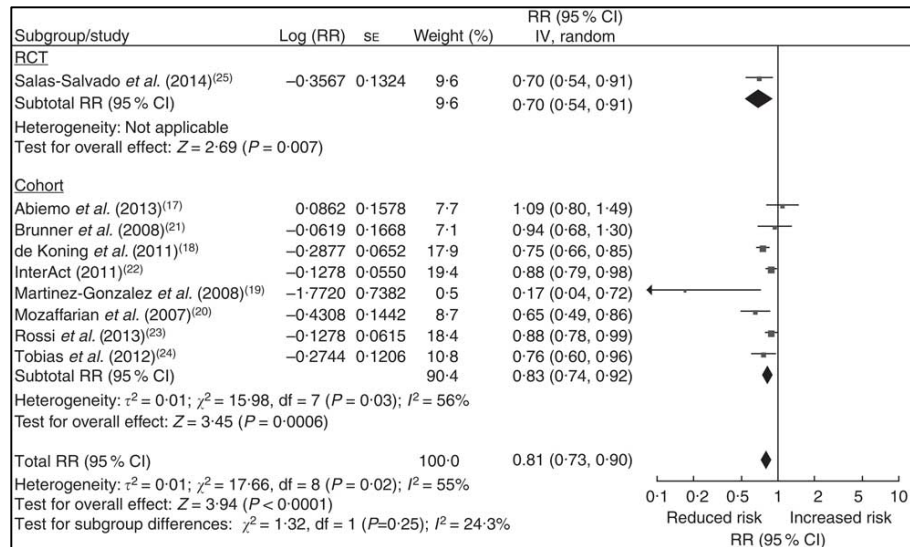
Γράφημα 18. Ο δείκτης Μεσογειακής Διατροφής MedDietScore (Panagiotakos et al., 2006).

Υψηλές τιμές του MedDietScore υποδηλώνουν καλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή, ενώ αντίθετα μειωμένες τιμές του MedDietScore συσχετίζονται με συσσώρευση παραγόντων κινδύνου και αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων (Chrysoshoou et al., 2010; Panagiotakos et al., 2009b; Panagiotakos et al., 2009c).

1.5.2 Μεσογειακή διατροφή, σακχαρώδης διαβήτης και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Η υιοθέτηση ενός υγιεινού προτύπου διατροφής συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη (Esposito et al., 2014). Σημαντικός αριθμός μελετών υποδεικνύουν ότι η Μεσογειακή Διατροφή αποτελεί ένα διατροφικό Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 38 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

πρότυπο που προστατεύει έναντι του σακχαρώδη διαβήτη αλλά και βελτιώνει τις παραμέτρους του μεταβολισμού των υδατανθράκων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (Esposito et al., 2015; Koloverou et al., 2014). Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η υψηλότερη προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή συσχετίζεται με μείωση κατά 19% του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη (σχετικός κίνδυνος 0.81, 95% ΔΕ 0.73-0.90) (Γράφημα 19) (Schwingshackl et al., 2015).



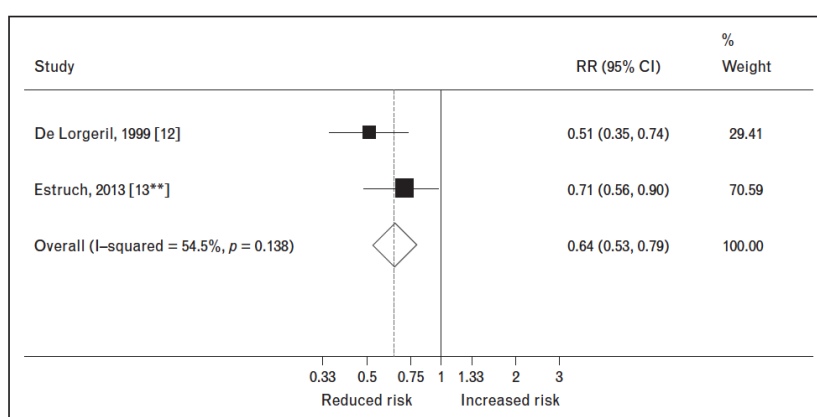
Γράφημα 19. Μεσογειακή Διατροφή και κίνδυνος εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη (Schwingshackl et al., 2015).

Πληθώρα δεδομένων επίσης υποδεικνύουν ότι η προσκόλληση σε ένα διατροφικό πρότυπο παρόμοιο με τη Μεσογειακή Διατροφή δρα προστατευτικά έναντι των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και των καρδιαγγειακών συμβάντων (Gay et al., 2016; Harriss et al., 2007; Kastorini et al., 2011; Nordmann et al., 2011). Η μελέτη Women's Health Study διερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ του καρδιαγγειακού κινδύνου και της υιοθέτησης της δίαιτας DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), δηλαδή των διατροφικών οδηγιών για τη διαχείριση της υπέρτασης που περιλαμβάνουν συχνή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής άλεσης, οσπρίων, ημι-αποβουτυρωμένων γαλακτοκομικών και αραιή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και νατρίου. Οι γυναίκες που βρίσκονταν στα δύο ανώτερα πεμπτημόρια υιοθέτησης της δίαιτας DASH είχαν μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 12–23% σε σύγκριση με τις γυναίκες στα δύο κατώτερα Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 39 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

πεμπτημύρια ($p_{\text{trend}}=0.04$) (Fitzgerald et al., 2012). Η μελέτη Northern Manhattan Study, με 2,568 συμμετέχοντες, έδειξε με βάση το δείκτη MeDi που περιλαμβάνει ερωτήσεις για τα βασικά χαρακτηριστικά της Μεσογειακής Διατροφής ότι ο μεγαλύτερος βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και συντελεί κυρίως σε μείωση των οξέων εμφραγμάτων του μυοκαρδίου αλλά όχι των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (Gardener et al., 2011). Το ελληνικό τμήμα της μελέτης Prospective Investigation of Cancer (EPIC, $n=13.609$ υγιή άτομα, διάρκεια παρακολούθησης 4.9 έτη) χρησιμοποιώντας ένα δείκτη που αποτιμούσε εννέα ομάδες τροφίμων έδειξε ότι ο μεγαλύτερος βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή συσχετίζεται με μείωση κατά 25% της θνησιμότητας από καρδιαγγειακή νόσο. Μάλιστα, υπολογίσθηκε ότι για αύξηση δύο βαθμών στην κλίμακα εκτίμησης της Μεσογειακής Διατροφής, ο διορθωμένος ΣΚ για εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου ήταν 0.80 (95%ΔΕ 0.62-1.02) (Trichopoulou et al., 2003). Η πιο πρόσφατη ελληνική επιδημιολογική μελέτη που διερεύνησε το ρόλο της Μεσογειακής Διατροφής ήταν η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ, η οποία έδειξε ότι η Μεσογειακή Διατροφή συσχετίζεται με μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Πιο συγκεκριμένα, υπολογίσθηκε ότι για κάθε αύξηση κατά μία μονάδα του MedDietScore ο κίνδυνος εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου μειωνόταν κατά 4% (ΣΚ 0.96, 95%ΔΕ 0.93-1.00), ανεξάρτητα από διάφορους δημογραφικούς, κοινωνικούς και κλινικούς παράγοντες κινδύνου. Ο προστατευτικός ρόλος της Μεσογειακής Διατροφής αναδείχθηκε και σε διάφορες υποομάδες της μελέτης, όπως οι καπνιστές ή οι παχύσαρκοι ασθενείς (Panagiotakos et al., 2015b).

Η Μεσογειακή Διατροφή έχει διερευνηθεί και σε παρεμβατικές μελέτες. Η μελέτη PREDIMED ήταν μία μελέτη παρέμβασης, στην οποία 7447 άτομα ηλικίας 55-80 ετών με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο αλλά όχι εκδηλωμένη καρδιαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν σε τρία διαφορετικά πρότυπα διατροφής: α) Μεσογειακή Διατροφή εμπλουτισμένη με έξτρα-παρθένο ελαιόλαδο, β) Μεσογειακή Διατροφή εμπλουτισμένη με ξηρούς καρπούς και γ) διατροφή ελέγχου με σύσταση για μείωση της πρόσληψης λίπους. Η μελέτη διακόπηκε νωρίτερα από τον προγραμματισμό του πρωτοκόλλου της (διάρκεια παρακολούθησης 4,8 έτη), επειδή μία ενδιάμεση ανάλυση έδειξε σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων στις ομάδες που έλαβαν τη Μεσογειακή Διατροφή σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Πιο Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 40 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

συγκεκριμένα, ο διορθωμένος ΣΚ ήταν 0,70 (95%ΔΕ 0,54-0,92) και 0,72 (95%ΔΕ 0,54-0,96) για τις ομάδες της εμπλουτισμένης με έξτρα-παρθένο ελαιόλαδο Μεσογειακής Διατροφής και της εμπλουτισμένης με ξηρούς καρπούς Μεσογειακής Διατροφής, αντίστοιχα, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Estruch et al., 2013). Επομένως, η παρέμβαση με Μεσογειακή Διατροφή σε ένα πληθυσμό ατόμων με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο συμβάλλει στην πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβάντων. Μία πρόσφατη ανάλυση, η οποία συμπεριέλαβε τα αποτελέσματα της μελέτης PREDIMED μαζί με τα αποτελέσματα της παρεμβατικής μελέτης δευτερογενούς πρόληψης Lyon Diet Heart study, έδειξε ότι μία παρέμβαση με Μεσογειακή Διατροφή μειώνει κατά 38% τον κίνδυνο για εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβάντων (Γράφημα 20) (Martinez-Gonzalez et al., 2014).



Γράφημα 20. Μελέτες παρέμβασης με τη Μεσογειακή Διατροφή ως μέσο πρόληψης έναντι της καρδιαγγειακής νόσου (Martinez-Gonzalez et al., 2014).

Επομένως, υπάρχει πληθώρα δεδομένων που υποδεικνύει την προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής έναντι της εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο, δεδομένα για το ρόλο της Μεσογειακής Διατροφής σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως τα άτομα με προδιαβήτη, δεν είναι διαθέσιμα.

2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας Μεταπτυχιακής Διατριβής ήταν η διερεύνηση της πιθανής προστατευτικής επίδρασης της μεσογειακής διατροφής σε άτομα με διαταραχή γλυκόζης νηστείας έναντι του κινδύνου εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου.

Επιπρόσθετα, δευτερεύων σκοπός της Μεταπτυχιακής Διατριβής ήταν η εκτίμηση της συσχέτισης των ανθρωπομετρικών παραμέτρων με τα καρδιαγγειακά συμβάντα στο γενικό ελληνικό πληθυσμό.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1 Σχεδιασμός της μελέτης

Η μελέτη «ΑΤΤΙΚΗ» είναι μία προοπτική μελέτη παρατήρησης με δεκαετή περίοδο παρακολούθησης (Panagiotakos et al., 2015b).

3.2 Το δείγμα της μελέτης

Το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε για το σκοπό της παρούσας Μεταπτυχιακής Διατριβής είναι τα άτομα που εντάχθηκαν στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ και συμμετείχαν στο δεκαετή 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 δεκαετής παρακολούθηση ολοκληρώθηκε το 2012 (Panagiotakos et al., 2015b).

Η αρχική συλλογή του δείγματος της μελέτης ΑΤΤΙΚΗ πραγματοποιήθηκε στο νομό Αττικής (78% αστικές και 22% αγροτικές περιοχές) τα έτη 2001-2002, με στόχο την καταγραφή της κατανομής των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε δείγμα ενήλικων ανδρών και γυναικών, τη διερεύνηση των συσχετίσεων αυτών των παραγόντων με κοινωνικο-οικονομικές, διατροφικές και ψυχολογικές παραμέτρους, καθώς και με χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής, και η αξιολόγηση της προγνωστικής τους ικανότητας όσον αφορά την επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου με βάση 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 πληθυσμιακή κατανομή 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%),
- Νήσοι Σαρωνικού (2%).

Στο δείγμα συμπεριλήφθηκαν άτομα αστικών, ημιαστικών και αγροτικών περιοχών. Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι στην Αττική διαβιεί περίπου το 40% του πληθυσμού της Ελλάδας, οπότε, λαμβάνοντας υπόψη την αντιπροσώπευση στο δείγμα ημιαστικών και αγροτικών περιοχών, τα αποτελέσματα και επαγόμενα συμπεράσματα από τη μελέτη δύνανται να θεωρηθούν γενικεύσιμα για όλη την ηπειρωτική Ελλάδα. Επιπρόσθετα, το δείγμα της μελέτης ήταν 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.

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 ή άλλων χρόνιων νοσημάτων. Οι συμμετέχοντες έπρεπε επίσης να μην έχουν πρόσφατη οξεία νόσο, όπως κοινό κρυολόγημα, οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού, οδοντιατρικά προβλήματα που προκαλούν φλεγμονή, καθώς και να μην έχουν υποστεί οποιαδήποτε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή ελάχιστο χειρουργική πράξη μία εβδομάδα πριν την έναρξη της μελέτης.

Με βάση τα παραπάνω κριτήρια και 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, ερωτήθηκαν με τυχαία δειγματοληψία για τη συμμετοχή τους αρχικά 4056 άτομα. Από αυτά τα άτομα, 3042 δέχτηκαν να συμμετάσχουν (75% ποσοστό συμμετοχής). Από τους 3042 συμμετέχοντες, οι 1514 (49,8%) ήταν άνδρες με ηλικιακό εύρος 18-87 έτη, ενώ 1528 (50,2%) ήταν γυναίκες με ηλικιακό εύρος 18-89 έτη.

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκαν δύο επαναξιολογήσεις των συμμετεχόντων της μελέτης. Η πρώτη έγινε μετά από 5 έτη, το 2006, σε 2101 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 2583 από τους 3042 εθελοντές της μελέτης (85% ποσοστό συμμετοχής). Από τα 459 άτομα που χάθηκαν στον επανέλεγχο της δεκαετίας, οι 224 δεν βρέθηκαν εξαιτίας λανθασμένων ή άκυρων στοιχείων επικοινωνίας, ενώ οι 235 αρνήθηκαν τη συμμετοχή τους. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην ηλικία και στην αναλογία των φύλων μεταξύ όσων συμμετείχαν και όσων δεν συμμετείχαν στους επανελέγχους.

Η κλινική αξιολόγηση της εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου κατά το δεκαετή επανέλεγχο έγινε σε 2020 συμμετέχοντες από το ιατρικό προσωπικό, οι οποίοι αποτελούν το τελικό δείγμα της παρούσας εργασίας.

3.3 Βιοηθική

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

3.4 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά

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

Η αρχική αξιολόγηση των ατόμων περιλάμβανε την καταγραφή κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών (φύλο, ηλικία, έτη σπουδών), ατομικού ιστορικού Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 45 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη και υπερλιπιδαιμίας, οικογενειακού ιστορικού καρδιαγγειακής νόσου, διατροφικών συνήθειών, συνηθειών τρόπου ζωής (κάπνισμα, σωματική δραστηριότητα) και ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών (βάρος, ύψος, περιφέρεια μέσης/ισχίων), καθώς και λήψη αίματος για τον ποσοτικό προσδιορισμό βασικών βιοχημικών παραμέτρων (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, γλυκόζη, χοληστερόλη κ.λ.π.).

3.4.1 Αξιολόγηση κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών

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

3.4.2 Κλινική Αξιολόγηση

Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε στο τέλος της φυσικής εξέτασης με τον εξεταζόμενο σε καθιστή θέση για τουλάχιστον 30 λεπτά. Η μέτρηση γινόταν από καρδιολόγο, τρεις φορές στο δεξί χέρι (το οποίο έπρεπε να είναι χαλαρό και καλά υποστηριζόμενο σε 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, οπότε σ' αυτήν την περίπτωση η αρτηριακή πίεση μετριόταν και στα δύο άνω άκρα. Ο χρόνος που μεσολαβούσε μεταξύ των μετρήσεων ήταν ακριβώς όσος απαιτείτο για την καταγραφή της προηγούμενης μέτρησης και το πλήρες ξεφούσκωμα της περιχειρίδας. 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 τα Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 46 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

άτομα που ελάμβαναν αντιυπερτασική 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 τα 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 χρησιμοποιήθηκαν ως κριτήρια για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης προσδιορίστηκαν με νεφελομετρία.

3.4.3 Ανθρωπομετρικά στοιχεία

Το ύψος των ατόμων μετρήθηκε μια φορά, στρογγυλοποιημένο στο πλησιέστερο μισό του εκατοστού του μέτρου. Κατά την μέτρηση του αναστήματος, τα άτομα δεν έφεραν υποδήματα, είχαν την πλάτη ίσια και ακουμπισμένη σε μέτρο του τοίχου και κοιτάζαν σε ευθεία γραμμή. 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 ορίστηκε δείκτης μάζας σώματος >29,9 Kg/m² ενώ ως υπέρβαρο δείκτης μάζας σώματος 25,0-29,9 Kg/m² (WHO, 2000). Μετρήθηκε επίσης η περίμετρος μέσης (στο μέσο μεταξύ της 12^{ης} πλευράς και της λαγόνιας ακρολοφίας) και ισχίων σε εκατοστά. Περίμετρος μέσης στις γυναίκες >85cm και στους άνδρες >92cm προσδιόριζε την παρουσία κεντρικού-τύπου παχυσαρκίας.

3.4.4 Αξιολόγηση τρόπου ζωής

Τα άτομα ερωτήθηκαν 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 ορίσθηκαν τα άτομα που κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο ανά ημέρα τον τελευταίο χρόνο, καθώς και τα άτομα που διέκοψαν το κάπνισμα το τελευταίο έτος. Για την αξιολόγηση του επιπέδου σωματικής δραστηριότητας χρησιμοποιήθηκε το διεθνές ερωτηματολόγιο σωματικής δραστηριότητας International Physical Activity Questionnaire (Papathanasiou et al., 2009).

3.4.5 Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών

Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών στην αρχική φάση της μελέτης έγινε με το έγκυρο ημι-ποσοτικό Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων που παραχωρήθηκε από την Ιατρική Σχολή Αθηνών και συγκεκριμένα από την ελληνική ομάδα της μελέτης EPIC (Katsouyanni et al., 1997). Αυτό το ερωτηματολόγιο 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 κατανάλωναν στην διάρκεια των τελευταίων δώδεκα μηνών, καθώς και το μέγεθος της μερίδας αυτών (μικρή, μεσαία και μεγάλη, σε σύγκριση με αυτής του εστιατορίου). Κατόπιν, η συχνότητα κατανάλωσης κάθε τροφίμου ποσοτικοποιήθηκε κατά προσέγγιση, αποδιδόμενη σε φορές ανά μήνα. Έτσι, η ημερήσια κατανάλωση πολλαπλασιάστηκε επί τριάντα και η εβδομαδιαία επί τέσσερα, ενώ μηδενική τιμή αποδόθηκε σε τρόφιμα που καταναλώνονταν σπάνια ή ουδέποτε. Η κατανάλωση αλκοόλ μετρήθηκε με ποτήρια του κρασιού (100 ml) και ποσοτικοποιήθηκε αναλόγως της πρόσληψης αιθανόλης (γραμμάρια ανά ποτό). Ένα ποτήρι του κρασιού ισοδυναμούσε με συγκέντρωση αιθανόλης 12%. Τα στοιχεία που καταγράφηκαν συμπεριλαμβάνουν 156 φαγητά και ποτά που περιείχονταν στο ερωτηματολόγιο και συνηθίζεται να καταναλώνονται στην Ελλάδα, ορισμένα από τα οποία είναι τα ακόλουθα: ψωμί (λευκό ή ολικής Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 48 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

άλεσης), δημητριακά, ρύζι, πατάτες, ζυμαρικά μαγειρεμένα με διάφορους τρόπους (με κιμά, με σάλτσα ντομάτας ή άλλες σάλτσες), φρούτα (μπανάνα, μήλο, πορτοκάλι, αχλάδι, καρπούζι, πεπόνι, μανταρίνια, φράουλες, σύκα, ανανάς, φρούτα αποξηραμένα ή κομπόστα και άλλα), λαχανικά ωμά (ντομάτα, αγγούρι, καρότα, μαρούλι και άλλα) ή μαγειρεμένα (κολοκυθάκια, αγκινάρα, πράσινα χόρτα, σπανάκι και άλλα), διάφορα είδη σαλάτας (ταραμοσαλάτα, ρώσικη, μελιτζανοσαλάτα, χωριάτικη και άλλες), όσπρια (φακές, ρεβίθια, φασόλια και άλλα), μυρωδικά, γαλακτοκομικά (γάλα, γιαούρτι, τυρί, κρέμες) με κατηγοριοποίηση ως προς τη περιεκτικότητα σε λίπος, κρεατικά (κοτόπουλο, χοιρινό, βοδινό, αρνί, κεφτεδάκια, σουβλάκια, συκώτι και άλλα), ψάρια, αβγά, διάφορα είδη πιτών (τυρόπιτα, σπανακόπιτα, κρεατόπιτα και άλλα), γλυκά (κέικ, μπισκότα, σοκολάτες, παγωτά, γλυκίσματα, μπακλαβάς, κανταΐφι, γαλακτομπούρεκο, χαλβάς, ραβανί και άλλα), διάφορα λίπη (διάφοροι τύποι λαδιού, βούτυρο, μαργαρίνη), αφεψήματα (καφές, τσάι, χαμομήλι, αναψυκτικά) και αλκοολούχα ποτά (μπύρα, ούισκι, βότκα/τζιν, κονιάκ/ μπράντι, ούζο και άλλα ποτά). Όσον αφορά τα μη αλκοολούχα ποτά και ροφήματα, υπήρχαν ερωτήσεις σχετικά με την κατανάλωση διαφόρων ειδών καφέ και τσαγιού. Όλα τα είδη καφέ (στιγμιαίος, «ελληνικός», φίλτρου ή καπουτσίνο) προσαρμόστηκαν σε όγκο 150 ml και συγκέντρωση καφεΐνης 27,5%. Επίσης, καταγράφηκε η κατανάλωση καφέ χωρίς καφεΐνη («ντεκαφεϊνέ»), αναψυκτικών που περιείχαν καφεΐνη και η κατανάλωση ροφήματος σοκολάτας.

Το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο ορίσθηκε σύμφωνα με τη διατροφική πυραμίδα που έχει προταθεί από το Ανώτατο Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας του Υπουργείου Υγείας και Πρόνοιας (SSHC, 1999). Στη βάση της πυραμίδας τοποθετούνται τα συχνά καταναλισκόμενα τρόφιμα και στην κορυφή τα τρόφιμα που καταναλώνονται σπάνια. Βασική πηγή λίπους σε αυτό το πρότυπο 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). Χαρακτηριστικό, επίσης, στοιχείο του μεσογειακού προτύπου είναι και η μέτρια κατανάλωση οίνου (1-2 κρασοπότηρα ημερησίως, συνοδευτικά συνήθως των γευμάτων). Επιπλέον, παρά το γεγονός ότι η κατανάλωση γάλακτος είναι περιορισμένη, η κατανάλωση τυριού (κυρίως φέτας) και γιαουρτιού είναι σχετικά υψηλές. Για την αποτίμηση του βαθμού προσκόλλησης Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 49 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

στη Μεσογειακή Διατροφή υπολογίστηκε ο διατροφικός δείκτης MedDietScore για κάθε συμμετέχοντα. Πιο συγκεκριμένα, με βάση την πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής 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 MedDietScore (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).

Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι, αν και η μία μονάδα αύξησης στο MedDietScore πιθανά φέρει περιορισμένη διατροφική πληροφορία (π.χ. αύξηση κατά 2-4 μερίδες στην κατανάλωση φρούτων εβδομαδιαίως ή 4-5 μερίδων δημητριακών εβδομαδιαίως κ.ο.κ.), το MedDietScore ως συνολικό σκορ προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή έχει συσχετισθεί με την παρουσία παραγόντων κινδύνου (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία) (Panagiotakos et al., 2006). Επιπρόσθετα, η εγκυρότητά του έχει ελεγχθεί με βάση τη συγκέντρωση των λιπαρών οξέων στον ορό (Panagiotakos et al., 2009a).

3.4.6 Εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου

Κατά τη διάρκεια του 10-ετούς επανελέγχου, οι εκπαιδευμένοι ερευνητές προσέγγισαν τους εθελοντές και πραγματοποίησαν αναλυτική αξιολόγηση των ιατρικών τους στοιχείων. Τα στοιχεία των ατόμων που απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της δεκαετούς παρακολούθησης δόθηκαν από τους συγγενείς των ατόμων ή/και βασίσθηκαν σε πιστοποιητικά θανάτου. Ο ορισμός του σακχαρώδη διαβήτη και των καρδιαγγειακών συμβάντων έγινε με βάση με τα κριτήρια του ICD-10 [π.χ. 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-), εκδήλωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (430-438, I63.-)].

3.4.7 Στατιστική ανάλυση

Η επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη και των καρδιαγγειακών συμβάντων υπολογίσθηκε ως ο λόγος των νέων περιστατικών προς το συνολικό αριθμό των ατόμων που συμμετείχαν στον επανέλεγχο. Η κανονικότητα των μεταβλητών ελέγχθηκε γραφικά με P-P plots και ιστογράμματα. Οι ποσοτικές μεταβλητές που ήταν κανονικά κατανεμημένες παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ τυπική απόκλιση, ενώ οι ποσοτικές μεταβλητές που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή (εύρος). Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως σχετικές συχνότητες. Οι συσχετίσεις μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών αξιολογήθηκαν με το στατιστικό έλεγχο χ^2 . Οι συγκρίσεις των μέσων όρων των κανονικά κατανεμημένων ποσοτικών μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν 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 κατανεμημένες μεταβλητές έγινε με τον μη-παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney test. Η ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των μέσων όρων των κανονικά κατανεμημένων μεταβλητών, όταν συγκρίνονταν ≥ 3 ομάδες, ενώ οι post-hoc αναλύσεις έγιναν με βάση τη διόρθωση Bonferroni. Για τη σύγκριση των μη κανονικά κατανεμημένων μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε το Kruskal-Wallis test, ενώ οι post-hoc αναλύσεις έγιναν με το Mann-Whitney test.

Ο σχετικός κίνδυνος εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη ή καρδιαγγειακού επεισοδίου (εξαρτημένη μεταβλητή) κατά τη δεκαετία εκτιμήθηκε ως λόγος πιθανοτήτων (95% ΔΕ) σε μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης, στα οποία συμπεριελήφθησαν τα αρχικά επίπεδα πολλαπλών παραγόντων κινδύνου (ανεξάρτητες μεταβλητές). Ένα σύνθετο καταληκτικό σημείο χρησιμοποιήθηκε σε μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης για την περαιτέρω εκτίμηση των διαφορών όσον αφορά τον κίνδυνο εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη ή/και καρδιαγγειακής νόσου ανάμεσα στους προδιαβητικούς και τους νορμογλυκαιμικούς συμμετέχοντες. Η προγνωστική ικανότητα των διαφόρων συστατικών της Μεσογειακής Διατροφής εκτιμήθηκε με βάση το κριτήριο $-2\log\text{-likelihood}$ (όσο χαμηλότερη τιμή τόσο καλύτερη η προγνωστική ικανότητα).

Για τις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 18 (Statistical Package for Social Sciences, IBM Hellas SA, Greece). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίσθηκε ως $\alpha = 0.05$.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 Διερεύνηση της πιθανής προστατευτικής επίδρασης της μεσογειακής διατροφής σε άτομα με διαταραχή γλυκόζης νηστείας έναντι του κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου

Στα άτομα με διαταραχή γλυκόζης νηστείας η ενδιάμεση και υψηλή προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή συσχετιζόταν με μειωμένη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου σε σύγκριση με το χαμηλό βαθμό προσκόλλησης. Η προστατευτική αυτή επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής παρέμενε ακόμη και σε πολυπαραγοντικό μοντέλο που περιελάμβανε γνωστούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, το κάπνισμα, το μορφωτικό επίπεδο, τη φυσική δραστηριότητα και την περίμετρο μέσης (Πίνακας 1). Η ανάλυση ανέδειξε τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, τα λαχανικά και τα πλήρη γαλακτοκομικά ως τα συστατικά που κυρίως συμμετέχουν στην προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής έναντι της καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με προδιαβήτη.

Επίσης, παρατηρήθηκε σημαντικά μειωμένη επίπτωση σακχαρώδη διαβήτη στα προδιαβητικά άτομα με ενδιάμεση και υψηλή προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή σε σύγκριση με το χαμηλό βαθμό προσκόλλησης, η οποία ήταν ανεξάρτητη από γνωστούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου (Πίνακας 1). Η ανάλυση ανέδειξε τα φρούτα, τα πουλερικά και τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα ως τα συστατικά που κυρίως συμμετέχουν στην προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής έναντι του σακχαρώδη διαβήτη στους ασθενείς με διαταραχή γλυκόζης νηστείας.

Αξίζει να αναφερθεί ότι τα άτομα με προδιαβήτη και υψηλή προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή είχαν παρόμοια επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου και σακχαρώδη διαβήτη με τα νορμογλυκαιμικά άτομα, γεγονός που επίσης υποδεικνύει την προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής σε αυτήν την ομάδα υψηλού κινδύνου.

Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 53 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

Πίνακας 1. Επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής στον κίνδυνο εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με διαταραχή γλυκόζης νηστείας (n=343).

		Προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή		
		Χαμηλή	Ενδιάμεση	Υψηλή
Σχετικός κίνδυνος εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου*	Ομάδα αναφοράς		0.39 (0.16-0.96)	0.18 (0.04-0.84)
Σχετικός κίνδυνος εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη**	Ομάδα αναφοράς		0.31 (0.13-0.83)	0.13 (0.03-0.63)

Οι τιμές δίνονται ως Σχετικός Κίνδυνος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης).

*Διορθωμένο ως προς: ηλικία, φύλο, κάπνισμα, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, μορφωτικό επίπεδο, επίπεδο φυσικής δραστηριότητας και περίμετρο μέσης (cm).

** Διορθωμένο ως προς: ηλικία, φύλο, κάπνισμα, υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, μορφωτικό επίπεδο, επίπεδο φυσικής δραστηριότητας και αυξημένη περίμετρο μέσης (γυναίκες >80 cm, άνδρες >94 cm).

4.2 Διαταραχή γλυκόζης νηστείας και κίνδυνος εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου

Ο δεκαετής επανέλεγχος στους 1875 συμμετέχοντες, οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης δεν είχαν σακχαρώδη διαβήτη, ανέδειξε ότι η δεκαετής επίπτωση σακχαρώδη διαβήτη ήταν 12.9% και της καρδιαγγειακής νόσου ήταν 13.8%. Από αυτούς τους συμμετέχοντες, 343 άτομα είχαν διαταραχή γλυκόζης νηστείας στην έναρξη της μελέτης. Τα άτομα με προδιαβήτη είχαν μεγαλύτερη επίπτωση σακχαρώδη διαβήτη (25 vs. 10%, $p<0.001$) και καρδιαγγειακής νόσου (17.8 vs. 12.3%, $p=0.007$) σε σύγκριση με τα νορμογλυκαιμικά άτομα.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η παρουσία του προδιαβήτη στην έναρξη της μελέτης συσχετιζόταν με την εκδήλωση διαβήτη και του σύνθετου καταληκτικού σημείου (σακχαρώδη διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου), αλλά όχι με την εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου μεμονωμένα. Επιπρόσθετα, η υψηλή προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή συσχετιζόταν με μειωμένη επίπτωση όλων καταληκτικών σημείων (διαβήτη, καρδιαγγειακή νόσος και συνδυασμός τους).

MEDITERRANEAN DIET AND 10-YEAR (2002-2012) INCIDENCE OF DIABETES AND CARDIOVASCULAR DISEASE IN PARTICIPANTS WITH PREDIABETES: THE ATTICA STUDY

Manuscript accepted for publication in “The review of Diabetic Studies”.

Theodosios D Filippatos¹, Demosthenes B Panagiotakos¹, Ekavi N. Georgousopoulou¹, Evangelia Pitaraki¹, Georgia-Maria Kouli¹, Christina Chrysoshoou², Dimitrios Tousoulis², Christodoulos Stefanadis², Christos Pitsavos²; and the ATTICA Study group

¹Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, Athens, Greece; ²First Cardiology Clinic, School of Medicine, University of Athens, Greece

ABSTRACT

Background and Aims: Prediabetes has been related with an increased risk for developing diabetes and cardiovascular disease (CVD). The aim of the present study was to examine the effect of Mediterranean diet on diabetes and CVD risk in subjects with impaired fasting glucose (IFG; fasting plasma glucose 100-125 mg/dl).

Methods: During 2001-2002, 3042 men and women (>18y) without any clinical evidence of CVD or any other chronic disease, at baseline, living in the greater Athens area, Greece, were enrolled. In 2011-2012, the 10-year follow-up was performed and a working sample of n=1875 participants without diabetes at baseline was used. Adherence to the Mediterranean diet at baseline evaluation was assessed using the MedDietScore (range 0-55). **Results:** Prediabetic subjects (n=343) had significantly higher incidence of diabetes (25 vs. 10%, $p<0.001$) and CVD (17.8 vs. 12.3%, $p=0.007$) compared with subjects with normal glucose values. A significant trend for lower diabetes and CVD incidence was observed with medium and high adherence to Mediterranean diet compared with low adherence ($p<0.001$). High adherence to Mediterranean diet (>35/55 score) was associated with lower 10-year

Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 56 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλίππατος

incidence of diabetes and CVD. In multivariable multinomial logistic regression models, compared with low adherence, high level of adherence to Mediterranean diet was associated with significant risk reduction for all outcomes. **Conclusion:** A high level of adherence to Mediterranean diet exerts a protective effect in relation to diabetes and CVD incidence in subjects with prediabetes.

Key words: Mediterranean diet; prediabetes; impaired fasting glucose; diabetes; cardiovascular disease; incidence

INTRODUCTION

The incidence of diabetes type 2 has received epidemic proportions affecting approximately 8% of the adult population and leading to major health and economic consequences both for diabetic individuals and global health expenditure. It has been estimated that health spending on diabetes accounted for 10.8% of total health expenditure worldwide in 2013, being approximately 548 billion dollars in 2013 and estimated to exceed 627 billion dollars in 2035 ("International Diabetes Federation. IDF DIABETES ATLAS Sixth edition 2013,"). These major consequences make primary prevention strategies, especially the economically valued dietary interventions, very important for the reduction of the incidence of diabetes and its complications (Esposito et al., 2014).

Prediabetes is defined as fasting plasma glucose concentration above the highest normal value and below the cut-off level used for the diagnosis of diabetes type 2. Prediabetes includes both impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT). IFG is defined as fasting plasma glucose concentration of 100–125 mg/dL according to the definition of American Diabetes Association (ADA) ("American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014," 2014). Among non-diabetic subjects, those with prediabetes have an increased risk for developing diabetes and its macrovascular complications (Moutzouri et al., 2011). Hence, it is important to examine in prediabetic subjects the effect of dietary interventions as primary prevention strategies against diabetes and cardiovascular disease (CVD).

Mediterranean diet is a nutritional model characterized by high consumption of olive oil, whole grain cereals, legumes, vegetables and fruits, moderate wine consumption, moderate consumption of fish and dairy products and low consumption of poultry, meat, highly processed foods, refined grains and sugars (Esposito et al., 2015). Recently, the 10-year results of the ATTICA cohort study revealed a positive role of a medium and high adherence to Mediterranean diet in the primary prevention of diabetes, which was mediated by attenuation of inflammation and increase in total antioxidant capacity (Kolooverou et al., 2015). However, the effect of the Mediterranean diet on the prevention of diabetes and CVD has not been specifically studied in subjects with prediabetes. Thus, and under the context of the ATTICA study (Pitsavos et al., 2003), the effect of adherence to the Mediterranean diet on the 10-year diabetes and CVD incidence in a Greek sample of prediabetic subjects, was evaluated.

METHODS

Baseline sampling procedure and measurements (2001-2002)

The ATTICA study is a large-scale, health and nutrition, prospective survey, which was carried out during 2001-2002 in the province of Attica (Greece), where Athens is the major metropolis (Pitsavos et al., 2003). Of the initially invited 4056 individuals and after excluding those with CVD (n=117) or those having chronic viral infections (n=107), 3042 finally agreed to participate (75% participation rate); 1514 of the participants were men (aged 46 ± 13 y; range 18-87 y) and 1528 were women (aged 45 ± 13 y; range: 18–89 y). Trained personnel (i.e., cardiologists, general practitioners, dietitians and nurses) interviewed the participants, using a standard questionnaire. Baseline assessment included information about socio-demographic characteristics (age, sex, years of school), history of hypertension, hypercholesterolemia and diabetes, family history of CVD, dietary habits, smoking status and physical activity. Smokers were defined as those who were smoking at least one cigarette per day during the past year or had recently stopped smoking (during a year); the rest of the participants were defined as non-smokers. Nutritional habits were evaluated with a validated semi-quantitative food-frequency

questionnaire, the EPIC-Greek questionnaire, which was kindly provided by the Unit of Nutrition of Athens Medical School (Katsouyanni et al., 1997). Adherence to Mediterranean diet was evaluated using the *MedDietScore* (range 0-55, higher values greater adherence) (Panagiotakos et al., 2006). The tertiles of the score were also calculated, yielding three categories, i.e., low (<25/55), medium (26–35/55) and high (>35/55) level of adherence. Anthropometric evaluation such as weight (in Kg), height (in m), waist (in cm) and hip (in cm) circumferences, as well as clinical characteristics, were measured using standardized procedures. Arterial blood pressure was measured 3 times in the right arm while subjects were in a sitting position for at least 30 min. Patients with mean blood pressure $\geq 140/90$ mmHg or taking antihypertensive medication were classified as hypertensive. Hypercholesterolemia was defined as total serum cholesterol concentrations >200 mg/dL or the use of lipid-lowering agents. Diagnosis of diabetes type 2 was based on the criteria of ADA, i.e., fasting blood glucose >125 mg/dL or the use of antidiabetic medication ("American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014," 2014). Diagnosis of IFG was based on fasting glucose levels 100-125 mg/dl according to ADA ("American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014," 2014). Participants were classified as having the metabolic syndrome according to the definition provided by the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP) III; specifically, if three or more of the following metabolic components are present: waist circumference ≥ 102 cm for men or ≥ 88 cm for women; triglyceride level ≥ 150 mg/dL; HDL cholesterol level <40 mg/dL for men or <50 mg/dL for women; blood pressure $\geq 130/85$ mmHg; fasting blood glucose ≥ 100 mg/dL. Blood samples were collected from the antecubital vein between 8 to 10 am, in a sitting position after 12 hours of fasting and avoiding of alcohol. Serum total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, triglycerides and glucose concentrations were measured using chromatographic enzymic method in a Technicon automatic analyser RA-1000. Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol was calculated using the Friedewald equation (Gazi et al., 2006). Serum insulin concentrations were measured by means of radioimmunoassay (RIA100, Pharmacia Co., Erlangen, Germany). The homeostatic

model assessment HOMA-IR was used to quantify insulin resistance and beta-cell function, through the equation: glucose x insulin/405.

10-year follow-up evaluation (2011-2012)

During 2011-2012, the 10-year follow-up was performed. Of the $n=3042$ participants, $n=2583$ were allocated during the follow-up (85% participation rate) and a detailed evaluation of their medical status was performed. Of those participants, $n=210$ patients diagnosed with diabetes at baseline and $n=498$ participants with no data regarding CVD status at the 10-year follow up were not included in the present analyses, yielding a working sample of $n=1875$ participants without diabetes at baseline and with available data on CVD incidence. Of those participants $n=343$ (18.3%) had IFG and $n=1532$ (81.7%) had normal glucose levels at baseline examination. Moreover, regarding the associations of diet on diabetes incidence, a working sample of $n=1485$ participants without diabetes at baseline and with available data on diabetes status at 10-year follow-up was used. Of those participants without diabetes at baseline, $n=279$ (18.8%) had IFG and $n=1206$ (81.2%) had normal glucose levels.

Further details about the aims, baseline procedures and the 10-year follow-up of the study have been presented elsewhere (Kolovery et al., 2014; Pitsavos et al., 2003).

Statistical analysis

Ten-year (2002-12) incidence of diabetes and CVD was calculated as the ratio of new cases to the number of participants with normal glucose levels or with IFG. Ten-year (2002-12) incidence of diabetes by Mediterranean Diet group was calculated as the ratio of new cases to the number of participants in each tertile of the normal glucose and IFG group. Continuous variables are presented as mean values $\pm$ standard deviation and categorical variables as frequencies (relative frequencies). Associations between categorical variables were tested using chi-squared test. Comparisons of mean values of normally distributed variables between those who had IFG and the rest of the participants were performed using Student's t-test, after ensuring equality of variances using Levene's test. Analysis of variance (ANOVA) was performed to compare the mean values of normally distributed variables by MedDietScore group. Post-hoc analyses using the Bonferroni rule were

Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 60 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

performed to account for the inflation of the probability of type-I error. For non-normally distributed variables, the Kruskal-Wallis test was applied, and next the Mann-Whitney test was performed between every two groups, so as to detect significant mean differences. Continuous variables were tested for normality through P-P plots. The relative risk of developing diabetes during the 10-year period according to the participants' baseline characteristics was estimated through the odds ratio (OR) and the 95% corresponding confidence interval, as derived from logistic regression models; since there were no accurate data about diabetes onset, but only diagnosis. All known confounders were included in the models after testing for colinearity. Interactions with *MedDietScore* were checked in all steps, and when significant sub-group analyses were performed. The predictive ability of the components of Mediterranean diet was ranked, calculating the -2log-likelihood of each model (i.e., the lower the better). A composite outcome was created in order to further explore for differences in competing risks between prediabetic and normal subjects as regards the development of diabetes or/and CVD adverse events. This variable was used as dependent variable in multivariate multinomial logistic regression models. The SPSS version 18 (Statistical Package for Social Sciences, IBM Hellas SA, Greece) software was used for all statistical calculations. Level of statistical significance was predefined at $\alpha=0.05$.

RESULTS

10-year diabetes and CVD incidence among participants with prediabetes

During the 10-year follow-up period, 191 diabetes cases were documented (12.9%); 97 were men and 94 were women (13.4% vs. 12.4% respectively, $p = 0.79$ for gender difference) (Kolooverou et al., 2014); additionally, 249 CVD cases were documented (13.8%); 153 were men and 96 were women (16.7% vs. 10.0% respectively, $p < 0.001$ for gender difference). Among subjects with IFG, $n=71$ (25.4%) new diabetes cases and $n=61$ (17.8%) new CVD cases were identified, whereas among subjects with normal glucose levels $n=120$ (10%) new diabetes cases ($p < 0.001$ vs. IFG group) and $n=188$ (12.3%) new CVD cases ($p = 0.007$ vs. IFG group) were documented ($p < 0.001$) (**Table 1**).

Table 1. Baseline lifestyle and biochemical variables and incidence of diabetes and CVD according to the presence or not of IFG (*n*=1875).

	IFG at baseline (<i>n</i> = 343)	Normal glucose values at baseline (<i>n</i> =1532)	P
New diabetes cases, <i>n</i> (%)	71 (25)	120 (10)	<0.001
New CVD cases, <i>n</i> (%)	61 (17.8)	188 (12.3)	0.007
Age, years	46.4 ± 12.4	43.5 ± 13.5	<0.001
Male sex, <i>n</i> (%)	222 (64.7)	696 (45.4)	<0.001
Smoking, <i>n</i> (%)	211 (61.5)	822 (53.7)	0.009
Education, years of school	12.3 ± 3.9	12.4 ± 3.6	0.88
Body mass index, kg/m ²	27.4 ± 4.7	25.8 ± 4.4	<0.001
Waist circumference, cm	95 ± 14	88 ± 15	<0.001
Family history of diabetes, <i>n</i> (%)	77 (22.4)	308 (20.1)	0.18
Hypertensive subjects, <i>n</i> (%)	125 (36.4)	395 (25.8)	<0.001
Hypercholesterolemic subjects, <i>n</i> (%)	185 (53.9)	591 (38.6)	<0.001
Metabolic syndrome, <i>n</i> (%)	137 (39.9)	214 (14)	<0.001
Fasting glucose, mg/dl	107 ± 6	85 ± 9	<0.001
Fasting insulin, μU/ml	14.5 ± 1	12.2 ± 2.4	<0.001
HOMA-IR	3.8 ± 0.4	2.6 ± 0.5	<0.001
SBP, mmHg	127 ± 17	121 ± 18	<0.001
DBP, mmHg	82 ± 10	78 ± 12	<0.001
Total cholesterol, mg/dL	204 ± 40	192 ± 42	<0.001
HDL-cholesterol, mg/dL	46 ± 11	50 ± 15	<0.001
LDL-cholesterol, mg/dL	130 ± 36	121 ± 38	<0.001
Triglycerides, mg/dL	139 ± 110	110 ± 70	<0.001
Current smokers, <i>n</i> (%)	211 (61.5)	822 (53.7)	0.009
Physically active, <i>n</i> (%)	163 (47.5)	613 (40)	0.011

Data are presented as mean values and standard deviation or absolute and relative frequencies. P-values derived from independent samples test for the normally distributed variables and Mann-Whitney test for the non-normally distributed variables (i.e., years of school, triglycerides, fasting glucose, fasting insulin, homa-ir), or chi-square test for the categorical variables. IFG = impaired fasting glucose; CVD = cardiovascular disease; HDL = high-density lipoprotein, LDL = low-density

lipoprotein; HOMA-IR = homeostasis model assessment-insulin resistance; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure.

Participants' baseline characteristics by prediabetes status

Subjects with IFG were more likely to be males, older, smokers, hypertensive and hypercholesterolemic and to have increased BMI and waist circumference compared with subjects with normal glucose values at baseline (**Table 1**). IFG status at baseline was associated with increased blood pressure, total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides, as well as with decreased HDL cholesterol levels (**Table 1**).

Baseline characteristics of participants with IFG by level of adherence to the Mediterranean diet

Demographic and clinical characteristics of the participants with IFG by adherence to the Mediterranean diet status are presented in **Table 2**. As the level of adherence to Mediterranean diet increased, participants were more likely to be females, younger and to have decreased BMI and waist circumference. Hypertension and hypercholesterolemia were less frequent. Additionally, systolic/diastolic blood pressure, total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides were lower, whereas HDL cholesterol was higher (**Table 2**).

Table 2. Baseline lifestyle and biochemical variables of participants with IFG according to the level of adherence to the Mediterranean Diet (n=343).

	Level of adherence to the Mediterranean diet			p
	MedDietScore <25, n=151	MedDietScore 26 – 35, n=120	MedDietScore >35, n=72	
Diabetes cases, n (%)	46 (40)	21 (19)	4 (7)	<0.001
CVD cases, n (%)	43 (29)	15 (13)	3 (4)	<0.001
Death, n (%)	10 (7)	2 (2)	2 (3)	0.10

Age, years	52.6 ± 11.3	45.0 ± 10.0**	35.9 ± 10.5**	<0.001
Male sex, n (%)	126 (83)	79 (66)	17 (24)	<0.001
Education, years of school	11.9 ± 4.2	12.0 ± 3.9	13.3 ± 2.9	0.107
Body mass index, kg/m ²	30.2 ± 4.6	26.3 ± 2.9**	23.3 ± 3.3**	<0.001
Waist circumference, cm	103 ± 12	92 ± 12**	82 ± 11**	<0.001
Family history of diabetes, n (%)	40 (31)	22 (22)	15 (25)	0.34
Hypertension, n (%)	75 (54)	36 (32)	14 (22)	<0.001
Hypercholesterolemia, n (%)	90 (60)	70 (58)	25 (35)	0.001
Metabolic syndrome, n (%)	90 (60)	36 (30)	11 (15)	<0.001
SBP, mmHg	133 ± 17	126 ± 17*	118 ± 14**	<0.001
DBP, mmHg	85 ± 11	81 ± 10*	77 ± 9**	<0.001
Total cholesterol, mg/dL	210 ± 39	209 ± 41	185 ± 34**	<0.001
HDL-cholesterol, mg/dL	42 ± 10	48 ± 12**	51 ± 11**	<0.001
LDL-cholesterol, mg/dL	134 ± 37	133 ± 36	115 ± 30*	0.001
Triglycerides, mg/dL	166 ± 162	133 ± 75*	90 ± 45**	<0.001
Current smokers, n (%)	97 (64)	73 (61)	41 (57)	0.56
Physically active, n (%)	68 (45)	60 (50)	35 (49)	0.70
Fasting glucose, mg/dL	108 ± 6	106 ± 6*	105 ± 5**	<0.001
Fasting insulin, μU/mL	15.0 ± 0.8	14.4 ± 0.9**	13.4 ± 0.8**	<0.001
HOMA-IR	4.0 ± 0.4	3.8 ± 0.4**	3.5 ± 0.3**	<0.001

*p<0.05 and **p<0.001 from post-hoc analyses using the Bonferroni rule, using small adherence to the Mediterranean Diet as the reference category, or from the Mann-Whitney test (every two groups) for non-normally distributed variables. IFG = impaired fasting glucose; CVD = cardiovascular disease; HDL = high-density lipoprotein, LDL = low-density lipoprotein; HOMA-IR = homeostasis model assessment-insulin resistance; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure.

10-year diabetes incidence and adherence to the Mediterranean Diet

The 10-year incidence of diabetes in subjects with IFG at baseline was n=46 (40%) cases among participants away from the Mediterranean diet, n=21 (19%) among participants with medium adherence and n=4 (7%) in participants with high adherence (**Table 2**). Thus, the incidence of diabetes in patients with IFG with high adherence to Mediterranean diet was similar to that observed in subjects with normal glucose levels. Participants who did not develop diabetes within the 10-year follow-up period were similarly distributed among the three Mediterranean diet groups (33%, 42% and 25% for low, medium and high adherence), whereas participants who developed diabetes were mostly away from the pattern (65%, 30% and 5% for the three groups respectively).

In order to control for potential confounding, multi-adjusted analysis was performed through nested models. In age-sex adjusted model (**Table 3, model 1**) a significant inverse association in relation to 10-year incidence of diabetes was observed for participants with both medium and high, compared to low, adherence to Mediterranean diet (OR= 0.33, 95%CI: 0.16-0.87 and OR= 0.10, 95%CI: 0.03-0.37, respectively). This finding remained significant even after controlling for family history of diabetes and cardiovascular risk factors (i.e., hypertension, hypercholesterolemia and smoking status) (**Table 3, model 2**), educational status and physical activity status (**Table 3, model 3**) and waist circumference category (**Table 3, model 4**).

Table 3. Results from multiple logistic regression models that evaluated the adherence to the Mediterranean Diet as well as other characteristics of participants with impaired fasting glucose, in relation to 10-year incidence of diabetes (n=279).

	Odds Ratio for <i>MedDietScore</i> (per 1 unit)	Level of adherence to the Mediterranean diet		
		<i>MedDietScore</i> <25, n=114	<i>MedDietScore</i> 26 – 35, n=108	<i>MedDietScore</i> >35, n=57
<i>Model 1</i>	0.98 (0.93-1.03)	<i>Ref</i>	0.33 (0.16-0.67)	0.10 (0.03-0.37)
<i>Model 2</i>	0.99 (0.93-1.04)	<i>Ref</i>	0.33 (0.14-0.68)	0.11 (0.03-0.50)
<i>Model 3</i>	0.98 (0.92-1.04)	<i>Ref</i>	0.34 (0.14-0.83)	0.12 (0.03-0.54)

<i>Model 4</i>	0.99 (0.93-1.05)	<i>Ref</i>	0.31 (0.13-0.83)	0.13 (0.03-0.63)
----------------	------------------	------------	------------------	------------------

[†]Results of logistic regression models are presented as odds ratios and the corresponding confidence interval.

Model 1: Adjusted for age and sex.

Model 2: Adjusted for the above, family history of diabetes and cardiovascular disease risk factors (smoking, hypertension and hypercholesterolemia).

Model 3: Adjusted for the above plus educational status (years of school) and physical activity status.

Model 4: Adjusted for the above plus waist circumference category (women >80 cm, men >94 cm).

To identify which components of Mediterranean diet may contribute the most to the observed association between high adherence and diabetes, all Mediterranean diet components were added to model 4, sequentially. The three components with the lowest values were fruits, poultry and monounsaturated fatty acids (MUFAs) (with -2LogLikelihood values equal to 66.6, 68.2 and 68.6, respectively).

10-year CVD incidence and adherence to the Mediterranean Diet

The 10-year incidence of CVD in subjects with IFG at baseline was n=43 (29%) cases among participants away from the Mediterranean diet, n=15 (13%) among participants with medium adherence and n=3 (4%) in the high adherence group ($p<0.001$) (**Table 2**). Thus, the incidence of CVD in patients with IFG and medium/high adherence to Mediterranean diet was similar to that observed in subjects with normal glucose levels.

The protective effect of the high adherence to Mediterranean diet on the 10-year CVD incidence was also controlled for potential confounding. The crude age- and sex-adjusted model showed a non-significant inverse association for both medium (OR 0.55, 95% CI 0.27-1.15) and high (OR 0.28, 0.07-1.12, $p = 0.07$) adherence compared to low adherence to Mediterranean diet (**Table 4, model 1**). However, in a model that included cardiovascular risk factors (smoking,

hypercholesterolemia and hypertension), education, physical activity and waist circumference (in cm), medium (OR 0.49, 95% CI 0.16-0.96) and high adherence (OR 0.18, 95% CI 0.04-0.84) were both significantly protective in relation to 10-year incidence of CVD compared with low adherence (**Table 4, model 5**).

Table 4. Results from multiple logistic regression models that evaluated the adherence to the Mediterranean Diet as well as other characteristics of participants with impaired fasting glucose, in relation to 10-year incidence of cardiovascular disease (n=343).

	Odds Ratio for <i>MedDietScore</i> (per 1 unit)	Level of adherence to the Mediterranean diet		
		<i>MedDietScore</i> <25, n=151	<i>MedDietScore</i> 26 – 35, n=120	<i>MedDietScore</i> >35, n=72
<i>Model 1</i>	0.98 (0.93-1.04)	<i>Ref</i>	0.55 (0.27-1.15)	0.28 (0.07-1.12)
<i>Model 2</i>	0.97 (0.91-1.03)	<i>Ref</i>	0.59 (0.27-1.28)	0.28 (0.07-1.15)
<i>Model 3</i>	0.97 (0.91-1.03)	<i>Ref</i>	0.61 (0.28-1.34)	0.32 (0.08-1.32)
<i>Model 4</i>	0.97 (0.91-1.03)	<i>Ref</i>	0.56 (0.24-1.32)	0.28 (0.06-1.27)
<i>Model 5</i>	0.96 (0.90-1.02)	<i>Ref</i>	0.39 (0.16-0.96)	0.18 (0.04-0.84)

Model 1: Adjusted for age and sex.

Model 2: Adjusted for age, sex and cardiovascular disease risk factors (smoking, hypertension and hypercholesterolemia).

Model 3: Adjusted for the above plus educational status (years of school) and physical activity status.

Model 4: Adjusted for the above plus waist circumference category (men>94 cm, women >80 cm).

Model 5: Adjusted as model 3 plus waist circumference (in cm).

It should be mentioned that participants aged <30 years (n = 30) followed a close pattern to Mediterranean diet (70% high adherence) compared with those aged ≥30 years (n = 313, low adherence 47.2%). In the subgroup of participants aged ≥30 years, the age- and sex-adjusted crude model showed a significant protective

effect of high adherence to Mediterranean diet compared with the low adherence (**Table 5, model 1**). This finding remained significant even after controlling for cardiovascular risk factors (i.e., hypertension, hypercholesterolemia and smoking status) (**Table 5, model 2**); as well as, educational level, physical activity status and waist circumference (**Table 5, model 5**).

Table 5. Results from multiple logistic regression models that evaluated the adherence to the Mediterranean Diet as well as other characteristics of participants with impaired fasting glucose aged ≥ 30 years in relation to 10-year incidence of cardiovascular disease (n=313).

	Odds Ratio for <i>MedDietScore</i> (per 1 unit)	Level of adherence to the Mediterranean diet		
		<i>MedDietScore</i> <25, n=148	<i>MedDietScore</i> 26 – 35, n=114	<i>MedDietScore</i> >35, n=51
<i>Model 1</i>	0.98 (0.93-1.04)	<i>Ref</i>	0.54 (0.26-1.13)	0.19 (0.04-0.95)
<i>Model 2</i>	0.97 (0.91-1.03)	<i>Ref</i>	0.58 (0.27-1.27)	0.19 (0.04-0.95)
<i>Model 3</i>	0.97 (0.91-1.03)	<i>Ref</i>	0.60 (0.27-1.34)	0.21 (0.04-1.09)
<i>Model 4</i>	0.97 (0.91-1.03)	<i>Ref</i>	0.57 (0.24-1.36)	0.20 (0.04-1.08)
<i>Model 5</i>	0.96 (0.89-1.02)	<i>Ref</i>	0.37 (0.15-0.93)	0.12 (0.02-0.68)

Model 1: Adjusted for age and sex.

Model 2: Adjusted for the above and cardiovascular disease risk factors (smoking, hypertension and hypercholesterolemia).

Model 3: Adjusted for the above plus educational status (years of school) and physical activity status.

Model 4: Adjusted for the above plus waist circumference category (women >80 cm, men >94 cm).

Model 5: Adjusted as model 3 plus waist circumference (in cm).

⁺Results of logistic regression models are presented as odds ratios and the corresponding confidence interval.

To identify which components of Mediterranean diet contribute the most to the observed inverse association between high adherence and CVD, all

Mediterranean diet components were added to model 5, one by one, and -2Loglikelihood values were compared; with lowest values indicating better predictive ability. The three components with the lowest values were MUFAs, vegetables and full-fat dairy products with -2Loglikelihood values equal to 89.58, 91.13 and 91.26, respectively.

Competing risks (diabetes or/and CVD outcome)

In order to further explore the role of prediabetes in the future development of either diabetes mellitus or/and CVD hard endpoints, independently of the level of adherence to Mediterranean diet, multivariable multinomial logistic regression models were performed for the combined outcome (healthy, diabetes, CVD, diabetes and CVD). Confounding bias was reduced by adjusting for age, gender, smoking status, physical activity status, presence of hypertension and hyperlipidemia. The presence of prediabetes at baseline was associated with significant increase in developing diabetes mellitus and the composite outcome risk, but not with CVD risk alone. The higher level of adherence to Mediterranean diet (3rd tertile vs. 1st tertile) was associated with significant reduction for all outcomes, whereas moderate level of adherence (2nd tertile vs. 1st tertile) led to significant reduction only for the composite (diabetes and CVD outcome) event risk (**Table 6**).

Table 6. Multinomial logistic regression models assessing the role of prediabetes' presence and Mediterranean diet adherence level for competing and composite events vs. healthy status at the end of the follow-up period ($n=817$).

	OR for Diabetes (95% CI)	OR for CVD (95% CI)	OR for diabetes and CVD (95% CI)
Prediabetes at baseline (yes vs. no)	3.43 (2.17, 5.44)	1.08 (0.63, 1.85)	3.06 (1.49, 6.31)
MedDietScore tertiles			
1 st tertile	Ref	Ref	Ref
2 nd tertile	0.60 (0.35, 1.00)	0.67 (0.40, 1.12)	0.16 (0.06, 0.43)

	1.02)	1.12)	
<i>3rd tertile</i>	0.29 (0.13,	0.43 (0.19,	0.05 (0.01, 0.40)
	0.65)	0.96)	

Model adjusted for age, sex, smoking, physical activity, history of hypertension and hyperlipidemia.

OR = odds ratio; CVD = cardiovascular disease.

DISCUSSION

Mediterranean diet is a healthy dietary pattern that is associated with improvement of CVD risk factors and other health benefits (Martinez-Gonzalez et al., 2015; Psaltopoulou et al., 2013). The present work extended previous results from the ATTICA study by examining the association of Mediterranean diet on the 10-year diabetes and CVD incidence in subjects with prediabetes (IFG). It was observed a reduction of the 10-year diabetes risk, by almost 70%, with medium adherence to Mediterranean pattern and a greater than 85% reduction with high adherence. Moreover, we observed a decrease in CVD incidence by almost 60% and by over 80% with medium and high adherence to Mediterranean diet, respectively, especially in subjects aged >30 years old. These results show for the first time that even subjects with IFG may benefit from a healthy Mediterranean dietary pattern.

Prediabetes is considered a risk factor for the development of diabetes (Leiva et al., 2014). In the present study, subjects with IFG had an increased by 2.5 times 10-year incidence of diabetes compared with subjects with normal glucose values. Furthermore, multivariable multinomial logistic regression analyses showed that the presence of prediabetes at baseline was associated with significant increase in developing diabetes mellitus, even when adjusted for age, gender, smoking status, physical activity status, presence of hypertension and hyperlipidemia. Main pathophysiological mechanisms linking IFG with incident diabetes is increased hepatic insulin resistance and decreased first-phase (0–10 min) insulin secretory response to intravenous glucose. However, many IFG patients also have IGT, exhibiting a defect in both early and late-phase insulin secretion (Abdul-Ghani et al., 2006).

The increased risk of diabetes was substantially reduced in IFG subjects with medium and high adherence to Mediterranean diet, resulting in a similar and lower, respectively, diabetes incidence compared with subjects having normal glucose levels at baseline. As mentioned, a recently analysis of the 10-year results of the ATTICA cohort study revealed a decreased diabetes risk by 49% and 62%, respectively, with medium and high adherence to Mediterranean diet in the general non-diabetic population (Koloveryou et al., 2015). The present results show that the protective effect of Mediterranean diet is even stronger in subjects with prediabetes, suggesting that this dietary pattern is protective in the whole spectrum of non-diabetic subjects and especially in subjects with prediabetes. The protective effect of Mediterranean diet against the development of diabetes has been consistently shown and various mechanisms, such as improvement of insulin sensitivity, reduction of endothelial dysfunction and inflammatory markers and increase of antioxidant markers, have been implicated (Esposito et al., 2015; Esposito et al., 2004). The antidiabetic effect of Mediterranean diet in the whole non-diabetic population of the ATTICA cohort was mediated by attenuation of inflammation and enhancement of total antioxidant capacity (Koloveryou et al., 2015). We further examined the components of the Mediterranean diet that play the major protective role in subjects with prediabetes. These analyses revealed that among Mediterranean diet components, fruits, poultry and MUFAs were the most protective. Fruits have increased antioxidant capacity and have been associated with reduction of oxidative stress, which has been implicated in the impairment of pancreatic b-cell's capacity for insulin production and secretion (Evans et al., 2003). The consumption of more fruits and poultry has also been associated with less low-grade inflammation (van Bussel et al., 2015). Additionally, MUFAs have been related with increased anti-inflammatory status as well an antidiabetic effect through increased GLP-1 secretion, which may play a role in the delay of diabetes onset (Rocca et al., 2001). However, Mediterranean dietary pattern contains additional dietary components that may have protective role, such as moderate alcohol consumption, which is related to increased insulin sensitivity and decreased fasting glucagon concentration (Bonnet et al., 2012).

Prediabetes has been associated with CVD risk factor clustering (Filippatos, Rizos, Gazi, et al., 2013; Filippatos, Rizos, Tsimihodimos, et al., 2013). In the present study subjects with IFG had an adverse metabolic profile compared with those with normal glucose levels, but, consistently with previous reports (Grosso et al., 2014), this was attenuated by a medium and especially a high adherence to the Mediterranean dietary pattern. Additionally to the effects on diabetes incidence, the effect of Mediterranean diet on 10-year CVD incidence in subjects with prediabetes was further examined. The results showed that the increased adherence to the Mediterranean diet was associated with decreased risk of CVD in prediabetic subjects, even after adjustment for known CVD risk factors. The adoption of the Mediterranean diet is associated with improvements in lipid profile, blood pressure and other well-known CVD risk factors (Gotsis et al., 2015). Additionally, Mediterranean diet is rich in antioxidant and anti-inflammatory molecules and has been related with reduction of the expression of several proatherogenic genes involved in vascular inflammation, foam cell formation and thrombosis and increase of serum markers of atheroma plaque stability (Casas et al., 2014; Llorente-Cortes et al., 2010). Furthermore, certain components of Mediterranean diet may play a significant role in CVD prevention. The analysis showed that MUFAs had the best predictive ability of CVD incidence. In this context, olive oil consumption has been associated with reduction of CVD incidence in individuals at high cardiovascular risk, an effect that may be attributed to its antioxidant and anti-inflammatory effects (Guasch-Ferre et al., 2014).

Prediabetes has been associated with an adverse cardiometabolic profile and, although not consistently, with CVD incidence and mortality (Barr et al., 2007). Our analyses showed that the presence of IFG is associated with the development of diabetes and the combined outcome of diabetes and CVD, but not with CVD alone. This suggests that the association of IFG with CVD is mainly driven by the development of diabetes, a finding that should be taken into account in future studies. Various non-drug and drug-based approaches are effective for the prevention of diabetes in prediabetic subjects but their effects in relation with CVD incidence are not similarly positive (Hopper et al., 2011). The present study showed for the first time that a Mediterranean dietary pattern is protective against both Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 72 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

diabetes and CVD in subjects with IFG. However, the analysis revealed that medium adherence of prediabetic patients to the Mediterranean diet is protective only for the combined outcome of diabetes and CVD, whereas a high adherence is protective against all outcomes, a finding suggesting that efforts should be made for prediabetic patients to closely follow the Mediterranean dietary pattern in order to gain its full benefits.

Limitations

This study has some limitations that should be taken into account. First, only fasting plasma glucose levels were available and hence the number of patients having both IFG and IGT could not be determined. Since the date of diabetes diagnosis and not the exact time of diabetes onset was known in most cases, hazard ratios were estimated through odds ratios, which may have over-estimated the true effect. However, odds ratio is suggested to be an accurate estimate (converges) of the relative risk in the case of low frequency diseases. Furthermore, considering that individuals with CVD were excluded at baseline, as well as the possibility of misclassification of diabetes status for patients interviewed by phone, an underestimation of diabetes incidence may have been observed. Observational studies using semi-quantitative questionnaires have the possibility of an inaccurate evaluation of dietary habits with possible underreporting and misclassification. Finally, the possibility that some participants might have changed their dietary habits during the long follow-up of 10 years, without timely information updates, should also be acknowledged.

CONCLUSIONS

The present study builds on the findings of previous analyses of the ATTICA study showing a protective effect of Mediterranean diet on diabetes risk, but also expands those findings by examining its role in CVD prevention in subjects with prediabetes. It confirms the favorable effect of the high adherence to Mediterranean dietary pattern against diabetes and CVD incidence in subjects with impaired fasting glucose. The reported results point out the increased diabetes and CVD risk and underline the crucial role of Mediterranean diet for the primary prevention of prediabetic subjects.

REFERENCES

- Abdul-Ghani, M. A., Tripathy, D., & DeFronzo, R. A. (2006). Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*, 29(5), 1130-1139.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. (2014). *Diabetes Care*, 37 Suppl 1, S14-80.
- Barr, E. L., Zimmet, P. Z., Welborn, T. A., Jolley, D., Magliano, D. J., Dunstan, D. W., Cameron, A. J., Dwyer, T., Taylor, H. R., Tonkin, A. M., Wong, T. Y., McNeil, J., & Shaw, J. E. (2007). Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation*, 116(2), 151-157.
- Bonnet, F., Disse, E., Laville, M., Mari, A., Hojlund, K., Anderwald, C. H., Piatti, P., & Balkau, B. (2012). Moderate alcohol consumption is associated with improved insulin sensitivity, reduced basal insulin secretion rate and lower fasting glucagon concentration in healthy women. *Diabetologia*, 55(12), 3228-3237.
- Casas, R., Sacanella, E., Urpi-Sarda, M., Chiva-Blanch, G., Ros, E., Martinez-Gonzalez, M. A., Covas, M. I., Rosa Ma, L.-R., Salas-Salvado, J., Fiol, M., Aros, F., & Estruch, R. (2014). The effects of the mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. A randomized trial. *PLoS One*, 9(6), e100084.
- Esposito, K., Chiodini, P., Maiorino, M. I., Bellastella, G., Panagiotakos, D., & Giugliano, D. (2014). Which diet for prevention of type 2 diabetes? A meta-analysis of prospective studies. *Endocrine*, 47(1), 107-116.
- Esposito, K., Maiorino, M. I., Bellastella, G., Chiodini, P., Panagiotakos, D., & Giugliano, D. (2015). A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*, 5(8), e008222.
- Esposito, K., Marfella, R., Ciotola, M., Di Palo, C., Giugliano, F., Giugliano, G., D'Armiento, M., D'Andrea, F., & Giugliano, D. (2004). Effect of a

- mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*, 292(12), 1440-1446.
- Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A., & Grodsky, G. M. (2003). Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*, 52(1), 1-8.
- Filippatos, T. D., Rizos, E. C., Gazi, I. F., Lagos, K., Agouridis, D., Mikhailidis, D. P., & Elisaf, M. S. (2013). Differences in metabolic parameters and cardiovascular risk between American Diabetes Association and World Health Organization definition of impaired fasting glucose in European Caucasian subjects: a cross-sectional study. *Arch Med Sci*, 9(5), 788-795.
- Filippatos, T. D., Rizos, E. C., Tsimihodimos, V., Gazi, I. F., Tselepis, A. D., & Elisaf, M. S. (2013). Small high-density lipoprotein (HDL) subclasses are increased with decreased activity of HDL-associated phospholipase A(2) in subjects with prediabetes. *Lipids*, 48(6), 547-555.
- Gazi, I., Tsimihodimos, V., Filippatos, T. D., Saougos, V. G., Bairaktari, E. T., Tselepis, A. D., & Elisaf, M. (2006). LDL cholesterol estimation in patients with the metabolic syndrome. *Lipids Health Dis*, 5, 8.
- Gotsis, E., Anagnostis, P., Mariolis, A., Vlachou, A., Katsiki, N., & Karagiannis, A. (2015). Health benefits of the Mediterranean Diet: an update of research over the last 5 years. *Angiology*, 66(4), 304-318.
- Grosso, G., Pajak, A., Mistretta, A., Marventano, S., Raciti, T., Buscemi, S., Drago, F., Scalfi, L., & Galvano, F. (2014). Protective role of the Mediterranean diet on several cardiovascular risk factors: evidence from Sicily, southern Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 24(4), 370-377.
- Guasch-Ferre, M., Hu, F. B., Martinez-Gonzalez, M. A., Fito, M., Bullo, M., Estruch, R., Ros, E., Corella, D., Recondo, J., Gomez-Gracia, E., Fiol, M., Lapetra, J., Serra-Majem, L., Munoz, M. A., Pinto, X., Lamuela-Raventos, R. M., Basora, J., Buil-Cosiales, P., Sorli, J. V., Ruiz-Gutierrez, V., Martinez, J. A., & Salas-Salvado, J. (2014). Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med*, 12, 78.

Hopper, I., Billah, B., Skiba, M., & Krum, H. (2011). Prevention of diabetes and reduction in major cardiovascular events in studies of subjects with prediabetes: meta-analysis of randomised controlled clinical trials. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 18(6), 813-823.

International Diabetes Federation. IDF DIABETES ATLAS Sixth edition 2013.

Katsouyanni, K., Rimm, E. B., Gnardellis, C., Trichopoulos, D., Polychronopoulos, E., & Trichopoulou, A. (1997). Reproducibility and relative validity of an extensive semi-quantitative food frequency questionnaire using dietary records and biochemical markers among Greek schoolteachers. *Int J Epidemiol*, 26 Suppl 1, S118-127.

Koloverou, E., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Chryschoou, C., Georgousopoulou, E. N., Grekas, A., Christou, A., Chatzigeorgiou, M., Skoumas, I., Tousoulis, D., & Stefanadis, C. (2015). Adherence to Mediterranean diet and 10-year incidence (2002-2012) of diabetes: correlations with inflammatory and oxidative stress biomarkers in the ATTICA cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*, Epub ahead of print.

Koloverou, E., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Chryschoou, C., Georgousopoulou, E. N., Pitaraki, E., Metaxa, V., & Stefanadis, C. (2014). 10-year incidence of diabetes and associated risk factors in Greece: the ATTICA study (2002-2012). *Rev Diabet Stud*, 11(2), 181-189.

Leiva, E., Mujica, V., Orrego, R., Wehinger, S., Soto, A., Icaza, G., Vasquez, M., Diaz, L., Andrews, M., & Arredondo, M. (2014). Subjects with impaired fasting glucose: evolution in a period of 6 years. *J Diabetes Res*, 2014, 710370.

Llorente-Cortes, V., Estruch, R., Mena, M. P., Ros, E., Gonzalez, M. A., Fito, M., Lamuela-Raventos, R. M., & Badimon, L. (2010). Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 208(2), 442-450.

Martinez-Gonzalez, M. A., Salas-Salvado, J., Estruch, R., Corella, D., Fito, M., & Ros, E. (2015). Benefits of the Mediterranean Diet: Insights from the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis*, 58(1), 50-60.

Moutzouri, E., Tsimihodimos, V., Rizos, E., & Elisaf, M. (2011). Prediabetes: to treat or not to treat? *Eur J Pharmacol*, 672(1-3), 9-19.

Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 76 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

- Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., & Stefanadis, C. (2006). Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 16(8), 559-568.
- Pitsavos, C., Panagiotakos, D. B., Chryschoou, C., & Stefanadis, C. (2003). Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health*, 3, 32.
- Psaltopoulou, T., Sergentanis, T. N., Panagiotakos, D. B., Sergentanis, I. N., Kosti, R., & Scarmeas, N. (2013). Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol*, 74(4), 580-591.
- Rocca, A. S., LaGreca, J., Kalitsky, J., & Brubaker, P. L. (2001). Monounsaturated fatty acid diets improve glycemic tolerance through increased secretion of glucagon-like peptide-1. *Endocrinology*, 142(3), 1148-1155.
- van Bussel, B. C., Henry, R. M., Ferreira, I., van Greevenbroek, M. M., van der Kallen, C. J., Twisk, J. W., Feskens, E. J., Schalkwijk, C. G., & Stehouwer, C. D. (2015). A healthy diet is associated with less endothelial dysfunction and less low-grade inflammation over a 7-year period in adults at risk of cardiovascular disease. *J Nutr*, 145(3), 532-540.

4.3 Εκτίμηση της συσχέτισης των ανθρωπομετρικών παραμέτρων με τα καρδιαγγειακά συμβάντα στο γενικό ελληνικό πληθυσμό

Η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στους 2020 συμμετέχοντες που βρέθηκαν στο δεκαετή επανέλεγχο ήταν 15,7%. Η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου αυξανόταν ανάλογα με την κατηγορία του ΔΜΣ (φυσιολογικό, υπέρβαρο, παχυσαρκία) κατά την έναρξη της μελέτης τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες ($p_{\text{trend}} < 0.001$). Ο ΔΜΣ $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ συσχετιζόταν με αυξημένο δεκαετή κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου (ΣΚ 1,69, 95%ΔΕ 1,14-2,50) σε σύγκριση με ΔΜΣ $< 25 \text{ kg/m}^2$, ακόμη και έπειτα από διόρθωση ως προς την ηλικία και γνωστούς παράγοντες κινδύνου. Σε όλο το δείγμα της μελέτης, ο ΔΜΣ, η περίμετρος μέσης, και ο λόγος περιμέτρου μέσης/ισχίων συσχετιζόνταν ανεξάρτητα με το δεκαετή κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (διορθωμένος ΣΚ για αύξηση κατά 1 σταθερή απόκλιση 1.24, 1.23, 1.25, αντίστοιχα).

Παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη δεκαετή επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου ανάμεσα στους άνδρες (19.7%) και τις γυναίκες (11.7%, $p < 0.001$). Όλες οι συσχετίσεις ανάμεσα στους ανθρωπομετρικούς δείκτες και τη δεκαετή επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου ήταν ισχυρότερες στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες. Επιπρόσθετα, στους άνδρες παρέμενε η ανεξάρτητη (μετά από διόρθωση ως προς πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου) συσχέτιση του ΔΜΣ και της δεκαετούς επίπτωσης καρδιαγγειακής νόσου.

Αξίζει να αναφερθεί ότι όταν στις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε ο αυτό-αναφερόμενος ΔΜΣ κατά την έναρξη της μελέτης, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με την επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου.

Modeling anthropometric indexes in relation to 10-year incidence of cardiovascular disease, among apparently healthy individuals: The ATTICA study

Manuscript submitted for publication.

Theodosios D Filippatos¹, Demosthenes B Panagiotakos¹, Ekavi N. Georgousopoulou¹, Christina Chrysohoou², Georgia-Maria Kouli¹, Mary Yannakoulia¹, Dimitrios Tousoulis², Christodoulos Stefanadis², Christos Pitsavos²; and the ATTICA Study group

¹Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Science and Education, Harokopio University, Athens, Greece; ²First Cardiology Clinic, School of Medicine, University of Athens, Greece

ABSTRACT

The objective of the study was to model if anthropometric indexes at baseline are independently associated with 10-year cardiovascular disease (CVD) risk. During 2001-2, $n=3,042$ adults without any clinical evidence of CVD or cancer, living in Attica area, Greece, were enrolled in the ATTICA study. The sampling was random, multi-stage and included information about various socio-demographic, lifestyle (diet, exercise, smoking etc), biochemical and clinical characteristics. In 2011-12 the 10-year follow-up performed in $n=2,020$ participants that were allocated. The 10-year incidence of CVD was 15.7%. CVD incidence was gradually increasing according to body mass index (BMI) category (normal weight, overweight, obese) in both men and women. Baseline $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ was related with significantly increased 10-year CVD risk compared with $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$, even after adjustment for age and known CVD risk factors. In the whole sample, baseline BMI, waist circumference and waist/hip ratio were independently associated with the 10-year CVD risk (odds ratio for increase per 1-standard deviation 1.24, 1.23, 1.25, respectively) in multi-adjusted models. When the results examined by gender, all associations were stronger in men compared with women; additionally, the independent association of baseline BMI

Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 79 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλίππατος

with the 10-year CVD risk was evident in men. The baseline self-reported BMI was not associated with the 10-year CVD risk. These results indicate that anthropometric indexes are independently associated with 10-year CVD risk in a representative sample of general population.

Key words: anthropometric indexes; cardiovascular disease; body weight; body mass index; waist circumference; obesity

INTRODUCTION

Obesity has received epidemic proportions producing many harmful health, psychosocial and economic consequences. More than one-third of U.S. adults has obesity and their annual medical costs per person were \$1,429 higher than those of normal weight (Finkelstein et al., 2009). In Greece, the ATTICA cohort highlighted a prevalence of overweight and obesity of 53% and 20% in men and 31% and 15% in women at 2004, respectively, in the general population, values with increasing trend (Panagiotakos et al., 2004; Yannakoulia et al., 2009). Similar to obesity trends, cardiovascular disease (CVD) rates are increasing and consists a major public health problem with great economic consequences. CVD is the leading global cause of death, accounting for more than 17.3 million deaths per year and producing a total cost greater than \$316.6 billion (Mozaffarian et al., 2016). In Greece, the 10-year CVD incidence, as previously shown in the ATTICA cohort study, was 19.7% in men and 11.7% in women (Panagiotakos, Georgousopoulou, Pitsavos, et al., 2015). These increasing rates accentuate the need to find easy-to-use and inexpensive measures for discrimination of subjects with high CVD risk. Anthropometric indexes, especially body mass index, are easy to obtain, non-expensive, non-invasive and repeatable measures of adiposity. Increased body weight and body mass index (BMI) are associated with increased risk of diabetes mellitus, insulin resistance, hyperlipidemia and hypertension (Lavie et al., 2016). In this context, increased BMI can consider as a risk marker of CVD, since it related with the development of comorbidities that increase CVD risk. However, less evidence exists regarding the effect of obesity *per se* on the long-term CVD risk (Lavie et al., 2009).

Aim of the present work was to assess, under the context of the ATTICA study (Pitsavos et al., 2003), if anthropometric indexes at baseline are independently associated with the 10-year incidence of CVD, in a sample from the general adult population.

METHODS

Study design

The “ATTICA” study, a health and nutrition survey, was carried out in the province of Attica (including 78% urban and 22% rural areas) during 2001-02 (Pitsavos et al., 2003). The sampling was random, multistage and based on the age/sex distribution of the province of Attica provided by the Greek National Statistical Service. A total of 4,056 inhabitants, not living in institutions, from the above area were randomly selected, of which 3,042 agreed to participate (75% participation rate); 1514 of the participants were men and 1528 were women. All participants were interviewed by trained personnel (cardiologists, other physicians, dieticians and nurses), on the basis of a standard questionnaire.

The study approved by the Medical Research Ethics Committee of the First Cardiology Clinic of Athens University and carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (1989) of the World Medical Association. All participants informed about the aims and procedures of the study and gave their consent.

Baseline measurements

At baseline, demographic characteristics (age, sex, mean annual income and years of school as proxy of social status), detailed medical history, dietary and other lifestyle habits, such as smoking and habitual/leisure time physical activity, and food consumption were recorded. Smoking defined as smoking of at least one cigarette per day during the past year or recent discontinuation of smoking (during the previous year). As regards anthropometric indices, height measured to the nearest 0.5 cm, without shoes, and body weight to the nearest 100 g, without shoes, wearing light clothing. BMI calculated as weight (in Kg) divided by height (in m squared). Based on the World Health Organization classification, overweight was defined as BMI between 25 and 29.9 kg/m², while obesity as BMI ≥30 kg/m². Waist circumference measured on bare skin during midrespiration between the 10th rib

Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 81 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

and the iliac crest. Hip girth measured at the maximal circumference of the buttocks (Pitsavos et al., 2003).

Arterial blood pressure measured three times at the right arm at the end of the physical examination with subject at sitting position for at least 30 minutes. Patients whose average blood pressure levels were greater or equal to 140/90 mmHg or taking antihypertensive drugs classified as having hypertension. Hypercholesterolemia was defined as total serum cholesterol levels >200 mg/dl or the use of lipid-lowering agents. Diagnosis of diabetes type 2 was based on the criteria of American Diabetes Association (ADA), i.e., fasting blood glucose >125 mg/dL or the use of antidiabetic medication.

10-year follow-up

During 2011-2012, the 10-year follow-up performed. Of the $n=3,042$ participants participated at baseline, $n=2,583$ were allocated during the follow-up (85% participation rate). The re-examination was based on telephone interviews (80% of the participants) and on face-to-face interviews when telephone number was not available. The re-examination included self-reported information on vital status (death from any cause or due to CVD), development of coronary heart disease (CHD) or other metabolic conditions among people who did not have these disorders at baseline, body weight and height and changes in lifestyle habits, including dietary intake. Participants with no data regarding CVD status at the 10-year follow up were not included in the present analyses, yielding a working sample of $n=2,020$ participants with available data on CVD incidence. Thus, the working sample included $n=2,020$ subjects aged 45.2 ± 13.9 years.

Further details about the aims, baseline procedures and the 10-year follow-up of the ATTICA study have presented elsewhere (Kolovertou et al., 2014; Pitsavos et al., 2003).

Statistical analysis

Continuous variables presented as mean values $\pm$ standard deviation and categorical variables as frequencies. The likelihood for the development of CVD (dependent outcome) during the 10-year period, according to the participants' baseline anthropometric indexes and the baseline socio-demographic, lifestyle and

clinical characteristics (independent factors), was estimated using the odds ratio and their corresponding 95% confidence intervals (CIs) through multiple logistic regression analysis. Similarly, the likelihood for the development of CVD (dependent outcome) during the 10-year period, according to the participants' baseline weight category and the baseline socio-demographic, lifestyle and clinical characteristics (independent factors), was estimated using the odds ratio and their corresponding 95% CIs through multiple logistic regression analysis. Moreover, survival analyses using Cox Proportional Hazard models were also applied showing similar results, but it was preferred to present the results from the logistic models since they showed better goodness-of-fit. All reported *p*-values based on two-sided tests. SPSS version 21 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A.) software used for all the statistical calculations.

RESULTS

Baseline characteristics and 10-year CVD events' rate

A large proportion of the study sample were smokers and had hypercholesterolemia and hypertension at baseline (Table 1). The incidence of 10-year CVD was *n*=317 (15.7%); a significant difference in 10-year CVD incidence was observed between men [*n*=198 (19.7%)] and women [*n*=119 (11.7%)] (*p* for gender difference <0.001). Accordingly, subsequent analyses were for the whole sample as well as separately for men and women.

Table 1. Anthropometric and clinical characteristics of the sample at baseline examination of the ATTICA study during 2001-2 (*n*=2,020; Attica area, Greece).

Age, years	45.2±13.9
Gender (men/women)	1006/1014
Smoking, n (%)	1107 (54.8)
Education, years of school	12.2±3.8
Body mass index, kg/m ²	26.3±4.5
Waist circumference, cm	90.5±15.1

Diabetic subjects, n(%)	145 (7.2)
Hypertensive subjects, n (%)	598 (29.6)
Hypercholesterolemic subjects, n (%)	860 (42.6)

Anthropometric indexes at baseline and 10-year incidence of CVD

In the whole sample, body weight, BMI, waist circumference, waist/hip ratio, waist/height ratio and waist/hip/height ratio were associated independently of age with the 10-year CVD incidence. Moreover, body weight, BMI, waist circumference and waist/hip ratio were independently associated with 10-year CVD incidence in a model that included age, established CVD risk factors (smoking, diabetes, hypertension and hypercholesterolemia), educational status (years of school) and physical activity status (Table 2).

Table 2. Results from multiple logistic regression models that evaluated the effect of anthropometric indexes at baseline, in relation to 10-year incidence of cardiovascular disease (2001-2/2011-12; Attica area, Greece) in all subjects (n=2,020).

Anthropometric index		Odds ratio	
Body weight	Model 1	Per 1 kg	Per 1 SD
		1.02 (1.01-1.03)	1.43 (1.22-1.66)
	Model 2	Per 1 kg	Per 1 SD
		1.02 (1.01-1.03)	1.36 (1.16-1.59)
Body mass index	Model 1	Per 1 kg/m ²	Per 1 SD
		1.06 (1.03-1.09)	1.29 (1.13-1.48)
	Model 2	Per 1 kg/m ²	Per 1 SD
		1.05 (1.02-1.08)	1.24 (1.07-1.43)
Self-reported body mass index	Model 1	Per 1 kg/m ²	Per 1 SD
		1.03 (0.98-1.08)	1.10 (0.92-1.31)
	Model 2	Per 1 kg/m ²	Per 1 SD
		1.03 (0.98-1.10)	1.10 (0.91-1.33)

Waist circumference	Model 1	Per 1 cm	Per 1 SD
		1.02 (1.01-1.03)	1.38 (1.18-1.59)
	Model 2	Per 1 cm	Per 1 SD
		1.01 (1.00-1.03)	1.24 (1.06-1.44)
Waist/hip ratio	Model 1	Per 1 unit	Per 1 SD
		19.93 (5.53-71.73)	1.39 (1.20-1.60)
	Model 2	Per 1 unit	Per 1 SD
		7.62 (1.99-29.16)	1.24 (1.07-1.45)
Waist/height ratio	Model 1	Per 1 unit	Per 1 SD
		17.0 (3.1-92.2)	1.26 (1.18-1.36)
	Model 2	Per 1 unit	Per 1 SD
		5.9 (0.9-38.6)	1.16 (0.99-1.36)
Waist/hip/height ratio	Model 1	Per 1 unit	Per 1 SD
		Not applicable	1.37 (1.11-1.70)
	Model 2	Per 1 unit	Per 1 SD
		Not applicable	1.23 (0.99-1.55)

Model 1: Adjusted for age. Model 2: Adjusted for age, cardiovascular disease risk factors (smoking, diabetes mellitus, hypertension and hypercholesterolemia), educational status (years of school) and physical activity status. SD = standard deviation. [†]Results of logistic regression models are presented as odds ratios and the corresponding confidence interval.

When the effects of anthropometric indexes analyzed separately for men and women, an independent of age association between 10-year CVD incidence and body weight, BMI, waist circumference, waist/hip ratio and waist/height ratio in men, observed (Table 3). Additionally, the independent association between body weight and BMI remained even after adjustment for age, smoking status, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, educational and physical activity status (Table 3).

Table 3. Results from multiple logistic regression models that evaluated the effect of

anthropometric indexes at baseline in relation to 10-year incidence of cardiovascular disease (2001-2/2011-12; Attica area, Greece) in men (n=1,006).

Anthropometric index		Odds ratio	
Body weight	Model 1	Per 1 kg	Per 1 SD
		1.02 (1.00-1.03)	1.25 (1.04-1.51)
	Model 2	Per 1 kg	Per 1 SD
		1.01 (1.00-1.03)	1.20 (1.00-1.45)
Body mass index	Model 1	Per 1 kg/m ²	Per 1 SD
		1.06 (1.02-1.11)	1.26 (1.06-1.50)
	Model 2	Per 1 kg/m ²	Per 1 SD
		1.05 (1.00-1.10)	1.20 (1.00-1.47)
Self-reported body mass index	Model 1	Per 1 kg/m ²	Per 1 SD
		1.02 (0.95-1.09)	1.05 (0.82-1.39)
	Model 2	Per 1 kg/m ²	Per 1 SD
		1.02 (0.94-1.10)	1.07 (0.82-1.39)
Waist circumference	Model 1	Per 1 cm	Per 1 SD
		1.02 (1.01-1.03)	1.24 (1.04-1.49)
	Model 2	Per 1 cm	Per 1 SD
		1.01 (0.99-1.02)	1.12 (0.90-1.39)
Waist/hip ratio	Model 1	Per 1 unit	Per 1 SD
		9.27 (1.21-70.77)	1.24 (1.01-1.52)
	Model 2	Per 1 unit	Per 1 SD
		5.96 (0.47-73.72)	1.16 (0.94-1.43)
Waist/height ratio	Model 1	Per 1 unit	Per 1 SD
		14.26 (1.17-173.90)	1.22 (1.01-1.47)
	Model 2	Per 1 unit	Per 1 SD
		4.17 (0.22-80.44)	1.11 (0.89-1.37)
Waist/hip/height ratio	Model 1	Per 1 unit	Per 1 SD
		Not applicable	1.19 (0.98-1.45)
	Model 2	Per 1 unit	Per 1 SD

	Not applicable	1.14 (0.92-1.41)
--	----------------	------------------

Model 1: Adjusted for age. Model 2: Adjusted for age, cardiovascular disease risk factors (smoking, diabetes mellitus, hypertension and hypercholesterolemia), educational status (years of school) and physical activity status. SD = standard deviation. [†]Results of logistic regression models are presented as odds ratios and the corresponding confidence interval.

In contrast, in women, while the odds ratios were indicative of a positive association, no significant independent effect between baseline anthropometric indexes and CVD incidence was observed during the 10-year follow-up (Table 4).

Table 4. Results from multiple logistic regression models that evaluated the effect of anthropometric indexes at baseline in relation to 10-year incidence of cardiovascular disease (2001-2/2011-12; Attica area, Greece) in women (n=1,014).

Anthropometric index		Odds ratio	
Body weight	Model 1	Per 1 kg	Per 1 SD
		1.01 (0.99-1.03)	1.20 (0.95-1.52)
	Model 2	Per 1 kg	Per 1 SD
		1.02 (1.00-1.03)	1.20 (0.95-1.52)
Body mass index	Model 1	Per 1 kg/m ²	Per 1 SD
		1.03 (0.99-1.08)	1.18 (0.94-1.47)
	Model 2	Per 1 kg/m ²	Per 1 SD
		1.03 (0.99-1.08)	1.18 (0.93-1.49)
Self-reported body mass index	Model 1	Per 1 kg/m ²	Per 1 SD
		1.04 (0.96-1.12)	1.13 (0.87-1.47)
	Model 2	Per 1 kg/m ²	Per 1 SD
		1.03 (0.94-1.12)	1.10 (0.82-1.46)
Waist circumference	Model 1	Per 1 cm	Per 1 SD
		1.01 (0.99-1.02)	1.1 (0.88-1.37)

	Model 2	Per 1 cm	Per 1 SD
		1.01 (0.99-1.03)	1.15 (0.91-1.46)
Waist/hip ratio	Model 1	Per 1 unit	Per 1 SD
		1.84 (0.14-24.31)	1.05 (0.85-1.31)
	Model 2	Per 1 unit	Per 1 SD
		2.49 (0.12-53.70)	1.07 (0.84-1.37)
Waist/height ratio	Model 1	Per 1 unit	Per 1 SD
		3.05 (0.20-45.9)	2.6 (0.24-28.37)
	Model 2	Per 1 unit	Per 1 SD
		5.31 (0.25-113.76)	1.15 (0.89-1.49)
Waist/hip/height ratio	Model 1	Per 1 unit	Per 1 SD
		Not applicable	1.08 (0.66-1.76)
	Model 2	Per 1 unit	Per 1 SD
		Not applicable	1.07 (0.81-1.40)

Model 1: Adjusted for age. Model 2: Adjusted for age, cardiovascular disease risk factors (smoking, diabetes mellitus, hypertension and hypercholesterolemia), educational status (years of school) and physical activity status. SD = standard deviation. [†]Results of logistic regression models presented as odds ratios and the corresponding confidence interval.

Although measured BMI was an independent predictor of 10-year CVD events in men and in the whole sample, the self-reported BMI did not correlate with the 10-year CVD incidence (Tables 2, 3, 4).

BMI categories at baseline and 10-year incidence of CVD

A progressive increase of 10-year CVD incidence according to baseline BMI status was observed (p for trend <0.001). This progressive increase was evident, in both men and women (Figure 1).

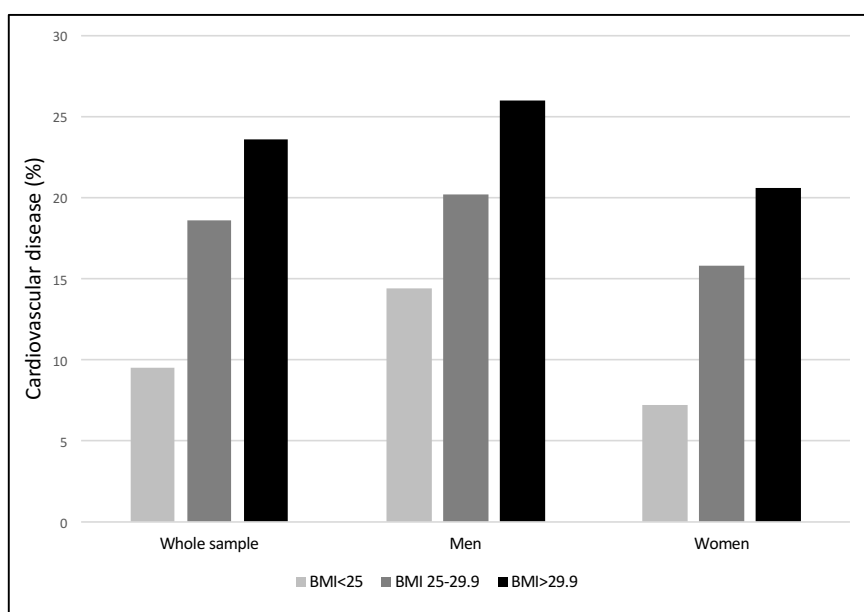


Figure 1. Incidence of 10-year cardiovascular disease (2001-2/2011-12; Attica area, Greece) according to baseline body mass index (BMI) category in men and women.

In the whole sample, obesity ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) in reference to non-obese status ($\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) or normal BMI status ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$), as well as overweight ($\text{BMI} 25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$) status in reference to normal BMI status, were associated independently of age with the 10-year CVD incidence (Table 5). Additionally, in the whole sample the baseline obesity status ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) was independently associated with the 10-year CVD events in reference to normal BMI category ($< 25 \text{ kg/m}^2$) in a multivariate model that included age, smoking, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, educational and physical activity status (Table 5).

When the results were separately analyzed for men and women, an independent of age association of baseline obesity status ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) with the 10-year CVD incidence in reference with normal baseline BMI status ($< 25 \text{ kg/m}^2$) was observed in men. In multivariate models, the odds ratios of overweight and obesity status in reference to normal BMI category were indicative of a positive association with the 10-year CVD incidence, but without statistical significance in both genders.

No significant association between self-reported BMI status at baseline and the 10-year CVD events observed (Table 5).

Table 5. Results from multiple logistic regression models that evaluated the association of body mass index (BMI) category at baseline in relation to 10-year incidence of cardiovascular disease (2001-2/2011-12; Attica area, Greece).

		BMI ≤29.9 kg/m ²	BMI ≥30 kg/m ²	BMI<25 kg/m ²	BMI 25- 29.9 kg/m ²	BMI ≥30 kg/m ²	Self- reported BMI <25 kg/m ²	Self- reported BMI 25- 29.9 kg/m ²	Self- reported BMI ≥30 kg/m ²
All subjects	Model 1	Ref	1.43 (1.05-1.95)	Ref	1.53 (1.11-2.11)	1.92 (1.33-2.77)	Ref	1.15 (0.79-1.66)	1.16 (0.66-2.05)
	Model 2	Ref	1.36 (0.98-1.88)	Ref	1.32 (0.94-1.86)	1.69 (1.14-2.50)	Ref	1.09 (0.73-1.62)	1.34 (0.72-2.48)
Men (n=1,006)	Model 1	Ref	1.44 (0.97-2.14)	Ref	1.26 (0.81-1.96)	1.70 (1.03-2.82)	Ref	1.21 (0.73-2.01)	1.0 (0.46-2.16)
	Model 2	Ref	1.41 (0.93-2.14)	Ref	1.08 (0.68-1.73)	1.52 (0.89-2.59)	Ref	1.18 (0.68-2.04)	1.27 (0.55-2.95)
Women (n=1,014)	Model 1	Ref	1.33 (0.81-2.19)	Ref	1.32 (0.80-2.18)	1.67 (0.95-2.91)	Ref	1.07 (0.61-1.89)	1.30 (0.56-3.04)
	Model 2	Ref	1.31 (0.77-2.23)	Ref	1.22 (0.71-2.10)	1.59 (0.87-2.90)	Ref	0.96 (0.53-1.74)	1.28 (0.51-3.22)

Model 1: Adjusted for age. Model 2: Adjusted for age, cardiovascular disease risk factors (smoking, hypertension and hypercholesterolemia), educational status (years of school) and physical activity status. +Results of logistic regression models presented as odds ratios and the corresponding confidence interval.

DISCUSSION

The present study examined the effect of baseline anthropometric indexes on the 10-year CVD incidence in the context of the ATTICA cohort, which included a representative sample of the general population without known CVD at baseline. A Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 90 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

gradual increase of 10-year CVD incidence observed according to baseline BMI status in both genders. Additionally, most measured anthropometric indexes were positively associated with the 10-year CVD incidence. Moreover, many anthropometric indexes such as body weight, BMI, waist circumference and waist/hip ratio were independently associated with 10-year CVD incidence in multivariate models including known CVD risk factors.

Our results showed a gradual increase of CVD incidence according to baseline BMI in the whole sample. Obesity is thought to indirectly increase CVD risk through the development of hypertension, hyperlipidemia, metabolic syndrome and diabetes (Malik et al., 2004). Among both men and women the prevalence of hypertension is increased with BMI values ≥ 30 kg/m² compared with values < 25 kg/m², mediated by an increased cardiac output and other factors that increase the systemic vascular resistance, like low-grade inflammation, hyperinsulinemia and insulin resistance, over-activity of the sympathetic nervous system and a disordered sleep pattern (Brown et al., 2000; Mathew et al., 2008; Seifalian et al., 2010). Many patients with obesity have dyslipidemia that characterized by increased fasting plasma triglycerides, high low-density lipoprotein cholesterol and low high-density lipoprotein cholesterol levels. Additionally, obesity is associated with the development of the small dense LDL phenotype and postprandial hyperlipidemia, leading to accumulation of atherogenic remnants and hepatic overproduction of apolipoprotein B-containing lipoproteins (Klop et al., 2013). Obesity is associated with the development of insulin resistance in peripheral tissues promoting an enhanced hepatic flux of free fatty acids to the liver, a mechanism that, in relation with a pro-inflammatory state originating in part from adipose tissue, links obesity, dyslipidemia and metabolic syndrome (Esser et al., 2014). The association of obesity with the development of type 2 diabetes has also, been well established. The prospective Secondary Manifestations of ARterial disease (SMART) cohort study (n=6,997) showed that patients with increased BMI have increased risk of type 2 diabetes compared with normal-weight patients even in the absence of concurrent metabolic dysfunction [hazard ratio (HR) 2.5, 95% CI 1.5-4.2 for overweight and HR 4.3, 95% CI 2.2-8.6 for patients with obesity] (Franssens et al., 2015).

The results of the multi-adjusted analysis, that has included known CVD risk factors such as hypertension, hypercholesterolemia, smoking and diabetes, suggest an independent role of increased BMI in the development of CVD. Obesity, in addition to its indirect effects described above, affects directly the cardiovascular system leading to increased morbidity and mortality. Certain structural and functional changes of the myocardium through excess adipose tissue deposition or other less well-known mechanisms observed in obesity. These changes include left ventricular chamber dilation, concentric remodeling and concentric left ventricular hypertrophy and left atrial enlargement (Poirier et al., 2004). These abnormalities have adverse effects on diastolic and systolic function, increase the risk of heart failure, increase the risk of atrial fibrillation and its morbid complications and the propensity for more frequent and complex ventricular arrhythmias (Lavie et al., 2009; Wang et al., 2004). In this context, obesity has been associated with increased incidence of heart failure through mechanisms which are additive to the indirect effects mediated through co-existing hypertension and diabetes (Kenchiah et al., 2002). Additionally, obesity may accelerate the atherosclerotic process. An autopsy study in subjects 15-34 years old who died from accidental causes reported that the extent of plaques and ulceration in the coronary arteries and abdominal aorta correlated with BMI and abdominal fat (PDAY study) (McGill et al., 1995). It has been shown that obesity is the strongest factor linked to non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) events in younger patients (Madala et al., 2008). Indeed, it was shown that as BMI increases NSTEMI and ST-elevation myocardial infarction (STEMI) events are presented in patients with lower mean age (Das et al., 2011; Madala et al., 2008). Moreover, obesity is, also linked with the development of ischemic stroke, as well as with increased incidence of sudden cardiac death and arrhythmias (Lavie et al., 2009; Milionis et al., 2007). These effects could, also be mediated by the prothrombotic (higher levels of plasminogen activator inhibitor-1 antigen and activity, fibrinogen, von Willebrand factor, and factor VII) and proinflammatory state (increased levels of C-reactive protein and lymphokines) observed in patients with obesity (Hotamisligil et al., 1995; Lundgren et al., 1996).

We observed stronger correlations of anthropometric indexes with CVD incidence in men compared with women. This observation may be due to the significantly lower CVD events that reported in women, making more difficult any differences to have statistical significance. Generally, CVD events observed in an older age compared with men and this effect may play significant role in our results. This delayed CVD risk is attributed to the protective effects of exposure to endogenous oestrogens during the fertile period of life that delays the atherosclerotic process in women (Maas et al., 2010).

Our results are in context with previous reports. A meta-analysis that included 1,219,187 participants and 37,488 incident cases of CHD showed that higher BMI was significantly associated with age-adjusted CHD risk [age-adjusted HR in the overweight group 1.20 (95% CI 1.12–1.29) in women and 1.22 (95% CI 1.12–1.32) in men and in the obese group 1.61 (95% CI 1.42–1.82) in women and 1.60 (95% CI 1.43–1.79) in men, compared with the normal weight group] (Mongraw-Chaffin et al., 2015). Another meta-analysis of participants in 189 studies that were never-smokers, did not have chronic diseases at recruitment and have survived 5 years ($n = 3,951,455$ people), showed that a BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ is associated with increased mortality from CHD [HR 1.42 (95% CI 1.35–1.49) per 5 kg/m^2 higher BMI] (Global et al., 2016). Additionally, our results showing an independent association of baseline BMI with CVD incidence is in context with the results of previous cohorts (Rabkin et al., 1977). In the Framingham cohort study, which followed patients aged 28–62 years for a mean of 26 years, the group with increased body weight had increased CHD risk compared with the leanest group independently of age, cholesterol, systolic blood pressure, cigarettes, left ventricular hypertrophy and glucose intolerance (Hubert et al., 1983).

The fact that BMI is associated with CVD incidence in our cohort of general population makes BMI a useful marker of increased CVD risk. This marker is easy to obtain and follow and could be useful for CVD risk estimation in the general population. Traditional models such as Framingham or SCORE include cholesterol but do not consider BMI in their equation (D'Agostino et al., 2001; Panagiotakos, Georgousopoulou, Fitzgerald, et al., 2015). Interestingly, a recent analysis of 17,791

men and women who participated in the National Research Program 1A (NRP1A) and the Swiss MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) population survey showed that compared with cholesterol, the use of BMI in the model showed higher risks at all ages and could better discriminate persons at high and low CVD risk (Faeh et al., 2012). Other authors using electronic health records reported that using BMI instead of cholesterol resulted in at least equivalent CVD risk estimation (Green et al., 2012). Hence, the use of BMI as a marker of CVD risk may aid clinicians to easily discriminate subjects with higher risk and reduce unnecessary laboratory testing. It should be noted that the use of self-reported BMI should be avoided for this purpose since in our study it was not associated with CVD incidence. The fact that self-reported BMI cannot be treated as interchangeable with measured BMI as it produces substantial error has also been shown in previous studies (Connor Gorber et al., 2007).

Strengths and limitations of the study

The present work is the first prospective study assessing the effect of baseline anthropometric indexes on long-term (10-year) CVD incidence that enrolled participants with age-sex distribution representative of the urban Greek population (which reflects approximately 70% of the total Greek population). Additionally, the recording of several factors associated with the development of CVD (socio-demographic, lifestyle, clinical and biological) permitted the analytical evaluation of baseline anthropometric indexes on multivariate models that included known CVD risk factors.

Our study has certain limitations. The baseline anthropometric indexes measured once, thus a measurement error may exist. Additionally, anthropometric indexes may change over time and this cannot incorporate in the presented analyses. However, we made efforts to enrol at baseline only subjects that had stable dietary habits and did not have significant changes of their body weight, thus baseline anthropometric indexes represent in a significant degree the participants' usual values. We had an allocation rate of 66% at 10-year follow-up; participants who were lost to follow-up were more frequently smokers and sedentary at the baseline examination. These observations may have influenced partly the evaluation of

anthropometric indexes as markers of CVD incidence. The study sample consisted only of subjects living in the greater Athens metropolitan area, which is mainly an urban region and, therefore, cannot entirely represent the total Greek population that live in rural regions.

CONCLUSIONS

Anthropometric indexes at baseline are positively associated with CVD incidence in a Greek cohort of general population. Baseline BMI is linked with the development of CVD independently of the presence of known CVD risk factors.

REFERENCES

- Brown, C. D., Higgins, M., Donato, K. A., Rohde, F. C., Garrison, R., Obarzanek, E., Ernst, N. D., & Horan, M. (2000). Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res*, 8(9), 605-619.
- Connor Gorber, S., Tremblay, M., Moher, D., & Gorber, B. (2007). A comparison of direct vs. self-report measures for assessing height, weight and body mass index: a systematic review. *Obes Rev*, 8(4), 307-326.
- D'Agostino, R. B., Sr., Grundy, S., Sullivan, L. M., Wilson, P., & Group, C. H. D. R. P. (2001). Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*, 286(2), 180-187.
- Das, S. R., Alexander, K. P., Chen, A. Y., Powell-Wiley, T. M., Diercks, D. B., Peterson, E. D., Roe, M. T., & de Lemos, J. A. (2011). Impact of body weight and extreme obesity on the presentation, treatment, and in-hospital outcomes of 50,149 patients with ST-Segment elevation myocardial infarction results from the NCDR (National Cardiovascular Data Registry). *J Am Coll Cardiol*, 58(25), 2642-2650.
- Esser, N., Legrand-Poels, S., Piette, J., Scheen, A. J., & Paquot, N. (2014). Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 105(2), 141-150.

- Faeh, D., Braun, J., & Bopp, M. (2012). Body mass index vs cholesterol in cardiovascular disease risk prediction models. *Arch Intern Med*, 172(22), 1766-1768.
- Finkelstein, E. A., Trogon, J. G., Cohen, J. W., & Dietz, W. (2009). Annual medical spending attributable to obesity: payer-and service-specific estimates. *Health Aff (Millwood)*, 28(5), w822-831.
- Franssens, B. T., van der Graaf, Y., Kappelle, L. J., Westerink, J., de Borst, G. J., Cramer, M. J., Visseren, F. L., & Group, S. S. (2015). Body weight, metabolic dysfunction, and risk of type 2 diabetes in patients at high risk for cardiovascular events or with manifest cardiovascular disease: a cohort study. *Diabetes Care*, 38(10), 1945-1951.
- Global, B. M. I. M. C., Di Angelantonio, E., Bhupathiraju Sh, N., Wormser, D., Gao, P., Kaptoge, S., Berrington de Gonzalez, A., Cairns, B. J., Huxley, R., Jackson Ch, L., Joshy, G., Lewington, S., Manson, J. E., Murphy, N., Patel, A. V., Samet, J. M., Woodward, M., Zheng, W., Zhou, M., Bansal, N., Barricarte, A., Carter, B., Cerhan, J. R., Smith, G. D., Fang, X., Franco, O. H., Green, J., Halsey, J., Hildebrand, J. S., Jung, K. J., Korda, R. J., McLerran, D. F., Moore, S. C., O'Keeffe, L. M., Paige, E., Ramond, A., Reeves, G. K., Rolland, B., Sacerdote, C., Sattar, N., Sofianopoulou, E., Stevens, J., Thun, M., Ueshima, H., Yang, L., Yun, Y. D., Willeit, P., Banks, E., Beral, V., Chen, Z., Gapstur, S. M., Gunter, M. J., Hartge, P., Jee, S. H., Lam, T. H., Peto, R., Potter, J. D., Willett, W. C., Thompson, S. G., Danesh, J., & Hu, F. B. (2016). Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*, 388(10046), 776-786.
- Green, B. B., Anderson, M. L., Cook, A. J., Catz, S., Fishman, P. A., McClure, J. B., & Reid, R. (2012). Using body mass index data in the electronic health record to calculate cardiovascular risk. *Am J Prev Med*, 42(4), 342-347.
- Hotamisligil, G. S., Arner, P., Caro, J. F., Atkinson, R. L., & Spiegelman, B. M. (1995). Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, 95(5), 2409-2415.

- Hubert, H. B., Feinleib, M., McNamara, P. M., & Castelli, W. P. (1983). Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 67(5), 968-977.
- Kenchiah, S., Evans, J. C., Levy, D., Wilson, P. W., Benjamin, E. J., Larson, M. G., Kannel, W. B., & Vasan, R. S. (2002). Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*, 347(5), 305-313.
- Klop, B., Elte, J. W., & Cabezas, M. C. (2013). Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*, 5(4), 1218-1240.
- Koloverou, E., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Georgousopoulou, E. N., Pitaraki, E., Metaxa, V., Stefanadis, C., & Group, A. S. (2014). 10-year incidence of diabetes and associated risk factors in Greece: the ATTICA study (2002-2012). *Rev Diabet Stud*, 11(2), 181-189.
- Lavie, C. J., De Schutter, A., Parto, P., Jahangir, E., Kokkinos, P., Ortega, F. B., Arena, R., & Milani, R. V. (2016). Obesity and Prevalence of Cardiovascular Diseases and Prognosis-The Obesity Paradox Updated. *Prog Cardiovasc Dis*, 58(5), 537-547.
- Lavie, C. J., Milani, R. V., & Ventura, H. O. (2009). Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*, 53(21), 1925-1932.
- Lundgren, C. H., Brown, S. L., Nordt, T. K., Sobel, B. E., & Fujii, S. (1996). Elaboration of type-1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes. A potential pathogenetic link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation*, 93(1), 106-110.
- Maas, A. H., & Appelman, Y. E. (2010). Gender differences in coronary heart disease. *Neth Heart J*, 18(12), 598-602.
- Madala, M. C., Franklin, B. A., Chen, A. Y., Berman, A. D., Roe, M. T., Peterson, E. D., Ohman, E. M., Smith, S. C., Jr., Gibler, W. B., McCullough, P. A., & Investigators, C. (2008). Obesity and age of first non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 52(12), 979-985.
- Malik, S., Wong, N. D., Franklin, S. S., Kamath, T. V., L'Italien, G. J., Pio, J. R., & Williams, G. R. (2004). Impact of the metabolic syndrome on mortality from

- coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*, 110(10), 1245-1250.
- Mathew, B., Francis, L., Kayalar, A., & Cone, J. (2008). Obesity: effects on cardiovascular disease and its diagnosis. *J Am Board Fam Med*, 21(6), 562-568.
- McGill, H. C., Jr., McMahan, C. A., Malcom, G. T., Oalmann, M. C., & Strong, J. P. (1995). Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 15(4), 431-440.
- Milionis, H. J., Filippatos, T. D., Derdemezis, C. S., Kalantzi, K. J., Goudevenos, J., Seferiadis, K., Mikhailidis, D. P., & Elisaf, M. S. (2007). Excess body weight and risk of first-ever acute ischaemic non-embolic stroke in elderly subjects. *Eur J Neurol*, 14(7), 762-769.
- Mongraw-Chaffin, M. L., Peters, S. A., Huxley, R. R., & Woodward, M. (2015). The sex-specific association between BMI and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of 95 cohorts with 1.2 million participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 3(6), 437-449.
- Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., Das, S. R., de Ferranti, S., Despres, J. P., Fullerton, H. J., Howard, V. J., Huffman, M. D., Isasi, C. R., Jimenez, M. C., Judd, S. E., Kissela, B. M., Lichtman, J. H., Lisabeth, L. D., Liu, S., Mackey, R. H., Magid, D. J., McGuire, D. K., Mohler, E. R., 3rd, Moy, C. S., Muntner, P., Mussolino, M. E., Nasir, K., Neumar, R. W., Nichol, G., Palaniappan, L., Pandey, D. K., Reeves, M. J., Rodriguez, C. J., Rosamond, W., Sorlie, P. D., Stein, J., Towfighi, A., Turan, T. N., Virani, S. S., Woo, D., Yeh, R. W., Turner, M. B., American Heart Association Statistics, C., & Stroke Statistics, S. (2016). Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 133(4), e38-360.
- Panagiotakos, D. B., Georgousopoulou, E. N., Fitzgerald, A. P., Pitsavos, C., & Stefanadis, C. (2015). Validation of the HellenicSCORE (a Calibration of the ESC SCORE Project) Regarding 10-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Greece. *Hellenic J Cardiol*, 56(4), 302-308.

- Panagiotakos, D. B., Georgousopoulou, E. N., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Metaxa, V., Georgiopoulos, G. A., Kalogeropoulou, K., Tousoulis, D., Stefanadis, C., & group, A. S. (2015). Ten-year (2002-2012) cardiovascular disease incidence and all-cause mortality, in urban Greek population: the ATTICA Study. *Int J Cardiol*, 180, 178-184.
- Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Risvas, G., Kontogianni, M. D., Zampelas, A., & Stefanadis, C. (2004). Epidemiology of overweight and obesity in a Greek adult population: the ATTICA Study. *Obes Res*, 12(12), 1914-1920.
- Pitsavos, C., Panagiotakos, D. B., Chrysohoou, C., & Stefanadis, C. (2003). Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health*, 3, 32.
- Poirier, P., Martin, J., Marceau, P., Biron, S., & Marceau, S. (2004). Impact of bariatric surgery on cardiac structure, function and clinical manifestations in morbid obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2(2), 193-201.
- Rabkin, S. W., Mathewson, F. A., & Hsu, P. H. (1977). Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. *Am J Cardiol*, 39(3), 452-458.
- Seifalian, A. M., Filippatos, T. D., Joshi, J., & Mikhailidis, D. P. (2010). Obesity and arterial compliance alterations. *Curr Vasc Pharmacol*, 8(2), 155-168.
- Wang, T. J., Parise, H., Levy, D., D'Agostino, R. B., Sr., Wolf, P. A., Vasan, R. S., & Benjamin, E. J. (2004). Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*, 292(20), 2471-2477.
- Yannakoulia, M., Panagiotakos, D., Pitsavos, C., Lentzas, Y., Chrysohoou, C., Skoumas, I., & Stefanadis, C. (2009). Five-year incidence of obesity and its determinants: the ATTICA study. *Public Health Nutr*, 12(1), 36-43.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της παρούσας Μεταπτυχιακής Διατριβής ήταν η διερεύνηση της πιθανής προστατευτικής επίδρασης της μεσογειακής διατροφής σε άτομα με διαταραχή γλυκόζης νηστείας. Ο δεκαετής επανέλεγχος στους 1875 συμμετέχοντες, οι οποίοι κατά την έναρξη της μελέτης δεν είχαν σακχαρώδη διαβήτη, ανέδειξε ότι τα άτομα με προδιαβήτη είχαν μεγαλύτερη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου σε σύγκριση με τα νορμογλυκαιμικά άτομα, παρατήρηση που επιβεβαιώνει ότι στον ελληνικό πληθυσμό η διαταραχή γλυκόζης νηστείας αποτελεί παράγοντα κινδύνου (Barr et al., 2007; Leiva et al., 2014). Ωστόσο, η περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι η παρουσία του προδιαβήτη συσχετίζεται με την εκδήλωση του συνθέτου καταληκτικού σημείου (διαβήτη και καρδιαγγειακή νόσος), αλλά όχι με την εκδήλωση της καρδιαγγειακής νόσου μεμονωμένα, γεγονός που υποδεικνύει ότι η σχέση προδιαβήτη-καρδιαγγειακής νόσου διαμεσολαβείται από την εκδήλωση του σακχαρώδη διαβήτη.

Η παρούσα μελέτη έδειξε, για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία, ότι άτομα με προδιαβήτη έχουν μειωμένο κατά περίπου 60% κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακής νόσου όταν έχουν ενδιάμεση προσκόλληση και κατά περίπου 80% μειωμένο κίνδυνο όταν έχουν υψηλή προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή, σε σύγκριση με προδιαβητικά άτομα που έχουν χαμηλή προσκόλληση. Η Μεσογειακή Διατροφή αποτελεί πρότυπο υγιεινής διατροφής που συσχετίζεται με τη βελτίωση πολλών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως το λιπιδαιμικό προφίλ και η αρτηριακή πίεση (Filippatos et al., 2013a; Filippatos et al., 2013b; Gotsis et al., 2015; Grosso et al., 2014; Martinez-Gonzalez et al., 2015; Psaltopoulou et al., 2013). Επιπρόσθετα, η Μεσογειακή Διατροφή είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικούς και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες και συσχετίζεται με τη μείωση της αγγειακής φλεγμονής και τη σταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας (Casas et al., 2014; Llorente-Cortes et al., 2010). Η ανάλυση των συστατικών της Μεσογειακής Διατροφής ανέδειξε τα μονοακόρεστα λιπαρά οξέα ως τον πιο ωφέλιμο παράγοντα έναντι της καρδιαγγειακής νόσου. Πράγματι, το ελαιόλαδο έχει αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις, που συσχετίζονται με μείωση του καρδιαγγειακού

κινδύνου (Guasch-Ferre et al., 2014). Όλες αυτές οι επιδράσεις πιθανά συμβάλλουν στην προστατευτική δράση της Μεσογειακής Διατροφής.

Ο δεκαετής επανέλεγχος επίσης ανέδειξε ότι τα άτομα με προδιαβήτη είχαν μεγαλύτερη επίπτωση σακχαρώδη διαβήτη σε σύγκριση με τα νορμογλυκαιμικά άτομα. Πράγματι, τα άτομα με διαταραχή γλυκόζης νηστείας χαρακτηρίζονται από αυξημένη ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες κινδύνου, αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη (Abdul-Ghani et al., 2006).

Η παρούσα ανάλυση έδειξε ότι τα άτομα με προδιαβήτη και μέση προσκόλληση στο πρότυπο της Μεσογειακής Διατροφής είχαν 70% μικρότερο κίνδυνο, ενώ με υψηλή προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή είχαν 85% μικρότερο κίνδυνο, για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη, σε σύγκριση με τα άτομα με χαμηλή προσκόλληση. Μάλιστα, τα άτομα με προδιαβήτη και μέση ή υψηλή προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή είχαν τελικά παρόμοιο (ή και μικρότερο κίνδυνο) για εκδήλωση σακχαρώδη διαβήτη με τα νορμογλυκαιμικά άτομα. Μία προηγούμενη ανάλυση στο δείγμα των μη διαβητικών συμμετεχόντων στη μελέτη ΑΤΤΙΚΗ έδειξε ότι η προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής Διατροφής έναντι του σακχαρώδη διαβήτη διαμεσολαβείται από την αύξηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας και τη μείωση των φλεγμονωδών παραγόντων (Koloverou et al., 2015), όμως μπορεί να εμπλέκονται και άλλες ωφέλιμες επιδράσεις, όπως η βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας και η βελτίωση της λειτουργίας του ενδοθελίου (Esposito et al., 2015; Esposito et al., 2004). Η ανάλυση των παραγόντων της Μεσογειακής Διατροφής ανέδειξε ως κύριους αντιδιαβητικούς παράγοντες τα φρούτα και τα πουλερικά, η κατανάλωση των οποίων έχει δείχθει ότι μειώνει το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή (Evans et al., 2003; van Bussel et al., 2015). Επιπρόσθετα, αναδείχθηκε ο αντιδιαβητικός ρόλος των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (ελαιόλαδο), το οποίο επίσης έχει αντιφλεγμονώδεις δράσεις αλλά και ευοδώνει την έκκριση του glucagon-like peptide 1 (GLP-1), διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των υδατανθράκων (Rocca et al., 2001).

Ωστόσο, δεν πρέπει να διαφεύγει ότι η Μεσογειακή Διατροφή αποτελεί πρότυπο ζωής, οπότε πολλαπλές άλλες επιδράσεις μπορεί να δρουν ωφέλιμα και να προστατεύουν έναντι του σακχαρώδη διαβήτη και της καρδιαγγειακής νόσου.

Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 101 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

Δευτερεύων σκοπός της Μεταπτυχιακής Διατριβής ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης των ανθρωπομετρικών παραμέτρων με τα καρδιαγγειακά συμβάντα. Η δεκαετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου στους 2020 συμμετέχοντες αυξανόταν παράλληλα με τα αρχικά επίπεδα του ΔΜΣ. Είναι γνωστό ότι η αύξηση του ΔΜΣ συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, όπως η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, το μεταβολικό σύνδρομο, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η αύξηση φλεγμονωδών και προθρομβωτικών παραγόντων (Brown et al., 2000; Malik et al., 2004; Mathew et al., 2008; Seifalian et al., 2010). Επιπρόσθετα, πολλοί παχύσαρκοι ασθενείς έχουν αυξημένα επίπεδα των αθηρογόνων μικρών πυκνών LDL σωματιδίων (Klor et al., 2013). Η παχυσαρκία επίσης συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης σακχαρώδη διαβήτη ακόμη και σε άτομα που δεν έχουν μεταβολικές διαταραχές (Franssens et al., 2015).

Οι περισσότερες από τις ανθρωπομετρικές παραμέτρους συσχετίζονταν θετικά με την επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου. Μάλιστα, ο ΔΜΣ, η περίμετρος μέσης και ο λόγος περιμέτρου μέσης/ισχίων είχαν θετική συσχέτιση με την καρδιαγγειακή νόσο ακόμη και έπειτα από διόρθωση ως προς γνωστούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Η παχυσαρκία, εκτός από την αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, συνοδεύεται από δομικές και λειτουργικές αλλαγές του μυοκαρδίου εξαιτίας εναπόθεσης λίπους στο μυοκάρδιο ή άλλων όχι καλά μελετημένων μηχανισμών (Poirier et al., 2004). Αυτές οι αλλαγές συσχετίζονται με την εκδήλωση καρδιαγγειακών επιπλοκών και πιθανά αυξάνουν με άμεσο τρόπο τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Kenchaiiah et al., 2002; Madala et al., 2008). Επιπρόσθετα, η παχυσαρκία συσχετίζεται με επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης από νεαρή ηλικία (McGill et al., 1995). Επομένως, η αύξηση του ΔΜΣ και των άλλων ανθρωπομετρικών δεικτών συσχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο τόσο με άμεσους όσο και έμμεσους μηχανισμούς.

Παρατηρήσαμε ισχυρότερες συσχετίσεις των ανθρωπομετρικών δεικτών με τα καρδιαγγειακά συμβάντα στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες. Η μικρότερη επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στις γυναίκες του δείγματος της μελέτης καθιστά έτσι κι αλλιώς πιο δύσκολη την εύρεση στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων. Η καρδιαγγειακή νόσος στις γυναίκες εκδηλώνεται κατά μέσο όρο σε

μεγαλύτερη ηλικία σε σχέση με τους άνδρες, εξαιτίας κυρίως της προστατευτικής επίδρασης των οιστρογόνων (Maas et al., 2010).

Η θετική συσχέτιση των ανθρωπομετρικών δεικτών με την καρδιαγγειακή νόσο έχει επανειλημμένα δειχθεί στη βιβλιογραφία (Global, 2016; Mongraw-Chaffin et al., 2015). Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνουν ότι οι ανθρωπομετρικές παράμετροι (και ιδιαίτερα ο ΔΜΣ, ο οποίος εμφανίζεται να έχει ανεξάρτητη συσχέτιση με τα καρδιαγγειακά συμβάντα) μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου στο γενικό ελληνικό πληθυσμό.

Περιορισμοί

Η μελέτη ΑΤΤΙΚΗ είναι η πρώτη προοπτική μελέτη που διερεύνησε τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου με μεγάλη περίοδο παρακολούθησης (10 έτη) και χρησιμοποίησε δείγμα αντιπροσωπευτικό του ελληνικού πληθυσμού. Η παρούσα μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς. Διαθέσιμα για ανάλυση ήταν μόνο τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας, όποτε δεν είναι δυνατός ο διαχωρισμός των ατόμων που είχαν κατά την έναρξη της μελέτης μεμονωμένη ανοχή στη γλυκόζη ή/και διαταραχή ανοχής γλυκόζης. Η καταγραφή των διατροφικών συνηθειών με ένα ημι-ποσοτικό ερωτηματολόγιο υποκρύπτει περιθώριο λάθους, όπως και η αδυναμία προσδιορισμού των μεταβολών στις διατροφικές συνήθειες κατά τη διάρκεια της δεκαετίας. Όσον αφορά τους ανθρωπομετρικούς δείκτες, αυτοί μετρήθηκαν μόνο μία φορά στην αρχή της μελέτης, επομένως υπάρχει ένα περιθώριο λάθους, ενώ δεν μπορεί να καταγραφεί ο ρόλος πιθανών μεταβολών στο σωματικό βάρος και τη σύσταση του σώματος. Το δείγμα της μελέτης αποτελούνταν από κατοίκους του νομού Αττικής και, παρά το γεγονός ότι υπήρχε ικανή αντιπροσώπευση αστικών και μη αστικών περιοχών, μπορεί να μην είναι πλήρως αντιπροσωπευτικό για πληθυσμούς που διαβιούν σε αγροτικές περιοχές.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την παρούσα Μεταπτυχιακή Διατριβή προκύπτουν ορισμένα χρήσιμα συμπεράσματα. Ο υψηλός βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή Διατροφή ασκεί προστατευτική επίδραση σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με προδιαβήτη (διαταραχή γλυκόζης νηστείας). Επιπρόσθετα, οι ανθρωπομετρικές παράμετροι και ιδιαίτερα ο δείκτης μάζας σώματος μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς συσχετίζονται με τη δεκαετή επίπτωση καρδιαγγειακών συμβάντων σε ένα δείγμα του γενικού ελληνικού πληθυσμού ανεξάρτητα από τους γνωστούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.

ΓΕΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ΕΔΕ. (2013). Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς.
- Abdul-Ghani, M. A., Tripathy, D., & DeFronzo, R. A. (2006). Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*, 29(5), 1130-1139.
- ADA. (2017). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 40, Supplement 1.
- Akbaraly, T. N., Ferrie, J. E., Berr, C., Brunner, E. J., Head, J., Marmot, M. G., Singh-Manoux, A., Ritchie, K., Shipley, M. J., & Kivimaki, M. (2011). Alternative Healthy Eating Index and mortality over 18 y of follow-up: results from the Whitehall II cohort. *Am J Clin Nutr*, 94(1), 247-253.
- Barr, E. L., Zimmet, P. Z., Welborn, T. A., Jolley, D., Magliano, D. J., Dunstan, D. W., Cameron, A. J., Dwyer, T., Taylor, H. R., Tonkin, A. M., Wong, T. Y., McNeil, J., & Shaw, J. E. (2007). Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation*, 116(2), 151-157.
- Brown, C. D., Higgins, M., Donato, K. A., Rohde, F. C., Garrison, R., Obarzanek, E., Ernst, N. D., & Horan, M. (2000). Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res*, 8(9), 605-619.
- Brown, P. (2009). Waist circumference in primary care. *Prim Care Diabetes*, 3(4), 259-261.
- Casas, R., Sacanella, E., Urpi-Sarda, M., Chiva-Blanch, G., Ros, E., Martinez-Gonzalez, M. A., Covas, M. I., Rosa Ma, L.-R., Salas-Salvado, J., Fiol, M., Aros, F., & Estruch, R. (2014). The effects of the mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. A randomized trial. *PLoS One*, 9(6), e100084.
- Catapano, A. L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M. J., Drexel, H., Hoes, A. W., Jennings, C. S., Landmesser, U., Pedersen, T. R., Reiner, Z., Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 106 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

- Riccardi, G., Taskinen, M. R., Tokgozoglu, L., Verschuren, W. M., Vlachopoulos, C., Wood, D. A., Zamorano, J. L., Authors/Task Force, M., & Additional, C. (2016). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 37(39), 2999-3058.
- Chawla, A., Chawla, R., & Jaggi, S. (2016). Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab*, 20(4), 546-551.
- Chiuve, S. E., Sampson, L., & Willett, W. C. (2011). The association between a nutritional quality index and risk of chronic disease. *Am J Prev Med*, 40(5), 505-513.
- Chrysohoou, C., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Skoumas, J., Zeimbekis, A., Kastorini, C. M., & Stefanadis, C. (2010). Adherence to the Mediterranean diet is associated with renal function among healthy adults: the ATTICA study. *J Ren Nutr*, 20(3), 176-184.
- Collis, T., Devereux, R. B., Roman, M. J., de Simone, G., Yeh, J., Howard, B. V., Fabsitz, R. R., & Welty, T. K. (2001). Relations of stroke volume and cardiac output to body composition: the strong heart study. *Circulation*, 103(6), 820-825.
- De Scheerder, I., Cuvelier, C., Verhaaren, R., De Buyzere, M., De Backer, G., & Clement, D. (1987). Restrictive cardiomyopathy caused by adipositas cordis. *Eur Heart J*, 8(6), 661-663.
- Dell'Omo, G., Penno, G., Del Prato, S., Mariani, M., & Pedrinelli, R. (2009). Dysglycaemia in non-diabetic hypertensive patients: comparison of the impact of two different classifications of impaired fasting glucose on the cardiovascular risk profile. *J Hum Hypertens*, 23(5), 332-338.
- Despres, J. P., Lamarche, B., Mauriege, P., Cantin, B., Dagenais, G. R., Moorjani, S., & Lupien, P. J. (1996). Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med*, 334(15), 952-957.
- Di Angelantonio, E., Bhupathiraju Sh, N., Wormser, D., Gao, P., Kaptoge, S., Berrington de Gonzalez, A., Cairns, B. J., Huxley, R., Jackson Ch, L., Joshy, G., Lewington, S., Manson, J. E., Murphy, N., Patel, A. V., Samet, J. M., Woodward, M., Zheng, W., Zhou, M., Bansal, N., Barricarte, A., Carter, B., Cerhan, J. R., Smith, G. D., Fang, X., Franco, O. H., Green, J., Halsey, J., Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 107 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

- Hildebrand, J. S., Jung, K. J., Korda, R. J., McLerran, D. F., Moore, S. C., O'Keeffe, L. M., Paige, E., Ramond, A., Reeves, G. K., Rolland, B., Sacerdote, C., Sattar, N., Sofianopoulou, E., Stevens, J., Thun, M., Ueshima, H., Yang, L., Yun, Y. D., Willeit, P., Banks, E., Beral, V., Chen, Z., Gapstur, S. M., Gunter, M. J., Hartge, P., Jee, S. H., Lam, T. H., Peto, R., Potter, J. D., Willett, W. C., Thompson, S. G., Danesh, J., & Hu, F. B. (2016). Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*, 388(10046), 776-786.
- DSG. (2003). The DECODE Study Group and on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care*, 26(3), 688-696.
- Esposito, K., Chiodini, P., Maiorino, M. I., Bellastella, G., Panagiotakos, D., & Giugliano, D. (2014). Which diet for prevention of type 2 diabetes? A meta-analysis of prospective studies. *Endocrine*, 47(1), 107-116.
- Esposito, K., Maiorino, M. I., Bellastella, G., Chiodini, P., Panagiotakos, D., & Giugliano, D. (2015). A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*, 5(8), e008222.
- Esposito, K., Marfella, R., Ciotola, M., Di Palo, C., Giugliano, F., Giugliano, G., D'Armiento, M., D'Andrea, F., & Giugliano, D. (2004). Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*, 292(12), 1440-1446.
- Esposito, K., Nicoletti, G., Marzano, S., Gualdiero, P., Carusone, C., Marfella, R., Beneduce, F., & Giugliano, D. (2002). Autonomic dysfunction associates with prolongation of QT intervals and blunted night BP in obese women with visceral obesity. *J Endocrinol Invest*, 25(11), RC32-35.
- Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvado, J., Covas, M. I., Corella, D., Aros, F., Gomez-Gracia, E., Ruiz-Gutierrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventos, R. M., Serra-Majem, L., Pinto, X., Basora, J., Munoz, M. A., Sorli, J. V., Martinez, J. A., Martinez-Gonzalez, M. A., & Investigators, P. S. (2013). Primary prevention of

- cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*, 368(14), 1279-1290.
- Ettehad, D., Emdin, C. A., Kiran, A., Anderson, S. G., Callender, T., Emberson, J., Chalmers, J., Rodgers, A., & Rahimi, K. (2016). Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 387(10022), 957-967.
- Evans, J. L., Goldfine, I. D., Maddux, B. A., & Grodsky, G. M. (2003). Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes*, 52(1), 1-8.
- Filippatos, T. D., Derdemezis, C. S., Gazi, I. F., Lagos, K., Kiortsis, D. N., Tselepis, A. D., & Elisaf, M. S. (2008). Increased plasma visfatin levels in subjects with the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*, 38(1), 71-72.
- Filippatos, T. D., Derdemezis, C. S., Kiortsis, D. N., Tselepis, A. D., & Elisaf, M. S. (2007). Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obese and overweight patients with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*, 30(4), 323-326.
- Filippatos, T. D., Randeve, H. S., Derdemezis, C. S., Elisaf, M. S., & Mikhailidis, D. P. (2010). Visfatin/PBEF and atherosclerosis-related diseases. *Curr Vasc Pharmacol*, 8(1), 12-28.
- Filippatos, T. D., Rizos, E. C., Gazi, I. F., Lagos, K., Agouridis, D., Mikhailidis, D. P., & Elisaf, M. S. (2013a). Differences in metabolic parameters and cardiovascular risk between American Diabetes Association and World Health Organization definition of impaired fasting glucose in European Caucasian subjects: a cross-sectional study. *Arch Med Sci*, 9(5), 788-795.
- Filippatos, T. D., Rizos, E. C., Tsimihodimos, V., Gazi, I. F., Tselepis, A. D., & Elisaf, M. S. (2013b). Small high-density lipoprotein (HDL) subclasses are increased with decreased activity of HDL-associated phospholipase A(2) in subjects with prediabetes. *Lipids*, 48(6), 547-555.
- Fitzgerald, K. C., Chiuve, S. E., Buring, J. E., Ridker, P. M., & Glynn, R. J. (2012). Comparison of associations of adherence to a Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet with risks of cardiovascular disease and venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*, 10(2), 189-198.

- Ford, E. S., Zhao, G., & Li, C. (2010). Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*, 55(13), 1310-1317.
- Forouhi, N. G., Luan, J., Hennings, S., & Wareham, N. J. (2007). Incidence of Type 2 diabetes in England and its association with baseline impaired fasting glucose: the Ely study 1990-2000. *Diabet Med*, 24(2), 200-207.
- Francis, G. A. (2010). The complexity of HDL. *Biochim Biophys Acta*, 1801(12), 1286-1293.
- Franssens, B. T., van der Graaf, Y., Kappelle, L. J., Westerink, J., de Borst, G. J., Cramer, M. J., Visseren, F. L., & Group, S. S. (2015). Body weight, metabolic dysfunction, and risk of type 2 diabetes in patients at high risk for cardiovascular events or with manifest cardiovascular disease: a cohort study. *Diabetes Care*, 38(10), 1945-1951.
- Gardener, H., Wright, C. B., Gu, Y., Demmer, R. T., Boden-Albala, B., Elkind, M. S., Sacco, R. L., & Scarmeas, N. (2011). Mediterranean-style diet and risk of ischemic stroke, myocardial infarction, and vascular death: the Northern Manhattan Study. *Am J Clin Nutr*, 94(6), 1458-1464.
- Gast, K. B., Tjeerdema, N., Stijnen, T., Smit, J. W., & Dekkers, O. M. (2012). Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS One*, 7(12), e52036.
- Gay, H. C., Rao, S. G., Vaccarino, V., & Ali, M. K. (2016). Effects of Different Dietary Interventions on Blood Pressure: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Hypertension*, 67(4), 733-739.
- Gerstein, H. C., Santaguida, P., Raina, P., Morrison, K. M., Balion, C., Hunt, D., Yazdi, H., & Booker, L. (2007). Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract*, 78(3), 305-312.
- Global, B. M. I. M. C. (2016). Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*, 388(10046), 776-786.

- Gotsis, E., Anagnostis, P., Mariolis, A., Vlachou, A., Katsiki, N., & Karagiannis, A. (2015). Health benefits of the Mediterranean Diet: an update of research over the last 5 years. *Angiology*, 66(4), 304-318.
- Grosso, G., Pajak, A., Mistretta, A., Marventano, S., Raciti, T., Buscemi, S., Drago, F., Scalfi, L., & Galvano, F. (2014). Protective role of the Mediterranean diet on several cardiovascular risk factors: evidence from Sicily, southern Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 24(4), 370-377.
- Grundy, S. M. (2011). *Atlas of Atherosclerosis and Metabolic Syndrome*. DOI 10.1007/978-1-4419-5839-6. ISBN: 978-1-4419-5838-9 (Print) 978-1-4419-5839-6 (Online).
- Guasch-Ferre, M., Hu, F. B., Martinez-Gonzalez, M. A., Fito, M., Bullo, M., Estruch, R., Ros, E., Corella, D., Recondo, J., Gomez-Gracia, E., Fiol, M., Lapetra, J., Serra-Majem, L., Munoz, M. A., Pinto, X., Lamuela-Raventos, R. M., Basora, J., Buil-Cosiales, P., Sorli, J. V., Ruiz-Gutierrez, V., Martinez, J. A., & Salas-Salvado, J. (2014). Olive oil intake and risk of cardiovascular disease and mortality in the PREDIMED Study. *BMC Med*, 12, 78.
- Haffner, S. M. (2006). Relationship of metabolic risk factors and development of cardiovascular disease and diabetes. *Obesity (Silver Spring)*, 14 Suppl 3, 121S-127S.
- Harriss, L. R., English, D. R., Powles, J., Giles, G. G., Tonkin, A. M., Hodge, A. M., Brazionis, L., & O'Dea, K. (2007). Dietary patterns and cardiovascular mortality in the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Am J Clin Nutr*, 86(1), 221-229.
- Heymsfield, S. B., & Wadden, T. A. (2017). Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*, 376(3), 254-266.
- Hotamisligil, G. S., Arner, P., Caro, J. F., Atkinson, R. L., & Spiegelman, B. M. (1995). Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, 95(5), 2409-2415.
- Huang, Y., Cai, X., Mai, W., Li, M., & Hu, Y. (2016). Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 355, i5953.

- Hubert, H. B., Feinleib, M., McNamara, P. M., & Castelli, W. P. (1983). Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 67(5), 968-977.
- Hutley, L., & Prins, J. B. (2005). Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*, 330(6), 280-289.
- Jih, J., Mukherjea, A., Vittinghoff, E., Nguyen, T. T., Tsoh, J. Y., Fukuoka, Y., Bender, M. S., Tseng, W., & Kanaya, A. M. (2014). Using appropriate body mass index cut points for overweight and obesity among Asian Americans. *Prev Med*, 65, 1-6.
- Julius, M., Horowitz, K., & Lipman, R. (2013). The Diabetes Continuum and the Expanding Role of the Diabetes Educator. *AADE in Practice*, 1(6), 22-25.
- Kannel, W. B., McGee, D., & Gordon, T. (1976). A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol*, 38(1), 46-51.
- Kannel, W. B., Wilson, P. W., Nam, B. H., & D'Agostino, R. B. (2002). Risk stratification of obesity as a coronary risk factor. *Am J Cardiol*, 90(7), 697-701.
- Kastorini, C. M., Milionis, H. J., Esposito, K., Giugliano, D., Goudevenos, J. A., & Panagiotakos, D. B. (2011). The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*, 57(11), 1299-1313.
- Katsouyanni, K., Rimm, E. B., Gnardellis, C., Trichopoulos, D., Polychronopoulos, E., & Trichopoulou, A. (1997). Reproducibility and relative validity of an extensive semi-quantitative food frequency questionnaire using dietary records and biochemical markers among Greek schoolteachers. *Int J Epidemiol*, 26 Suppl 1, S118-127.
- Kenchiah, S., Evans, J. C., Levy, D., Wilson, P. W., Benjamin, E. J., Larson, M. G., Kannel, W. B., & Vasan, R. S. (2002). Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*, 347(5), 305-313.
- Kim, S. Y., Guevara, J. P., Kim, K. M., Choi, H. K., Heitjan, D. F., & Albert, D. A. (2010). Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 62(2), 170-180.
- Klein, S., Allison, D. B., Heymsfield, S. B., Kelley, D. E., Leibel, R. L., Nonas, C., Kahn, R., Association for Weight, M., Obesity, P., Naaso, Obesity, S., American Society Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 112 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

- for, N., & American Diabetes, A. (2007). Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 30(6), 1647-1652.
- Klop, B., Elte, J. W., & Cabezas, M. C. (2013). Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*, 5(4), 1218-1240.
- Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A., & Nathan, D. M. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 346(6), 393-403.
- Koloverou, E., Esposito, K., Giugliano, D., & Panagiotakos, D. (2014). The effect of Mediterranean diet on the development of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 10 prospective studies and 136,846 participants. *Metabolism*, 63(7), 903-911.
- Koloverou, E., Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Chrysoshoou, C., Georgousopoulou, E. N., Grekas, A., Christou, A., Chatzigeorgiou, M., Skoumas, I., Tousoulis, D., & Stefanadis, C. (2015). Adherence to Mediterranean diet and 10-year incidence (2002-2012) of diabetes: correlations with inflammatory and oxidative stress biomarkers in the ATTICA cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*, Epub ahead of print.
- Kulanuwat, S., Tungtrongchitr, R., Billington, D., & Davies, I. G. (2015). Prevalence of plasma small dense LDL is increased in obesity in a Thai population. *Lipids Health Dis*, 14, 30.
- Lavie, C. J., De Schutter, A., Parto, P., Jahangir, E., Kokkinos, P., Ortega, F. B., Arena, R., & Milani, R. V. (2016). Obesity and Prevalence of Cardiovascular Diseases and Prognosis-The Obesity Paradox Updated. *Prog Cardiovasc Dis*, 58(5), 537-547.
- Leiva, E., Mujica, V., Orrego, R., Wehinger, S., Soto, A., Icaza, G., Vasquez, M., Diaz, L., Andrews, M., & Arredondo, M. (2014). Subjects with impaired fasting glucose: evolution in a period of 6 years. *J Diabetes Res*, 2014, 710370.

- Levitan, E. B., Song, Y., Ford, E. S., & Liu, S. (2004). Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med*, 164(19), 2147-2155.
- Llorente-Cortes, V., Estruch, R., Mena, M. P., Ros, E., Gonzalez, M. A., Fito, M., Lamuela-Raventos, R. M., & Badimon, L. (2010). Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 208(2), 442-450.
- Low, S., Chin, M. C., Ma, S., Heng, D., & Deurenberg-Yap, M. (2009). Rationale for redefining obesity in Asians. *Ann Acad Med Singapore*, 38(1), 66-69.
- Lundgren, C. H., Brown, S. L., Nordt, T. K., Sobel, B. E., & Fujii, S. (1996). Elaboration of type-1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes. A potential pathogenetic link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation*, 93(1), 106-110.
- Maas, A. H., & Appelman, Y. E. (2010). Gender differences in coronary heart disease. *Neth Heart J*, 18(12), 598-602.
- Madala, M. C., Franklin, B. A., Chen, A. Y., Berman, A. D., Roe, M. T., Peterson, E. D., Ohman, E. M., Smith, S. C., Jr., Gibler, W. B., McCullough, P. A., & Investigators, C. (2008). Obesity and age of first non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 52(12), 979-985.
- Malik, S., Wong, N. D., Franklin, S. S., Kamath, T. V., L'Italien, G. J., Pio, J. R., & Williams, G. R. (2004). Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*, 110(10), 1245-1250.
- Mallaina, P., Lionis, C., Rol, H., Imperiali, R., Burgess, A., Nixon, M., & Malvestiti, F. M. (2013). Smoking cessation and the risk of cardiovascular disease outcomes predicted from established risk scores: results of the Cardiovascular Risk Assessment among Smokers in Primary Care in Europe (CV-ASPIRE) study. *BMC Public Health*, 13, 362.
- Manson, J. E., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Willett, W. C., Rosner, B., Monson, R. R., Speizer, F. E., & Hennekens, C. H. (1990). A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*, 322(13), 882-889.

- Martinez-Gonzalez, M. A., & Bes-Rastrollo, M. (2014). Dietary patterns, Mediterranean diet, and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*, 25(1), 20-26.
- Martinez-Gonzalez, M. A., Salas-Salvado, J., Estruch, R., Corella, D., Fito, M., & Ros, E. (2015). Benefits of the Mediterranean Diet: Insights from the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis*, 58(1), 50-60.
- Mason, C., & Katzmarzyk, P. T. (2009). Effect of the site of measurement of waist circumference on the prevalence of the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, 103(12), 1716-1720.
- Mathew, B., Francis, L., Kayalar, A., & Cone, J. (2008). Obesity: effects on cardiovascular disease and its diagnosis. *J Am Board Fam Med*, 21(6), 562-568.
- Mathieu, P., Lemieux, I., & Despres, J. P. (2010). Obesity, inflammation, and cardiovascular risk. *Clin Pharmacol Ther*, 87(4), 407-416.
- McGill, H. C., Jr., McMahan, C. A., Malcom, G. T., Oalmann, M. C., & Strong, J. P. (1995). Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 15(4), 431-440.
- Menotti, A., Keys, A., Aravanis, C., Blackburn, H., Dontas, A., Fidanza, F., Karvonen, M. J., Kromhout, D., Nedeljkovic, S., Nissinen, A., & et al. (1989). Seven Countries Study. First 20-year mortality data in 12 cohorts of six countries. *Ann Med*, 21(3), 175-179.
- Milionis, H. J., Filippatos, T. D., Derdemezis, C. S., Kalantzi, K. J., Goudevenos, J., Seferiadis, K., Mikhailidis, D. P., & Elisaf, M. S. (2007). Excess body weight and risk of first-ever acute ischaemic non-embolic stroke in elderly subjects. *Eur J Neurol*, 14(7), 762-769.
- Milman, S., & Crandall, J. P. (2011). Mechanisms of vascular complications in prediabetes. *Med Clin North Am*, 95(2), 309-325.
- Mongraw-Chaffin, M. L., Peters, S. A., Huxley, R. R., & Woodward, M. (2015). The sex-specific association between BMI and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of 95 cohorts with 1.2 million participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 3(6), 437-449.

- Moutzouri, E., Tsimihodimos, V., Rizos, E., & Elisaf, M. (2011). Prediabetes: to treat or not to treat? *Eur J Pharmacol*, 672(1-3), 9-19.
- Nikolic, D., Katsiki, N., Montalto, G., Isenovic, E. R., Mikhailidis, D. P., & Rizzo, M. (2013). Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches. *Nutrients*, 5(3), 928-948.
- Nobecourt, E., Jacqueminet, S., Hansel, B., Chantepie, S., Grimaldi, A., Chapman, M. J., & Kontush, A. (2005). Defective antioxidative activity of small dense HDL3 particles in type 2 diabetes: relationship to elevated oxidative stress and hyperglycaemia. *Diabetologia*, 48(3), 529-538.
- Nordmann, A. J., Suter-Zimmermann, K., Bucher, H. C., Shai, I., Tuttle, K. R., Estruch, R., & Briel, M. (2011). Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med*, 124(9), 841-851 e842.
- Otsuka, F., Yasuda, S., Noguchi, T., & Ishibashi-Ueda, H. (2016). Pathology of coronary atherosclerosis and thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther*, 6(4), 396-408.
- Panagiotakos, D., Kalogeropoulos, N., Pitsavos, C., Roussinou, G., Palliou, K., Chrysohoou, C., & Stefanadis, C. (2009a). Validation of the MedDietScore via the determination of plasma fatty acids. *Int J Food Sci Nutr*, 60 Suppl 5, 168-180.
- Panagiotakos, D., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Palliou, K., Lentzas, I., Skoumas, I., & Stefanadis, C. (2009b). Dietary patterns and 5-year incidence of cardiovascular disease: a multivariate analysis of the ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 19(4), 253-263.
- Panagiotakos, D. B., Georgousopoulou, E. N., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Metaxa, V., Georgiopoulos, G. A., Kalogeropoulou, K., Tousoulis, D., Stefanadis, C., & group, A. S. (2015a). Ten-year (2002-2012) cardiovascular disease incidence and all-cause mortality, in urban Greek population: the ATTICA Study. *Int J Cardiol*, 180, 178-184.
- Panagiotakos, D. B., Georgousopoulou, E. N., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Skoumas, I., Pitaraki, E., Georgiopoulos, G. A., Nttertmani, M., Christou, A., Stefanadis, C., & Group, A. S. (2015b). Exploring the path of Mediterranean diet on 10-Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 116 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

- year incidence of cardiovascular disease: the ATTICA study (2002-2012). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 25(3), 327-335.
- Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., Chrysohoou, C., Risvas, G., Kontogianni, M. D., Zampelas, A., & Stefanadis, C. (2004). Epidemiology of overweight and obesity in a Greek adult population: the ATTICA Study. *Obes Res*, 12(12), 1914-1920.
- Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., & Stefanadis, C. (2006). Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 16(8), 559-568.
- Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., & Stefanadis, C. (2009c). Inclusion of dietary evaluation in cardiovascular disease risk prediction models increases accuracy and reduces bias of the estimations. *Risk Anal*, 29(2), 176-186.
- Papathanasiou, G., Georgoudis, G., Papandreou, M., Spyropoulos, P., Georgakopoulos, D., Kalfakakou, V., & Evangelou, A. (2009). Reliability measures of the short International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Greek young adults. *Hellenic J Cardiol*, 50(4), 283-294.
- Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M. T., Corra, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F. D., Locher, M. L., Lollgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., Richter, D. J., Sattar, N., Smulders, Y., Tiberi, M., van der Worp, H. B., van Dis, I., Verschuren, W. M., & Authors/Task Force, M. (2016). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 37(29), 2315-2381.
- Pitsavos, C., Panagiotakos, D. B., Chrysohoou, C., Skoumas, J., Papaioannou, I., Stefanadis, C., & Toutouzias, P. K. (2002). The effect of Mediterranean diet on the risk of the development of acute coronary syndromes in hypercholesterolemic people: a case-control study (CARDIO2000). *Coron Artery Dis*, 13(5), 295-300.

- Pitsavos, C., Panagiotakos, D. B., Chryschoou, C., & Stefanadis, C. (2003). Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health*, 3, 32.
- Pittas, A. G., Joseph, N. A., & Greenberg, A. S. (2004). Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(2), 447-452.
- Poirier, P., Giles, T. D., Bray, G. A., Hong, Y., Stern, J. S., Pi-Sunyer, F. X., Eckel, R. H., American Heart, A., Obesity Committee of the Council on Nutrition, P. A., & Metabolism. (2006). Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 113(6), 898-918.
- Poirier, P., Martin, J., Marceau, P., Biron, S., & Marceau, S. (2004). Impact of bariatric surgery on cardiac structure, function and clinical manifestations in morbid obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2(2), 193-201.
- Psaltopoulou, T., Sergentanis, T. N., Panagiotakos, D. B., Sergentanis, I. N., Kosti, R., & Scarmeas, N. (2013). Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol*, 74(4), 580-591.
- Qiu, M., Shen, W., Song, X., Ju, L., Tong, W., Wang, H., Zheng, S., Jin, Y., Wu, Y., Wang, W., & Tian, J. (2015). Effects of prediabetes mellitus alone or plus hypertension on subsequent occurrence of cardiovascular disease and diabetes mellitus: longitudinal study. *Hypertension*, 65(3), 525-530.
- Rabkin, S. W., Mathewson, F. A., & Hsu, P. H. (1977). Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. *Am J Cardiol*, 39(3), 452-458.
- Ragbir, S., & Farmer, J. A. (2010). Dysfunctional high-density lipoprotein and atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*, 12(5), 343-348.
- Ritchie, S. A., Ewart, M. A., Perry, C. G., Connell, J. M., & Salt, I. P. (2004). The role of insulin and the adipocytokines in regulation of vascular endothelial function. *Clin Sci (Lond)*, 107(6), 519-532.

- Rocca, A. S., LaGreca, J., Kalitsky, J., & Brubaker, P. L. (2001). Monounsaturated fatty acid diets improve glycemic tolerance through increased secretion of glucagon-like peptide-1. *Endocrinology*, 142(3), 1148-1155.
- Rodriguez-Monforte, M., Flores-Mateo, G., & Sanchez, E. (2015). Dietary patterns and CVD: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Nutr*, 114(9), 1341-1359.
- Romero-Corral, A., Caples, S. M., Lopez-Jimenez, F., & Somers, V. K. (2010). Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest*, 137(3), 711-719.
- Ross, R., Berentzen, T., Bradshaw, A. J., Janssen, I., Kahn, H. S., Katzmarzyk, P. T., Kuk, J. L., Seidell, J. C., Snijder, M. B., Sorensen, T. I., & Despres, J. P. (2008). Does the relationship between waist circumference, morbidity and mortality depend on measurement protocol for waist circumference? *Obes Rev*, 9(4), 312-325.
- Schwingshackl, L., Missbach, B., Konig, J., & Hoffmann, G. (2015). Adherence to a Mediterranean diet and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*, 18(7), 1292-1299.
- Seidell, J. C. (2010). Waist circumference and waist/hip ratio in relation to all-cause mortality, cancer and sleep apnea. *Eur J Clin Nutr*, 64(1), 35-41.
- Seifalian, A. M., Filippatos, T. D., Joshi, J., & Mikhailidis, D. P. (2010). Obesity and arterial compliance alterations. *Curr Vasc Pharmacol*, 8(2), 155-168.
- SSHC. (1999). Ministry of Health and Welfare. Dietary guidelines for adults in Greece. *Archives Hellenic Medicine*, 16(5), 516-524.
- Steppan, C. M., Bailey, S. T., Bhat, S., Brown, E. J., Banerjee, R. R., Wright, C. M., Patel, H. R., Ahima, R. S., & Lazar, M. A. (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409(6818), 307-312.
- Tabak, A. G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E. J., & Kivimaki, M. (2012). Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*, 379(9833), 2279-2290.
- Tellis, C. C., & Tselepis, A. D. (2009). The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis may depend on its lipoprotein carrier in plasma. *Biochim Biophys Acta*, 1791(5), 327-338.

- Trichopoulou, A., Costacou, T., Bamia, C., & Trichopoulos, D. (2003). Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*, 348(26), 2599-2608.
- Twig, G., Yaniv, G., Levine, H., Leiba, A., Goldberger, N., Derazne, E., Ben-Ami Shor, D., Tzur, D., Afek, A., Shamiss, A., Haklai, Z., & Kark, J. D. (2016). Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med*, 374(25), 2430-2440.
- UNESCO. (2013). Mediterranean diet. Inscribed in 2013 (8.COM) on the Representative List of the Intangible Cultural Heritage of Humanity. <http://www.unesco.org/culture/ich/en/RL/mediterranean-diet-00884> (14/2/21017).
- van Bussel, B. C., Henry, R. M., Ferreira, I., van Greevenbroek, M. M., van der Kallen, C. J., Twisk, J. W., Feskens, E. J., Schalkwijk, C. G., & Stehouwer, C. D. (2015). A healthy diet is associated with less endothelial dysfunction and less low-grade inflammation over a 7-year period in adults at risk of cardiovascular disease. *J Nutr*, 145(3), 532-540.
- Vazquez, G., Duval, S., Jacobs, D. R., Jr., & Silventoinen, K. (2007). Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev*, 29, 115-128.
- WHO. (2004). Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*, 363(9403), 157-163.
- Wannamethee, S. G., Papacosta, O., Whincup, P. H., Carson, C., Thomas, M. C., Lawlor, D. A., Ebrahim, S., & Sattar, N. (2010). Assessing prediction of diabetes in older adults using different adiposity measures: a 7 year prospective study in 6,923 older men and women. *Diabetologia*, 53(5), 890-898.
- WHO. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic. ISBN: 92 94 120894 120895.
- WHO/IDF. (2009). World Health Organization/International Diabetes Foundation: Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a World Health Organization/International
- Μεσογειακή διατροφή και 10ετής επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου, σε προ-διαβητικούς και 120 διαβητικούς ασθενείς: μελέτη ΑΤΤΙΚΗ/Θεοδόσιος Φιλιππάτος

Diabetes Foundation Consultation.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241594934_eng.pdf. Accessed,
15/2/2017.

WMA. (2000). Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research
Involving Human Subjects.
[http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-
media-type&footer-right=\[page\]/\[toPage\]](http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=[page]/[toPage]). Accessed 15/2/2017.

Woodward, M., Brindle, P., Tunstall-Pedoe, H., & estimation, S. g. o. r. (2007). Adding
social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the
ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC).
Heart, 93(2), 172-176.

Yannakoulia, M., Panagiotakos, D., Pitsavos, C., Lentzas, Y., Chrysoshoou, C., Skoumas,
I., & Stefanadis, C. (2009). Five-year incidence of obesity and its
determinants: the ATTICA study. Public Health Nutr, 12(1), 36-43.

Zavaroni, I., Bonini, L., Gasparini, P., Barilli, A. L., Zuccarelli, A., Dall'Aglia, E.,
Delsignore, R., & Reaven, G. M. (1999). Hyperinsulinemia in a normal
population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus,
hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited.
Metabolism, 48(8), 989-994.

Zimmet, P., Alberti, K. G., & Shaw, J. (2001). Global and societal implications of the
diabetes epidemic. Nature, 414(6865), 782-787.